



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO I148M DE LA ADIPONUTRINA
CON HÍGADO GRASO Y VARIABLES METABÓLICAS EN POBLACIÓN
MEXICANA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO DE ALIMENTOS**

PRESENTA

ANGEL RENÉ LÓPEZ URIBE



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. en C. Lucía Cornejo Barrera

VOCAL: Dra. Martha Patricia Coello Coutiño

SECRETARIO: M. en C. Rosalinda Posadas Sánchez

1er. SUPLENTE: Dra. Tzvetanka Dimitrova Dinkova

2do. SUPLENTE: Dra. Iliana Elvira González Hernández

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“IGNACIO CHÁVEZ”

ASESOR DEL TEMA: _____

M. en C. Rosalinda Posadas Sánchez

SUSTENTANTE: _____

Angel René López Uribe

El presente trabajo se realizó gracias al financiamiento económico otorgado por el

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA PROYECTO No. 150537

ABREVIATURAS

AGL	Ácidos grasos libres
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CC	Homocigoto silvestre para la variante I148M del gen de la adiponutrina
C-HDL	Colesterol de la lipoproteína de alta densidad
ChREBP	Proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono (por sus siglas en inglés)
CG	Heterocigoto para la variante I148M del gen de la adiponutrina
C-LDL	Colesterol de la lipoproteína de baja densidad
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
EAC	Enfermedad arterial coronaria
EH	Esteatosis hepática
GAS	Grasa abdominal subcutánea
GAT	Grasa abdominal total
GAV	Grasa abdominal visceral
GEA	Genética de la Enfermedad Aterosclerosa
GG	Homocigoto para la variante I148M del gen de la adiponutrina
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
HG	Hígado graso
HOMA-RI	Modelo homeostático de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés)
IAH:B	Índice de atenuación hígado / bazo
IMC	Índice de masa corporal
NCEP	Programa Nacional de Educación del Colesterol (por sus siglas en inglés)
PCR	Proteína C reactiva
PNPLA3	Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (por sus siglas en inglés)
RI	Resistencia a la insulina
RM	Razón de momios
SM	Síndrome metabólico
SREBP1c	Proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides 1c (por sus siglas en inglés)
TA	Tejido adiposo
TAC	Tomografía axial computada
TG	Triglicéridos
UH	Unidades Hounsfield
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE GENERAL

I. RESUMEN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
1. Obesidad	
1.1 Epidemiología.....	3
1.2 Tejido adiposo.....	4
2. Hígado graso	
2.1 Definición.....	4
2.2 Prevalencia.....	4
2.3 Causas.....	5
2.4 Consecuencias metabólicas.....	5
2.5 Diagnóstico.....	7
3. Adiponutrina	
3.1 Estructura, función, síntesis y regulación.....	8
3.2 Polimorfismo de la variante I148M e hígado graso.....	9
3.3 Interacción gen-dieta.....	11
III. JUSTIFICACION.....	13
IV. OBJETIVOS.....	13
V. MATERIAL Y METODOS	
• Población (Estudio GEA).....	14
• Métodos clínicos.....	15
• Análisis de laboratorio.....	15
• Estudios de tomografía axial computada.....	17
• Definición de factores de riesgo cardiovascular.....	17
• Análisis estadístico.....	18
VI. RESULTADOS.....	20
VII. DISCUSION.....	30
VIII. CONCLUSIONES.....	35
IX. ANEXO	
• Carta de consentimiento informado.....	36
• Cuestionario de riesgo cardiometabólico.....	41
• Frecuencia de consumo de alimentos.....	50
X. BIBLIOGRAFÍA.....	59

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Expresión del gen de la adiponutrina en diferentes tejidos humanos	9
Figura 2. Modelo tridimensional del sitio activo de la adiponutrina	10
Figura 3. Frecuencia de los genotipos de la adiponutrina en población total y con hígado graso	20
Figura 4. Frecuencia alélica del gen de la adiponutrina en población total y con hígado graso	21
Figura 5. Prevalencia de hígado graso de acuerdo al genotipo de la adiponutrina.....	21
Tabla 1. Características antropométricas y lipídicas de la población total dividida por genotipos de la adiponutrina	22
Tabla 2. Características bioquímicas de la población total en función del genotipo de la adiponutrina	23
Figura 6. Actividad de las enzimas transaminasas en función del genotipo de la adiponutrina	24
Tabla 3. Depósitos de grasa abdominal en la población total dividida estratificada por genotipos de la adiponutrina	25
Tabla 4. Características de la dieta de la población total dividida por genotipos de la adiponutrina	25
Figura 7. Coeficientes de correlación de Spearman entre el índice de atenuación hígado/bazo y los componentes de la dieta en mujeres	27
Figura 8. Coeficientes de correlación de Spearman entre el índice de atenuación hígado/bazo y los componentes de la dieta en hombres	27
Figura 9. Razón de momios para la asociación de hígado graso, enzimas hepáticas, HOMA-RI y RI en el TA con el polimorfismo I148M de la adiponutrina.....	28

I. RESUMEN

Antecedentes: La presencia de hígado graso (HG) se asocia de manera positiva con la obesidad general y la resistencia a la insulina (RI). Estudios genéticos en otras etnias reportan que el polimorfismo I148M del gen de la adiponutrina se asocia tanto con la acumulación de grasa hepática como con alteraciones metabólicas, independientemente de la obesidad. **Objetivos:** Determinar la frecuencia alélica de la variante I148M del gen de la adiponutrina en población mexicana. Analizar si el polimorfismo I148M de la adiponutrina se asocia con la presencia de HG y otras anomalías metabólicas, y si la dieta tiene influencia en estas asociaciones. **Material y métodos:** Se estudiaron 1301 individuos de ambos géneros, de 30-75 años de edad, sin historia familiar ni personal de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerosa prematura. A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información sobre historia familiar y personal de ECV, hábitos dietéticos, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos. Mediante tomografía axial computada (TAC) se identificó la presencia de HG, definida como índice de atenuación hígado/bazo (IAH:B) inferior a 1.0. Se determinaron las concentraciones de lípidos, lipoproteínas, glucosa, enzimas hepáticas, ácido úrico, creatinina, apolipoproteínas, proteína C reactiva (PCR), insulina, adiponectina y ácidos grasos libres (AGL). La genotipificación del polimorfismo funcional en la posición I148M de la adiponutrina se determinó usando sondas TaqMan. **Resultados:** La prevalencia de HG fue 31.0% y la frecuencia del alelo de riesgo I148M fue 58.0%. En las mujeres portadoras de los genotipos CC y CG, el IAH:B se correlacionó directa y significativamente con la ingesta de proteína ($p < 0.050$). Este efecto benéfico se perdió en las portadoras del genotipo GG. En los hombres, las kilocalorías totales y la grasa total se

asociaron de manera inversa y significativamente con el IAH:B ($p < 0.050$) en los homocigotos GG. Por otro lado, la ingesta de hidratos de carbono totales se asoció de manera positiva y significativa el IAH:B ($p < 0.050$) en los hombres con el genotipo CC y CG; el efecto benéfico se perdió en los homocigotos GG. La variante I148M se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de presentar HG (RM=2.80 [1.90-4.25]) ($p < 0.001$), ALT elevada (RM=1.35 [1.05-1.73]) ($p = 0.007$), AST elevada (RM=1.73 [1.35-1.94]) ($p < 0.001$), HOMA-RI elevado (RM=1.57 [1.13-2.18]) ($p = 0.007$) y RI en el TA (RM=1.50 [1.08-2.07]) ($p = 0.013$). **Conclusiones:** En población mexicana, el polimorfismo I148M del gen de la adiponutrina se asoció con HG, RI, RI en el TA bajo un modelo dominante y mayor actividad de las enzimas hepáticas bajo un modelo recesivo. Los resultados sugieren un efecto diferencial del polimorfismo dependiendo del género y del tipo de macronutrimiento.

II. MARCO TEÓRICO

1. OBESIDAD

1.1. Epidemiología

La obesidad se considera la enfermedad del siglo XXI, a nivel mundial ha alcanzado proporciones alarmantes. La Organización Mundial de la Salud estima que en el 2005 había en todo el mundo 1,600 millones de adultos con sobrepeso y al menos 400 millones de adultos con obesidad; estima que para el año 2015, existirán 2,300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad.¹

En México, el 63% de los hombres y el 70% de las mujeres entre 20 y 59 años tienen exceso de peso, lo que coloca a nuestro país en el segundo lugar a nivel mundial de obesidad en adultos.² Además, de manera paralela al incremento de la obesidad, se ha observado un aumento en la prevalencia de anormalidades metabólicas tales como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular y cáncer, entre otras.²

Se ha reportado que el incremento en el contenido de grasa corporal tiene una gran importancia y que la obesidad central favorece la acumulación de grasa abdominal visceral (GAV),³ considerada la responsable de ciertas anormalidades metabólicas; por lo que, se ha replanteado la función del tejido adiposo (TA) pasando de ser exclusivamente el reservorio de ácidos grasos a un órgano que participa en procesos endócrinos e inflamatorios,⁴ y cuya disfunción puede dar lugar a la aparición de hiperinsulinemia, RI e HG.⁴

1.2. Tejido Adiposo

El tejido adiposo es el depósito de almacenamiento de energía en forma de grasa, la cual puede movilizarse para satisfacer las demandas metabólicas del organismo. El TA es un órgano heterogéneo y su localización puede ser subcutánea y/o intra-abdominal. Los adipocitos de la GAV o grasa intra-abdominal presentan mayor tasa de lipólisis, lo que aumenta el flujo de AGL hacia el hígado.³ El incremento de la GAV se asocia positivamente con el contenido de grasa hepática, RI y RI hepática.⁵ En comparación con el índice de masa corporal (IMC) o la grasa total, la severidad del depósito de grasa intrahepática o esteatosis hepática (EH) tiene una alta correlación con la GAV, y en menor grado con la grasa abdominal subcutánea (GAS).⁶

2 HIGADO GRASO

2.1. Definición

El hígado graso no alcohólico fue descrito por primera vez en 1980,⁷ y se caracteriza por la acumulación de triglicéridos (TG) en una cantidad mayor del 5.6% del peso del hígado, en ausencia del consumo excesivo de alcohol (<20 g/día) y del uso de medicamentos tales como glucocorticoides, ácido valproico, metotrexato y de otras causas que dan lugar a HG.⁸

2.2. Prevalencia

La prevalencia del HG ha aumentado en forma paralela al incremento de obesidad y DM2 y constituye la enfermedad hepática más frecuente en el mundo occidental.⁹ Se incrementa con la edad, es más común en hombres,¹⁰ en pacientes con DM2 (40-75%), obesos (33-76%) y/o con síndrome metabólico (SM),¹¹ alcanzando una prevalencia del 99% en

individuos con obesidad mórbida. Además, se ha reportado que existen diferencias étnicas en la prevalencia de HG,¹² es más común en hispanos (45%), en comparación con blancos (33%) y afroamericanos (24%).

En nuestro país, en un estudio realizado en el 2002, la prevalencia de HG en población adulta asintomática residente en la Ciudad de México fue de 14.3%.¹⁰ Sin embargo, en adultos con SM la prevalencia fue del 82.9%.¹¹ En la actualidad los diferentes estudios realizados han informado prevalencias de HG que van desde 7.1 hasta 32.1%.^{10,13,14} El número limitado de estudios realizados, las diferencias en las características de los sujetos incluidos, el tamaño de muestra y los diferentes métodos de diagnóstico para definir el HG, no permiten identificar el porcentaje real de la prevalencia de esta enfermedad hepática en nuestra población y dificultan su comparación con la de otros grupos étnicos.

2.3 Causas

El origen del HG es multifactorial, intervienen tanto factores ambientales como genéticos. Entre los primeros se encuentra el estilo de vida, que se caracteriza por el aporte hipercalórico de hidratos de carbono,¹⁵ grasa saturada¹⁶ y alimentos con procesamiento industrial,¹⁷ aunado a una disminución del gasto energético, con la consecuencia de ganancia de peso.¹⁶ Sin embargo, no todos los pacientes con HG presentan obesidad, y como se señaló anteriormente, existen claras diferencias étnicas,¹² lo que sugiere que esta patología tiene un claro factor genético.¹⁸

2.4 Consecuencias metabólicas

El HG es el resultado de la acumulación de lípidos en el tejido hepático,¹⁹ debido a varios factores: 1) el incremento del aporte de AGL a causa del aumento en la lipólisis tanto del

TA subcutáneo como visceral y/o al aumento de la ingesta de grasa dietética, 2) disminución de la β -oxidación, 3) aumento de la lipogénesis hepática de *novo*, y 4) disminución de la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).²⁰

El hígado capta AGL del torrente sanguíneo, estos pueden ser utilizados como fuente de energía, almacenados o exportados tras la síntesis de lípidos y lipoproteínas. Tanto en la obesidad como en la RI, aumentan el flujo de AGL hacia el hígado. Los AGL son esterificados, y quedan almacenados como vacuolas de TG en los hepatocitos, o pueden ser ensamblados junto con la apolipoproteína B en las VLDL para después ser secretados al torrente sanguíneo. Cuando la tasa de síntesis de TG sobrepasa la capacidad de producción de VLDL y de su exportación, los TG se acumulan dentro de los hepatocitos, dando lugar a la esteatosis.²¹ En sujetos con HG la hipertrigliceridemia es la alteración lipídica más frecuente y se acompaña de concentraciones bajas del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) y aumento de partículas pequeñas y densas de la lipoproteína de baja densidad que son aterogénicas,²² debido a que permanecen más tiempo en el espacio subendotelial y son más susceptibles a ser oxidadas.

Se ha demostrado que el aumento de TG en los hepatocitos, está relacionada estrechamente con RI. Sin embargo, en la actualidad no se ha definido si la RI es causa o consecuencia del HG. En el TA, la insulina inhibe la lipólisis para mantener las concentraciones sanguíneas de AGL y TG en valores adecuados. No obstante, cuando el tejido graso se vuelve resistente a la acción de la hormona, los TG almacenados en los adipocitos se hidrolizan, generando AGL que son transportados por el torrente sanguíneo a otros órganos como el músculo, vasos sanguíneos e hígado. En el hígado, el exceso de AGL

induce la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) y mayor síntesis de VLDL. El exceso de glucosa en el plasma estimula una mayor síntesis de insulina por el páncreas, pero el hígado al volverse resistente a la insulina, continua sintetizando glucosa, dando lugar a hiperglucemia.²³

También se ha demostrado que el incremento de la grasa corporal correlaciona con el incremento de las concentraciones de proteínas inflamatorias, tales como leptina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas 1 β , 6, 8 y 10.⁴ La interleucina 6 y en menor proporción el factor de necrosis tumoral alfa, favorecen la síntesis de PCR, un marcador de inflamación que se asocia positivamente con el contenido de grasa intrahepática.⁹

2.5 Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico del HG es la biopsia hepática, sin embargo, por tratarse de un método invasivo no se puede realizar sin que exista un motivo clínico sólido. En la actualidad existen técnicas de imagen que permiten evaluar la presencia de grasa en el tejido hepático.

El ultrasonido es la técnica más utilizada y económica, permite detectar esteatosis moderada y severa, es decir, cuando la grasa hepática excede el 30%. La sensibilidad y especificidad del método es de 73.3-90.5% y 69.6-85.2%, respectivamente.^{24,25} La TAC es un método cuantitativo validado para evaluar y cuantificar: 1) la calcificación arterial coronaria, 2) la grasa abdominal total (GAT), GAS y GAV²⁶ y 3) la atenuación del tejido hepático²⁷ y se expresa en unidades Hounsfield (UH). Al aumentar la esteatosis, la atenuación del hígado disminuye alrededor de 1.6 UH por cada miligramo de TG

depositado por gramo de tejido hepático.²⁷ Se considera HG cuando el cálculo del índice de atenuación hígado/bazo (IAH:B) es <1 .²⁸ La TAC permite detectar EH cuando la grasa hepática excede el 30%, con sensibilidad de 46.1-72.0% y especificidad del 88.1-94.6%.²⁵ Una ventaja que tiene esta técnica es el empleo del bazo como referencia y, que la atenuación hepática reportada es el promedio de UH de la medición de varias regiones del tejido hepático.

La resonancia magnética es probablemente el método más certero y rápido para medir grasa hepática; sin embargo, es costoso. Permite diagnosticar EH cuando el contenido de grasa es $\geq 5.56\%$;²⁹ la sensibilidad y especificidad de este método son 72.7-88.5% y 92.0-95.7%, respectivamente.²⁵

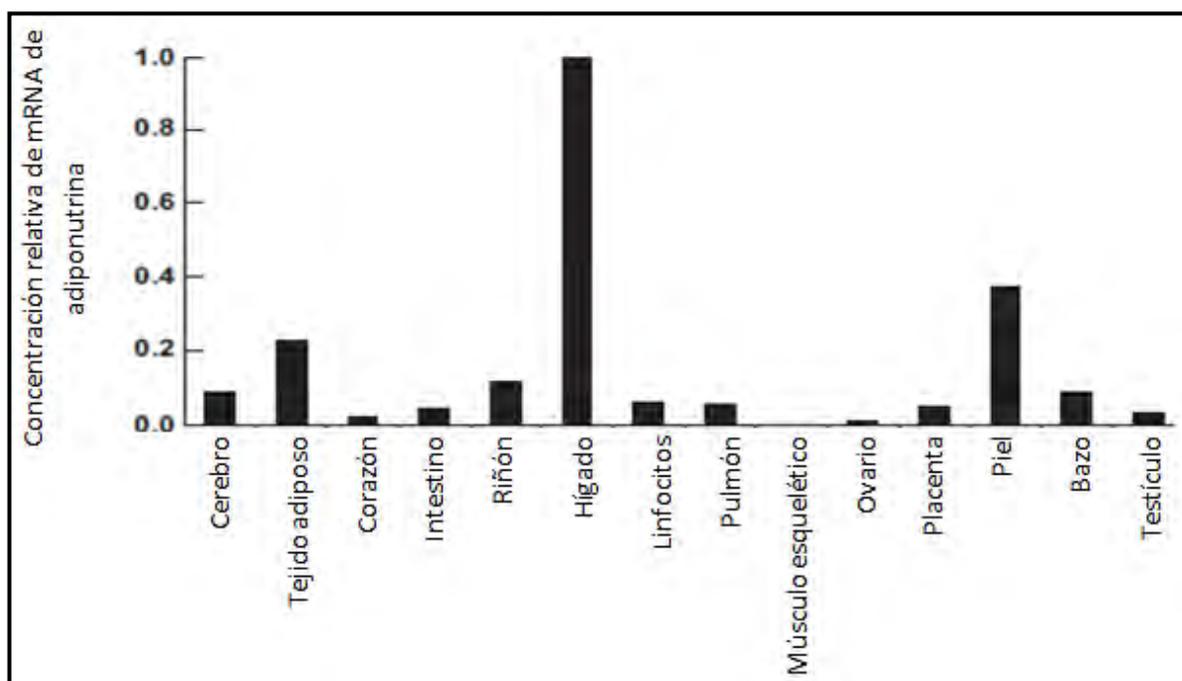
3. ADIPONUTRINA

3.1 Estructura, función, síntesis y regulación

La adiponutrina (PNPLA3, por sus siglas en inglés) es una proteína, miembro de la familia PNPLA de las lipasas que participan en la hidrólisis de TG. El gen adiponutrina se localiza en el cromosoma 22 (22q13.31), su traducción da lugar a una proteína de 481 aminoácidos,³⁰ se localiza en el retículo endoplasmático y pareciera tener actividad de hidrolasa de TG y/o diacilglicerol transacilasa.³¹ Su expresión se encuentra regulada positivamente por glucosa e insulina a través de la proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono (ChREBP) y de la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides 1c (SREBP-1c).³² La expresión de adiponutrina varía dependiendo de la especie,^{33,34} en la Figura 1 se muestra la expresión de adiponutrina en varios tejidos de humano; se observa una mayor expresión

en el hígado, seguida por la expresión en piel y TA.³⁵ Sin embargo, los estudios *in vivo* no han sido contundentes para establecer una participación de la adiponutrina en la movilización de TG hepáticos.^{36,37}

Figura 1. Expresión del gen de la adiponutrina en diferentes tejidos humanos³⁵

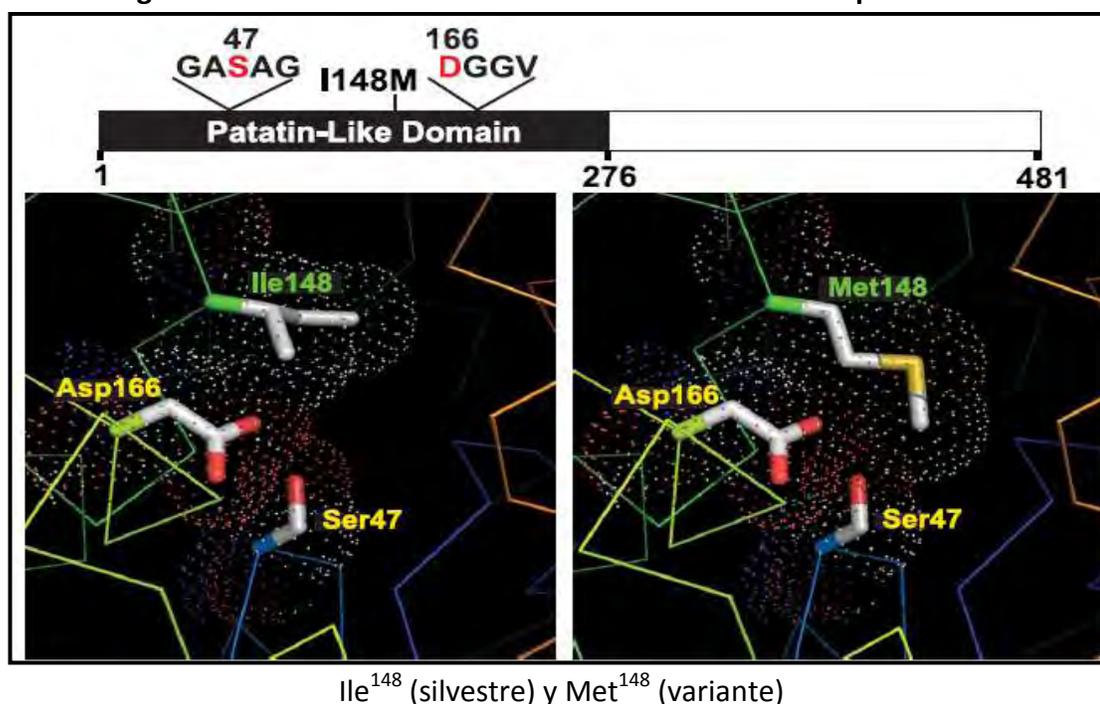


3.2 Polimorfismo de la variante I148M e hígado graso

La cantidad de TG que puede contener el hígado varía desde menos del 1% hasta más del 50% de su peso total.³⁵ Sin embargo, se desconocen los factores que determinan la variación interindividual en el contenido de grasa hepática y que pueden favorecer el desarrollo de HG. Los estudios del genoma completo y de asociación de genes candidatos han identificado algunas variantes que predisponen a los sujetos al desarrollo de HG no alcohólico. Sin embargo, el gen que se asocia consistentemente con la susceptibilidad genética de EH en humanos es el de la adiponutrina.^{38,39,40}

En la población del Estudio del Corazón de Dallas, una cohorte poblacional, epidemiológica y multiétnica, utilizando el análisis de asociación del genoma completo, Romeo y colaboradores³⁸ reportaron por primera ocasión la asociación entre el polimorfismo de un solo nucleótido del gen de la adiponutrina, el rs738409 C→G, con el HG e inflamación hepática. Esta asociación fue independiente de la presencia de obesidad general, dislipidemia, diabetes, RI y de la ingesta de alcohol. La frecuencia del alelo G concuerda con la prevalencia relativa de EH en las tres etnias estudiadas: 17% en afroamericanos, 23% para caucásicos y la mayor frecuencia observada fue en hispanos (49%), lo que podría explicar la diferencia en la prevalencia de EH observada en distintas etnias.^{12,38} El polimorfismo rs738409 C→G del gen de la adiponutrina, que codifica para el cambio de isoleucina por metionina en el residuo 148 (I148M), inhibe la actividad de la enzima por impedimento estérico (Figura 2) y se ha asociado con el incremento de TG intrahepáticos.⁴¹

Figura 2. Modelo tridimensional del sitio activo de la adiponutrina⁴¹



Estudios subsecuentes han confirmado la asociación del alelo G con incremento en el riesgo en la acumulación de grasa intrahepática, presencia de EH, severidad histológica de la enfermedad y niveles elevados de enzimas hepáticas, tanto en adultos como en niños.^{42,43,44} También se ha descrito la asociación entre la variante I148M de la adiponutrina con el contenido de GAV^{44,45} y con RI, evaluada por el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-RI) en población taiwanesa normoglucémica.⁴⁶ En población italiana con obesidad, la variante se asoció con aumento en la actividad de las enzimas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST); no se encontró asociación entre la variante y la sensibilidad a la insulina, IMC o TG séricos.⁴⁴ En diferentes etnias, se ha mostrado que, tanto en niños como en adolescentes con obesidad, la variante I148M de la adiponutrina se asocia con mayor contenido de grasa hepática; sin embargo, esta asociación sólo se mantuvo en afroamericanos y caucásicos después de ajustar por edad, sexo e IMC.⁴³

3.3 Interacción gen-dieta

Son escasos los estudios que han evaluado interacciones entre la adiponutrina, los componentes de la dieta y el contenido de grasa hepática. En un estudio realizado en niños y adolescentes hispanos con sobrepeso, se observó que en los portadores del genotipo GG, la alta ingesta de hidratos de carbono y azúcar total se asoció positivamente con la presencia de HG.⁴⁷ Una asociación similar se observó en una cohorte multiétnica con edad promedio de 14.7 ± 3.3 años e IMC de 30.7 ± 7.2 kg/m²; la correlación fue positiva sólo para los homocigotos GG entre el consumo del índice de grasa poliinsaturada omega 6/omega 3 con el contenido de grasa hepática, independientemente del grupo étnico.⁴⁸ En otro

estudio en población adulta se evaluó la asociación entre la ingesta de fibra, el contenido de grasa hepática y el polimorfismo I148M; no observaron interacción entre el polimorfismo y la ingesta de fibra. Sin embargo, el alelo 148M incrementó el riesgo de desarrollar HG en sujetos sin SM, independiente de los componentes de la dieta y factores metabólicos.⁴⁹ Los datos anteriores en conjunto, sugieren que el ajuste en la ingesta de algún componente de la dieta en portadores del alelo 148M, podría ser una alternativa para prevenir y/o revertir la acumulación de grasa hepática.

III. JUSTIFICACIÓN

El hígado graso es en la actualidad una patología con alta prevalencia en la población mexicana. En nuestro país no se ha investigado la participación de factores genéticos que permitan explicar la variabilidad interindividual en la acumulación de la grasa intrahepática, como ha sido demostrado en otras etnias en las que el polimorfismo I148M del gen de la adiponutrina, se asocia tanto con la acumulación de grasa hepática como con alteraciones metabólicas. Estas consideraciones constituyen la base del interés e importancia de realizar un estudio que identifique marcadores genéticos de susceptibilidad para el desarrollo de HG en nuestra población. Los resultados del estudio tiene el potencial de permitir en un futuro cercano, establecer tratamientos preventivos individualizados y mejor dirigidos al considerar las características individuales.

IV. OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia alélica de la variante I148M del gen de la adiponutrina, en población mexicana.
- Investigar si el polimorfismo I148M del gen de la adiponutrina confiere susceptibilidad para la presencia de hígado graso y otras anomalías metabólicas en población mexicana.
- Evaluar la influencia de la dieta sobre las asociaciones entre la variante I148M del gen de la adiponutrina, con el hígado graso y las anomalías metabólicas.

V. METODOLOGÍA

Población (Estudio GEA)

El estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA) fue diseñado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, para examinar las bases genéticas de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y las relaciones entre los factores de riesgo tradicionales y los emergentes con la aterosclerosis clínica y subclínica en población adulta mexicana. El estudio incluyó la selección de 1000 pacientes con EAC prematura y 1500 individuos sin EAC (grupo control), de ambos géneros con un rango de edad de 30 a 75 años, residentes de la Ciudad de México, no relacionados y mestizos mexicanos en al menos tres generaciones previas. Los pacientes con EAC prematura (edad al diagnóstico: <55 años en hombres y <65 años en mujeres), se seleccionaron de la consulta externa, y del departamento de Hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, sin evento cardiovascular agudo o falla cardíaca congestiva en los tres meses previos al estudio, enfermedad hepática, renal, oncológica, tiroidea ó tratamiento con corticosteroides. Los participantes del grupo control, se seleccionaron de la población que acudía al banco de sangre del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, o fueron reclutados mediante invitación por medios escritos colocados en centros de servicio social. Los participantes con historia o evidencia de enfermedad hepática, renal, oncológica o tiroidea no fueron incluidos. El estudio GEA fue aprobado por el comité de bioética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y realizado con base a los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. Para el presente estudio se incluyeron 1301 participantes (mujeres n=655,

hombres n=646) del grupo control del estudio GEA. Debido a que la diabetes se asocia a una mayor prevalencia de HG, todos los sujetos con DM2, definida de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes⁵⁰ fueron excluidos del estudio.

A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios validados y estandarizados para obtener información demográfica, nivel de escolaridad, antecedentes familiares y personales de riesgo cardiovascular, hábitos dietéticos, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos. La dieta habitual durante el año previo se evaluó empleando un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, diseñado y validado por el Instituto Nacional de Salud Pública.⁵¹

Métodos clínicos

El peso se midió en kilogramos (kg) y la talla en centímetros (cm), utilizando una báscula calibrada y un estadímetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania). El IMC fue calculado con la fórmula peso (kg) / talla (m²). La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca con una aproximación de 0.5 cm. La tensión arterial se midió en tres ocasiones después de por lo menos cinco minutos de reposo, en posición sedente, utilizando un esfigmomanómetro digital Welch Allyn, series 52000 (Shaneateies Falls, N.Y. EUA). El promedio de las dos últimas mediciones consecutivas se utilizó para el análisis.

Análisis de laboratorio

Con ayuno de 10 a 12 horas, después de 20 minutos en posición sedente, se colectó sangre venosa en tubos con y sin anticoagulante EDTA (1.8 mg/mL). Después de centrifugar en

frío, el plasma y el suero se dividieron en 20 alícuotas para conservarlas a -70°C para su posterior análisis. El aislamiento de ADN se realizó por medio de extracción salina⁵² y se almacenó a -70°C hasta su uso. Se determinaron las concentraciones de glucosa, colesterol total, TG, C-HDL, apolipoproteína AI, apolipoproteína B, ALT, AST, fosfatasa alcalina (ALP), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), ácido úrico, creatinina y AGL con métodos enzimáticos estandarizados en un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD, Tokio, Japón).⁵³ La reproducibilidad y precisión de las determinaciones de los lípidos y lipoproteínas son evaluadas periódicamente por el Programa de Estandarización de Lípidos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (LSP-CDC, Atlanta, GA, EUA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores al 3%. El colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), se calculó con la fórmula de Friedwald modificada por De Long.⁵⁴ Se estimó el tamaño de las partículas de HDL y LDL.^{55,56} La PCR de alta sensibilidad se cuantificó por inmunonefelometría en un autoanalizador (BN Pro Spec nephelometer, Dade Behring Marburg GmbH, Alemania). La concentración de insulina en suero se determinó por radioinmunoanálisis (Millipore RIA Kit St. Charles, Missouri, EUA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 2.1% y 6.8%, respectivamente. La concentración de adiponectina se determinó por inmunoensayo (Quantikine ELISA, R&D Minneapolis, EUA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores al 10%. El polimorfismo funcional en la posición I148M del gen de la adiponutrina, se determinó empleando ensayos de genotipificación 5' exonucleasa TaqMan, en un equipo de PCR en tiempo real (ABI Prism 7900 HT Sequence Detection System, Applied Biosystem). Los resultados fueron analizados usando un software de discriminación alélica que permitió definir los distintos alelos de forma exacta. La RI se estimó con el HOMA-RI = [(Insulina (μU/mL)*glucosa

$(\text{mmol/L})/22.5]^{57}$ y la RI en el TA se obtuvo multiplicando la concentración de AGL $(\text{meq/L}) * \text{Insulina } (\mu\text{U/mL})^{58}$.

Estudios de tomografía axial computada

La TAC con multidetector es un método validado para cuantificar la calcificación arterial coronaria, la GAT, la GAS y la GAV e identificar la presencia de HG. En el presente trabajo se utilizó un tomógrafo multidetector de 64 canales (Somaton Sensation; 64, Forcheim, Alemania). Para medir la grasa abdominal se realizó un solo corte tomográfico a nivel del espacio intervertebral L4-L5. El área transversal total del TA abdominal se midió utilizando el rango de atenuación entre -190 a -30 UH. El área de GAV y de GAS, fueron separadas mediante un trazo manual siguiendo la pared muscular abdominal. Se cuantificó la GAT y la GAV en cm^2 y la GAS se calculó restando el área de GAV a la GAT. Para estimar la grasa intrahepática se practicó un solo corte tomográfico a nivel de T11-T12 ó T12-L1, con un grosor de 3 mm. Durante el análisis de las imágenes, se marcaron varias regiones de interés de 1 cm^2 en ambos lóbulos hepáticos y se obtuvo un promedio de estas medidas. También se identificaron 3 regiones de interés en el parénquima del bazo y se obtuvo el promedio de éstas.

Definición de factores de riesgo cardiovascular

Las dislipidemias se definieron de acuerdo a los siguientes puntos de corte; hipercolesterolemia: colesterol total $>200 \text{ mg/dL}$ ó C-LDL $\geq 130 \text{ mg/dL}$, hipertrigliceridemia: TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$, hipoalfalipoproteinemia: C-HDL $< 40 \text{ mg/dL}$ en hombres y $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres, ó cuando el individuo se encontraba en tratamiento regulador de lípidos. La

hipertensión arterial se definió con cifras de tensión arterial sistólica y diastólica $\geq 140/90$ mmHg y/o uso de medicamentos antihipertensivos. Se consideró sobrepeso con un IMC de 25 a 29.9 kg/m² y obesidad con un IMC ≥ 30 kg/m². La obesidad abdominal se definió como circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres.⁵⁹ La presencia de DM2 se definió con valores ≥ 126 mg/dL o con tratamiento con hipoglucemiantes.⁵⁰ El SM se definió con base a los criterios del NCEP-ATP III,⁶⁰ excepto para obesidad central.⁵⁹ Para definir los puntos de corte de otros factores de riesgo cardiometabólico en la muestra estudiada, de la base de datos GEA se seleccionó una submuestra de 131 hombres y 185 mujeres, sin obesidad y con valores normales de lípidos, glucosa y tensión arterial. Se consideró actividad elevada de ALT cuando el valor fue mayor o igual de la percentila 75 ($\geq p75$) (≥ 23 UI/L en mujeres, y ≥ 30 UI/L en hombres); para AST elevada: ≥ 27 UI/L en mujeres, y ≥ 29 UI/L en hombres; Insulina elevada: ≥ 16.97 μ U/mL en mujeres, y ≥ 15.20 μ U/mL en hombres; HOMA-RI elevado: ≥ 3.66 en mujeres, y ≥ 3.38 en hombres; RI en TA elevado: ≥ 11.00 en mujeres, y ≥ 8.22 en hombres.

Análisis estadístico

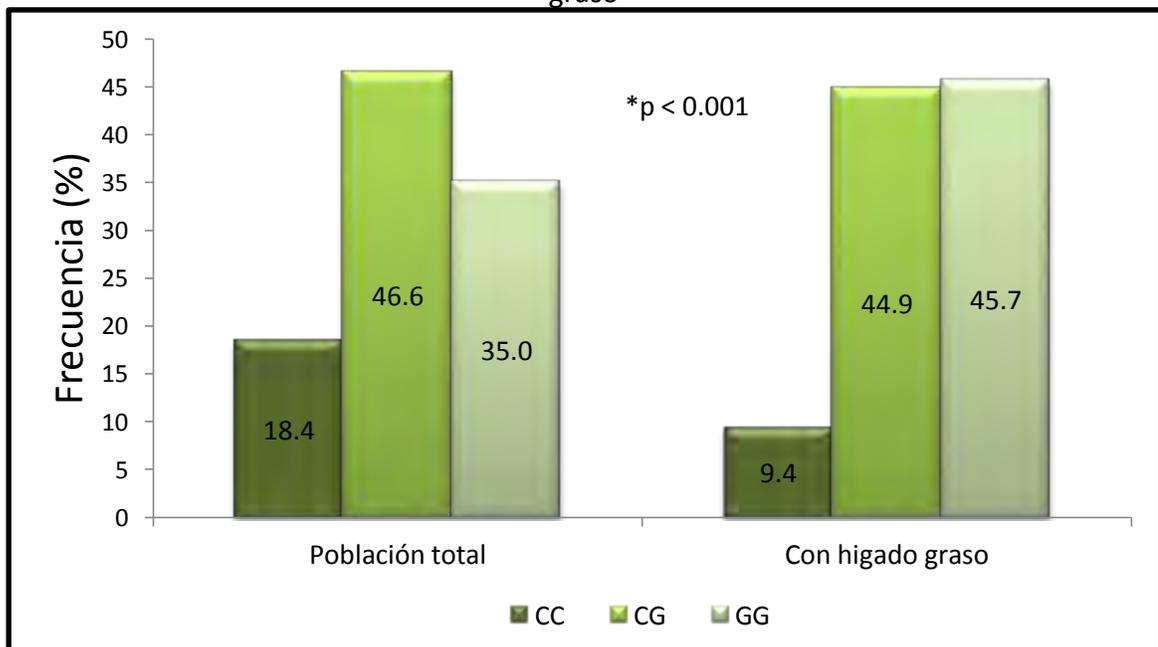
Las variables categóricas se expresan como proporción, las variables continuas como media \pm desviación estándar ó mediana (rango intercuartil). La frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo se obtuvo por conteo directo. Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg por medio de la prueba de Chi cuadrada. La comparación entre grupos de medias y medianas se realizó con la prueba de t de Student y U de Mann-Whitney, respectivamente. La comparación entre grupos se realizó utilizando la prueba de Chi cuadrada para variables categóricas, la prueba de ANOVA para variables continuas y Kruskal Wallis para variables

no paramétricas. Todos los análisis de las características antropométricas, lipídicas, bioquímicas y de la dieta se hicieron bajo modelo aditivo. Con el análisis de correlación de Spearman se analizaron las asociaciones entre los componentes de la dieta y el IAH:B, estratificado por sexo y genotipo de la adiponutrina. El análisis de regresión logística (razón de momios (RM) e intervalo de confianza al 95%) se hizo bajo dos modelos; dominante (CC vs CG+GG) y recesivo (CC+CG vs GG) y se usó para determinar la asociación independiente del polimorfismo I148M de la adiponutrina con HG, actividad elevada de las transaminasas, HOMA-RI y RI en el TA; ambos modelos fueron ajustados por la edad, género, IMC, kilocalorías totales e ingesta de alcohol. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v13.0 (SPSS Chicago, IL).

VI. RESULTADOS

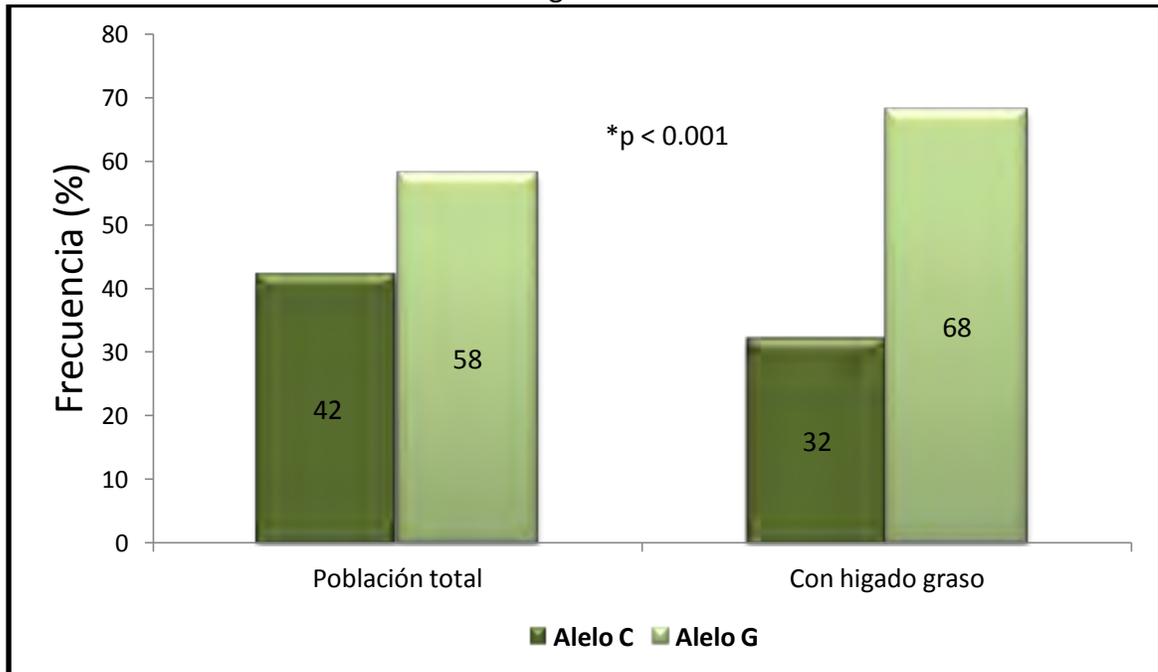
Se estudiaron 1301 sujetos, 50.3% mujeres, con edad promedio de 53 ± 9 años e IMC promedio de 28.1 ± 3.9 kg/m². La prevalencia de HG fue de 31.0%, 34.4% en hombres y 27.7% en mujeres. Las frecuencias alélicas y genotípicas de la variante I148M del gen de la adiponutrina en la población estudiada, se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg y se muestran en la Figura 3 y 4. La frecuencia del alelo de riesgo (G ó 148M) fue de 58% (Figura 4) en la población total y de 68% en los sujetos con HG. Se observó que la frecuencia del genotipo GG fue más alta en los individuos con diagnóstico de HG que en población general (45.7% vs 35.0%, respectivamente; Figura 3). La prevalencia de HG en función del genotipo (Figura 5) incrementó de manera gen-dosis dependiente. Fue de 15.8% para el genotipo CC, 29.8% para el CG y 40.4% en el GG ($p < 0.001$). No se observaron diferencias en la frecuencia genotípica entre hombres y mujeres ($p = 0.851$) (datos no mostrados).

Figura 3. Frecuencia de los genotipos de la adiponutrina en población total y con hígado graso



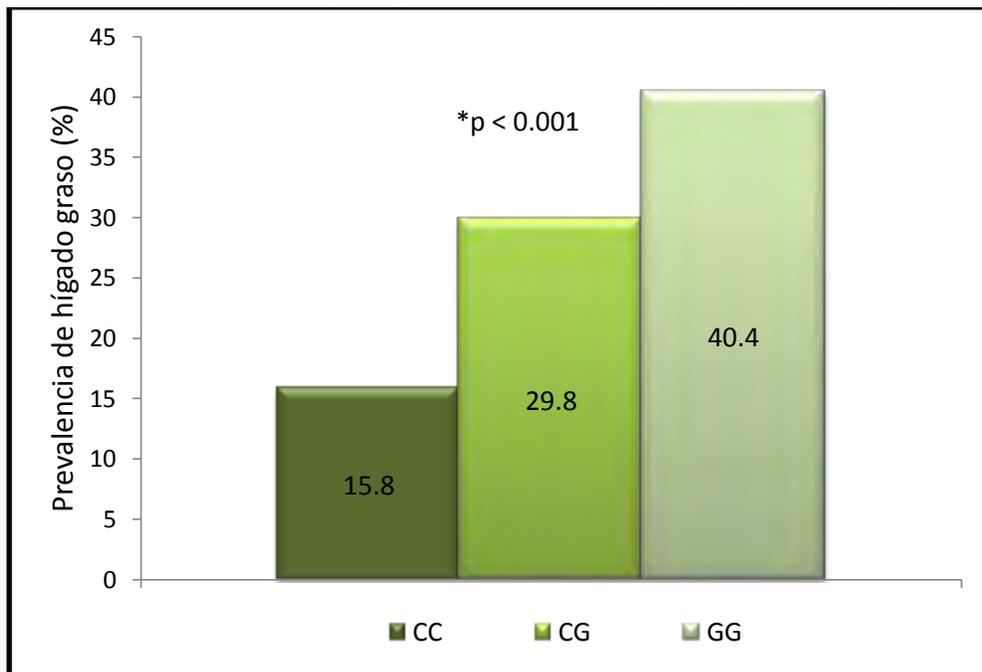
*prueba de Chi cuadrada

Figura 4. Frecuencia alélica del gen de la adiponutrina en población total y con hígado graso



*Prueba de Chi cuadrada

Figura 5. Prevalencia de hígado graso de acuerdo al genotipo de la adiponutrina



*Prueba de Chi cuadrada

Las características antropométricas y lipídicas de los participantes del estudio estratificados por genotipo del polimorfismo I148M del gen de la adiponutrina, se muestran en la Tabla 1. El análisis se hizo bajo un modelo aditivo. No se observaron diferencias significativas en edad, IMC, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, C-HDL, colesterol no HDL, C-LDL, TG, apolipoproteína A1, apolipoproteína B ni tamaño estimado de HDL entre los genotipos. El tamaño estimado de LDL disminuyó significativamente en forma gen-dosis dependiente, fue más alto en los sujetos CC, intermedio en los heterocigotos y el menor tamaño se observó en los portadores homocigotos de la variante (Tabla 1).

Tabla 1. Características antropométricas y lipídicas de la población total dividida por genotipos de la adiponutrina

Variable (n=1301)	CC (n=239)	CG (n=610)	GG (n=452)	p*
Edad (años)	53 ± 10	52 ± 10	52 ± 9	0.479
IMC (kg/m ²)	27.7 [24.9-30.1]	27.9 [25.3-30.8]	27.8 [25.6-30.9]	0.435
Circunferencia de cintura (cm)	93.4 ± 11.6	94.2 ± 11.2	94.1 ± 10.7	0.627
Tensión arterial sistólica (mmHg)	112 [105-125]	114 [105-125]	113 [105-123]	0.435
Tensión arterial diastólica (mmHg)	71 [66-79]	72 [66-79]	71 [65-77]	0.104
Colesterol Total (mg/dL)	196 [171-222]	192 [171-214]	190 [165-211] ^α	0.056
Colesterol HDL (mg/dL)	46 [38-56]	45 [36-54]	44 [36-53] ^α	0.097
Colesterol no HDL (mg/dL)	148 [124-171]	145 [124-168]	142 [122-166]	0.227
Colesterol LDL (mg/dL)	123 ± 34	119 ± 32	118 ± 30	0.164
Triglicéridos (mg/dL)	138 [100-202]	148 [108-205]	145 [113-188]	0.257
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	137 [114-162]	131 [115-155]	135 [116-156]	0.309
Apolipoproteína B (mg/dL)	94 [74-116]	96 [79-115]	94 [79-113]	0.568
Tamaño estimado de HDL	0.35 ± 0.08	0.34 ± 0.08	0.34 ± 0.08	0.140
Tamaño estimado de LDL	1.25 [1.11-1.49]	1.22 [1.09-1.35] ^α	1.19 [1.09-1.36] ^α	0.005

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar ó mediana [rango intercuartil]. *ANOVA ó Kruskal Wallis para variables con distribución normal y asimétrica, respectivamente. ^α p<0.05 vs CC.

En la Tabla 2, se muestran las características bioquímicas estratificadas por genotipo. Las concentraciones de glucosa, PCR, ácido úrico, creatinina, actividad de las enzimas ALP y GGT, adiponectina y AGL, fueron similares en los tres genotipos. Los participantes portadores de la variante en su forma heterocigota u homocigota tuvieron valores significativamente más altos de insulina y HOMA-RI ($p < 0.05$). El índice de RI en el TA fue mayor en los portadores de la variante pero la diferencia fue marginal; sin embargo, cuando se analizó bajo modelo dominante (CC vs CG+GG), la diferencia del índice de RI en el TA fue significativamente mayor en los portadores de la variante 148M en comparación con los homocigotos silvestres (I148I) (9.4 vs 8.5, $p = 0.016$; respectivamente).

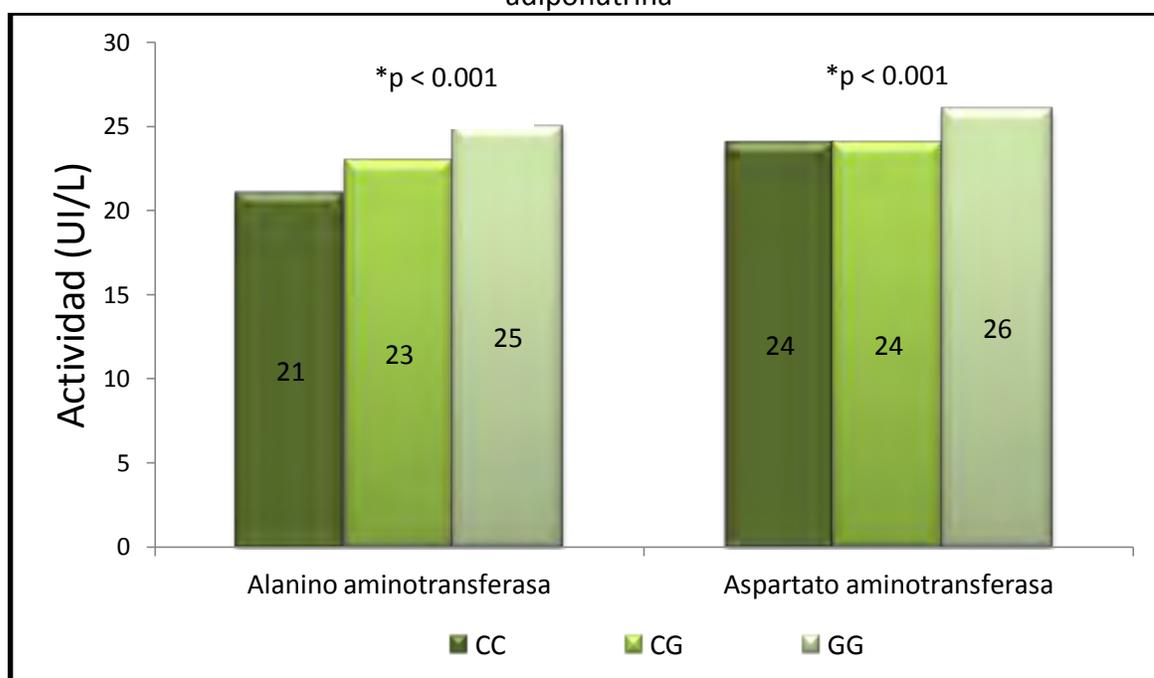
Tabla 2. Características bioquímicas de la población total en función del genotipo de adiponutrina

Variable (n=1301)	CC (n=239)	CG (n=610)	GG (n=452)	p*
Glucosa (mg/dL)	88 [83-94]	89 [83-95]	90 [84-96]	0.242
Insulina (μ U/mL)	15.1 [11.4-20.4]	17.3 [12.4-23.5] ^α	17.3 [12.3-23.9] ^α	0.005
HOMA-RI	3.2 [2.4-4.6]	3.7 [2.6-5.3]	3.7 [2.6-5.4] ^α	0.005
PCR (mg/dL)	1.5 [0.7-2.7]	1.5 [0.8-3.2]	1.4 [0.7-2.9]	0.124
Ácido úrico (mg/dL)	5.6 ± 1.5	5.6 ± 1.4	5.5 ± 1.5	0.381
Creatinina (mg/L)	0.86 [0.72-0.99]	0.85 [0.71-1.00]	0.83 [0.70-0.98]	0.306
ALP (UI/L)	80 [67-92]	80 [67-95]	80 [67-93]	0.966
GGT (UI/L)	26 [18-41]	27 [18-43]	25 [18-40]	0.242
Adiponectina (μ g/mL)	8.5 [4.6-13.6]	8.1 [5.1-12.8]	8.0 [5.2-12.4]	0.782
Ácidos grasos libres (mEq/L)	0.54 [0.43-0.71]	0.55 [0.43-0.68]	0.55 [0.44-0.68]	0.954
RI en el TA	8.5 [5.6-12.3]	9.4 [6.1-13.8]	9.4 [5.8-14.5]	0.053

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar ó mediana [rango intercuartil]. HOMA-RI = Modelo homeostático de resistencia a la insulina, PCR = Proteína C reactiva, ALT = Alanino aminotransferasa, AST = Aspartato aminotransferasa, ALP = Fosfatasa alcalina, GGT = Gamma glutamil transpeptidasa, RI en el TA = Resistencia a la Insulina en Tejido Adiposo. *ANOVA ó Kruskal Wallis para variables con distribución normal y asimétrica, respectivamente. ^α $p < 0.05$ vs CC.

La actividad de las enzimas ALT y AST en función del genotipo de la adiponutrina se muestran en la Figura 6. Considerando que la variante I148M del gen de la adiponutrina se asocia con la presencia de HG, era de esperar que la actividad de las transaminasas fuera significativamente más alta en los sujetos portadores del polimorfismo en comparación con los no portadores.

Figura 6. Actividad de las enzimas transaminasas en función del genotipo de la adiponutrina



*Prueba de Kruskal Wallis

Debido a la estrecha relación que existe entre la grasa abdominal, principalmente la GAV y la presencia de grasa intrahepática, se analizó el depósito de grasa abdominal en función del genotipo de la adiponutrina. Como se observa en la Tabla 3, la cantidad de GAT, GAV y GAS fue similar en los tres genotipos.

Tabla 3. Depósitos de grasa abdominal en la población total estratificada por genotipos de la adiponutrina

n=1273	CC (n=234)	CG (n=593)	GG (n=446)	p*
Grasa abdominal total (cm ²)	439 ± 141	445 ± 139	441 ± 138	0.740
Grasa abdominal visceral (cm ²)	146 [107-185]	145 [106-191]	147 [109-188]	0.959
Grasa abdominal subcutánea (cm ²)	269 [202-357]	284 [215-351]	282 [209-357]	0.668

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar ó mediana [rango intercuartil]. *ANOVA ó Kruskal Wallis para variables con distribución normal y asimétrica, respectivamente.

Tabla 4. Características de la dieta de la población total dividida por genotipos de la adiponutrina

n=1216	CC (n=225)	CG (n=569)	GG (n=420)	p*
Energía total (kcal totales)	2283 [1863-2670]	2226 [1858-2671]	2244 [1859-2686]	0.967
Proteína (%)	13.8 [12.4-15.2]	13.5 [12.3-14.9]	13.4 [12.2-15.0]	0.174
Grasa Total (%)	33.0 ± 6.0	32.3 ± 6.0	31.5 ± 5.5 ^α	0.009
Saturada (%)	10.0 ± 2.3	9.8 ± 2.2	9.6 ± 2.0	0.150
Monosaturada (%)	14.3 [12.2-16.4]	13.6 [11.9-16.0]	13.5 [11.6-15.2] ^{α, β}	0.002
Poliinsaturada (%)	7.8 [6.4-9.4]	7.6 [6.5-9.5]	7.8 [6.4-9.5]	0.973
Hidratos de Carbono Totales (%)	52.9 ± 7.4	53.8 ± 6.8	54.7 ± 6.3 ^α	0.004
Complejos (%)	33.7 ± 7.5	35.2 ± 7.5 ^α	35.7 ± 6.4 ^α	0.003
Simples (%)	18.9 [15.2-22.1]	18.1 [14.6-21.7]	18.3 [15.2-22.4]	0.194
Fructosa total (g)	51.1 [39.3-66.3]	49.2 [36.8-64.9]	49.9 [38.1-64.5]	0.533
Sacarosa (g)	39.6 [29.5-53.0]	37.1 [26.8-54.1]	42.3 [28.0-57.6] ^β	0.010
Glucosa (g)	21.2 [13.8-29.4]	20.5 [14.5-28.2]	20.1 [14.0-27.4]	0.433
Lactosa (g)	6.8 [3.2-13.6]	6.8 [3.5-13.1]	7.2 [3.6-13.5]	0.564
Fibra (g)	29 [22-35]	28 [23-35]	29 [24-35]	0.769
Soluble (g)	8.8 [6.5-11.2]	8.8 [6.9-11.1]	9.0 [7.2-11.6]	0.198
Insoluble (g)	15.5 [12.5-19.1]	15.2 [12.6-18.7]	15.3 [12.3-18.8]	0.978

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar ó mediana [rango intercuartil]. *ANOVA ó Kruskal Wallis para variables con distribución normal y asimétrica, respectivamente. ^α p<0.05 vs CC, ^β p<0.05 vs CG.

En el presente estudio se analizó la dieta utilizando un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado por el Instituto de Salud Pública.⁵¹ El análisis de la dieta mostró que los participantes del genotipo GG consumen significativamente menos porcentaje de grasa total y monosaturada; así como mayor porcentaje de hidratos de carbono totales, complejos y de sacarosa. No se observaron diferencias significativas para el resto de los nutrimentos analizados.

El análisis de frecuencia de consumo de nutrimentos en esta cohorte ha mostrado un comportamiento diferencial entre los participantes del sexo femenino y masculino. Se utilizó el análisis de correlación de Spearman para determinar la asociación de los componentes de la dieta con la presencia de HG, estratificado por sexo y genotipo de la adiponutrina. Las figuras 7 y 8 muestran los resultados del análisis de correlación simple de Spearman entre los componentes de la dieta y el IAH:B, estratificado por genotipo y sexo.

En las mujeres portadoras de los genotipos CC y CG, el IAH:B se relacionó directa y significativamente con la ingesta de proteína ($p < 0.050$). Lo anterior significa que en las mujeres con el genotipo CC y CG, el mayor consumo de proteína las protege de desarrollar HG. Este efecto benéfico del incremento del consumo de proteína sobre la asociación con HG, se pierde en las portadoras del genotipo GG. No se observaron asociaciones significativas con las kilocalorías totales, porcentaje de grasa total e hidratos de carbono totales.

Figura 7. Coeficientes de correlación de Spearman entre el índice de atenuación hígado/bazo y los componentes de la dieta en mujeres

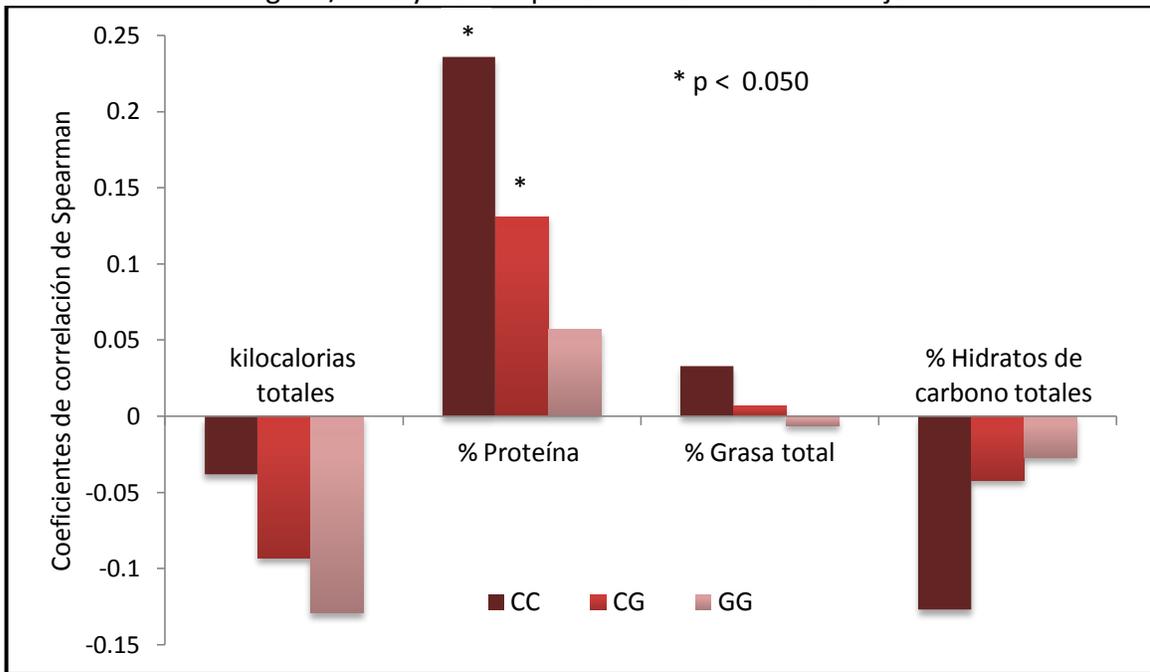
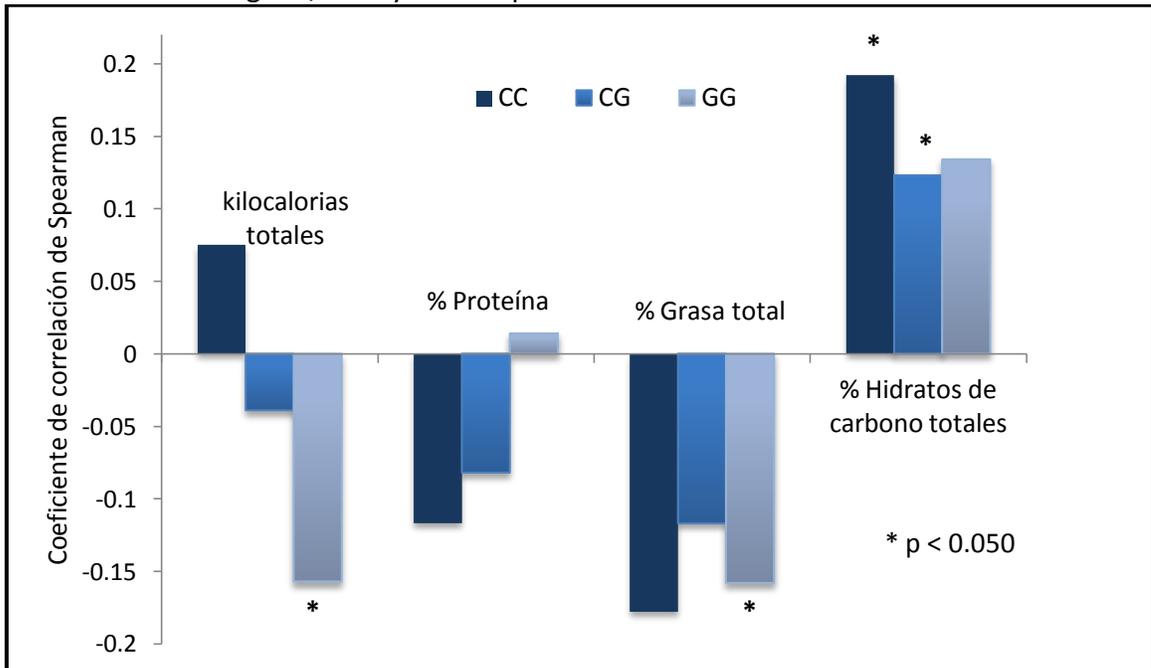
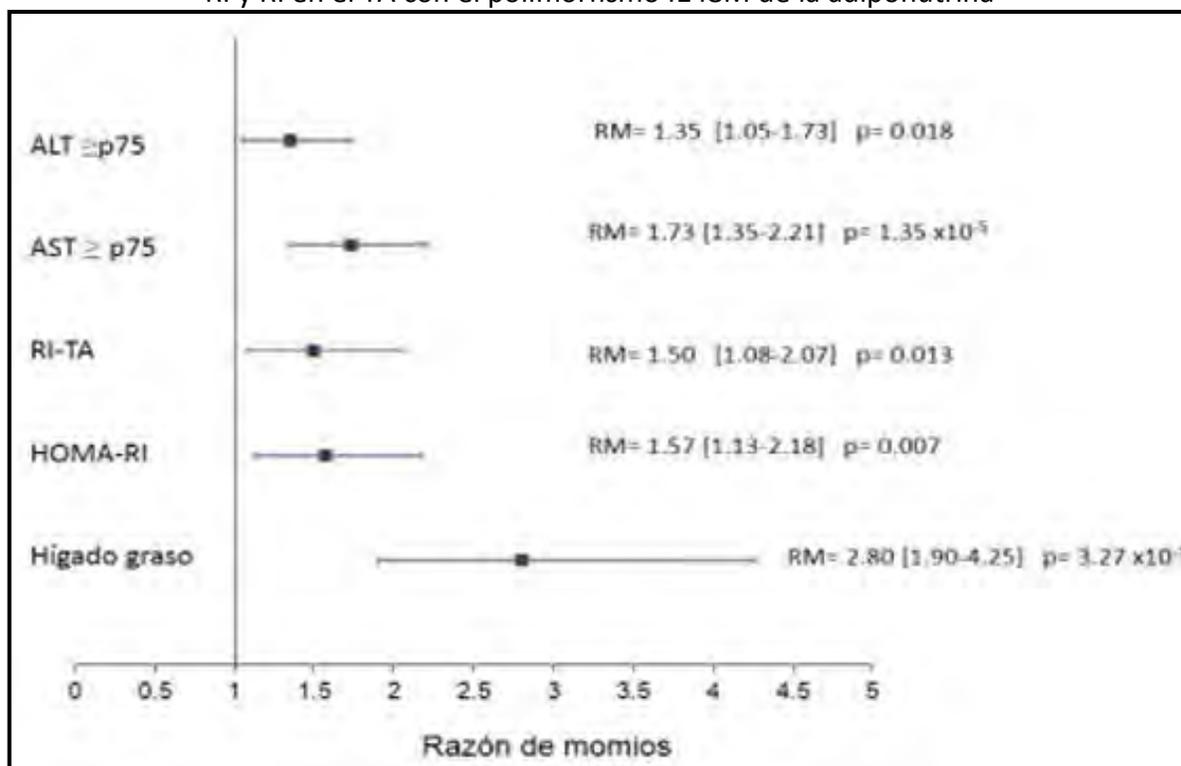


Figura 8. Coeficientes de correlación de Spearman entre el índice de atenuación hígado/bazo y los componentes de la dieta en hombres



En los participantes del sexo masculino (Figura 8), las kilocalorías totales y la grasa total se asociaron de manera inversa y significativamente con el IAH:B ($p < 0.050$) únicamente en los sujetos homocigotos GG. Lo anterior significa que el mayor consumo de kilocalorías y grasa total se asocia con la presencia de HG en los portadores homocigotos del alelo G. También se observó asociación positiva y significativa del IAH:B con la ingesta de hidratos de carbono totales ($p < 0.050$) en los hombres con el genotipo CC y CG. Lo anterior sugiere que un aumento en el consumo de hidratos de carbono totales puede proteger de la presencia de HG, pero el efecto benéfico se pierde en los portadores del genotipo GG.

Figura 9. Razón de momios para la asociación de hígado graso, enzimas hepáticas, HOMA-RI y RI en el TA con el polimorfismo I148M de la adiponutrina



ALT: Alanino aminotransferasa, ALT \geq p75 (Mujeres = 23 UI/L, Hombres = 30 UI/L), AST: Aspartato aminotransferasa, AST \geq p75 (Mujeres = 27 UI/L, Hombres = 29 UI/L), HOMA-RI: Modelo homeostático de resistencia a la insulina, HOMA-RI \geq p75 (Mujeres = 3.66, Hombres = 3.38), RI en el TA: Resistencia a la insulina en el tejido adiposo, RI en el TA \geq p75 (Mujeres = 11.09, Hombres = 8.22). *ajustado por edad, género, IMC, kilocalorías totales e ingesta de alcohol.

La independencia de las asociaciones entre la actividad elevada de las enzimas hepáticas, HOMA-RI elevado, RI en el TA elevado y la presencia de HG, en función del polimorfismo I148M de la adiponutrina, se evaluó con el análisis de regresión logística bajo modelo recesivo (CC+CG vs GG) solo para la actividad elevada de las transaminasas y para el resto de las variables bajo modelo dominante (CC vs CG+GG). El análisis de regresión logística (Figura 9) mostró que la presencia del alelo de riesgo en su forma homocigota (GG) se asoció con un aumento del 35% en el riesgo de presentar ALT elevada (RM=1.35 [1.05-1.73]) y 73% para AST elevada (RM=1.73 [1.35-2.21]). Por otro lado, el alelo G (CG ó GG) se asoció significativamente con un aumento del 50% y 57% en el riesgo para presentar RI en el TA elevado (RM=1.50 [1.08-2.07]) y HOMA-RI elevado (RM=1.57 [1.13-2.18]), respectivamente. Más aún, el alelo G se asoció en forma significativa con la presencia de HG, confiriendo un riesgo de casi 3 veces más de presentar EH a los portadores del alelo G en comparación con los sujetos homocigotos CC (RM=2.80 [1.90-4.25]). Todas las asociaciones fueron independientes de la edad, sexo, IMC, kilocalorías totales e ingesta de alcohol. En el caso de la asociación con HG, ésta también fue independiente de HOMA-RI y RI en el TA.

VII. DISCUSIÓN

Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio transversal que analiza la asociación de HG, evaluada por TAC, con el polimorfismo I148M de la adiponutrina, y que describe la asociación entre la presencia del alelo de riesgo (G) con RI en población mexicana. Hace 10 años, en población hispana residente en los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia reportada fue de 45%.¹² Dos años más tarde, en un estudio realizado en población asintomática residente en la Ciudad de México la prevalencia reportada fue de 14.3% medido por ultrasonido.¹⁰ Las diferencias en las prevalencias pudieran deberse a varias razones tales como: diferencias en las poblaciones estudiadas, la forma de selección, la metodología empleada para realizar el diagnóstico de HG, así como a variaciones en la frecuencia de alelos de genes que confieren susceptibilidad para desarrollo de HG, RI periférica y RI en el TA, en población mexicana. Los resultados del presente análisis muestran que, tanto la EH (31.0%) así como la frecuencia del alelo de riesgo G (58.0%) del gen de la adiponutrina son dos condiciones muy prevalentes en la población mexicana, frecuencia del alelo G en nuestra población de estudio es similar a la reportada por Larrieta y colaboradores (58-61%),^{61,62} resultando más alta en comparación a otras etnias y que, al analizar la prevalencia de HG por genotipo, la prevalencia de la anomalía se incrementa hasta un 40.4% de los participantes con el genotipo GG.

Más aún, nuestros datos muestran que en los participantes homocigotos para el alelo de riesgo, la actividad de las enzimas hepáticas fue significativamente más alta en comparación con los participantes heterocigotos y homocigotos silvestres. El polimorfismo I148M se ha asociado con incremento tanto en la actividad elevada de las enzimas hepáticas como con la acumulación de TG en el hígado en varias cohortes.^{38,39,40} En nuestra

población, la variante de la adiponutrina se asoció significativamente con un mayor riesgo de presentar actividad elevada de ALT y AST (Figura 8), bajo modelo recesivo (CC+CG vs GG) ajustado por edad, sexo e IMC; debido a que el exceso de kilocalorías totales¹⁷ y la ingesta de alcohol pueden elevar la actividad de las transaminasas, estas variables también se incluyeron en el ajuste. Nuestros datos apoyan estas observaciones reportadas previamente tanto en población mexicana^{61,62} como en otras etnias^{39,44} y sugiere que el polimorfismo I148M de la adiponutrina, participa en el desarrollo del HG.

Uno de los hallazgos de este estudio, es que no obstante las concentraciones de lípidos y lipoproteínas fueron similares entre los portadores de los tres genotipos, en los participantes del alelo de riesgo se observó que las partículas de LDL eran más pequeñas y densas (Tabla 1), estos datos demuestran la posible participación del genotipo de la adiponutrina en el metabolismo de las lipoproteínas y quizá, susceptibilidad al desarrollo de enfermedad cardiovascular, debido a que este tipo de partículas son más aterogénicas.²¹

Los resultados de la asociación entre la presencia de la variante I148M del gen de la adiponutrina y la RI, no han sido consistentes. Existen varios reportes^{42,63,64} que han encontrado que los portadores del alelo G, a pesar de tener EH no son más resistentes a la insulina en comparación con los homocigotos CC. Lo anterior podría sugerir que este polimorfismo pudiera no tener influencia en la sensibilidad a la acción de esta hormona. Sin embargo, Wang CW y colaboradores, en 879 taiwaneses normoglucémicos mostraron asociación entre la presencia del alelo G y la RI, evaluada por HOMA-RI.⁴⁶ Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de Wang CW. En nuestra población los portadores

de la variante 148M tienen concentraciones de insulina y valores de HOMA-RI significativamente más altos en comparación con los homocigotos CC (Tabla 2). El incremento en el contenido de grasa intrahepática se ha asociado con RI en el TA en pacientes con y sin DM2.⁶³ En el presente estudio uno de los hallazgos novedosos no es solo la asociación entre la presencia de HG con HOMA-RI, sino más importante aún con la RI en el TA. La asociación de la variante I148M con RI tanto periférica (HOMA-RI) como del tejido adiposo (RI en el TA) se mantiene aún después de ajustar por factores confusores (Figura 8). Estos resultados sugieren que la disminución en la sensibilidad a la insulina a nivel periférico y de manera específica en el TA, favorecen el incremento del contenido de grasa intrahepática y puede verse influenciado por el polimorfismo I148M del gen de la adiponutrina.

La variante I148M del gen de la adiponutrina, se ha asociado consistentemente con la presencia de EH,^{42,43} con la gravedad de daño hepático⁴⁰ y/o con elevación de la actividad de enzimas hepáticas.^{44,64} Uno de los posibles mecanismos para explicar esta asociación es posible disfuncionalidad del TA subcutáneo en los portadores del alelo 148M. El tamaño del adipocito refleja la cantidad de lípidos acumulados en el tejido graso subcutáneo. Cuando el adipocito pierde la capacidad para expandir su tamaño, puede dar lugar a la acumulación ectópica de grasa.⁶⁵ Santoro y colaboradores reportaron en población pediátrica con obesidad, que la presencia del alelo G se asoció con cambios morfológicos en el tamaño del adipocito,⁴³ lo que sugiere que los portadores del alelo G tienen una menor capacidad de almacenamiento de TG en el TA subcutáneo, en comparación con los homocigotos CC. Esto puede dar lugar al depósito de TG en tejidos ectópicos tales como el hígado, lo que sumado al impedimento estérico provocado por la sustitución de la

isoleucina por la metionina en el sitio activo de la adiponutrina, interfiere con la hidrólisis hepática de TG, promoviendo también por esta vía la EH.⁴¹

La dieta es otra de las posibles causas de la presencia de EH. Estudios en animales y humanos sugieren que la composición de la dieta puede favorecer la infiltración de grasa al tejido hepático. Cambios de una dieta equilibrada a una dieta con exceso en el consumo de hidratos de carbono y/o grasa pueden favorecer el depósito de ácidos grasos en el hígado.^{15,16} En nuestra población, el análisis de la dieta mostró que los portadores de la variante 148M consumían más hidratos de carbono totales con respecto a los homocigotos silvestres. También se observó diferencia significativa en el consumo de sacarosa (glucosa + fructosa), en los homocigotos GG el consumo de sacarosa fue mayor con respecto a los heterocigotos y homocigotos silvestres. Se ha descrito que una dieta rica en hidratos de carbono, específicamente fructosa, contribuye al aumento en el depósito de grasa intrahepática,¹⁵ debido a que favorece la sobreexpresión de los factores de transcripción SREBP-1c y ChREBP, como consecuencia del aumento en las concentraciones de insulina. La hiperinsulinemia, da lugar a la lipogénesis *de novo*, inhibe la oxidación de los ácidos grasos hepáticos⁴⁷ e incrementa el flujo de ácidos grasos hacia el hígado; todo lo anterior, favorece la acumulación de grasa en el hígado.⁹ En pacientes con HG en estado postprandial, del 100% de los ácidos grasos que ingresan al hígado, el 60% provienen del TA, 15% de la dieta y 25% de lipogénesis hepática.⁹ Así, el incremento en el depósito de TG puede ser el resultado de la coexistencia de las anormalidades anteriormente expuestas: exceso de lípidos en la dieta, al aumento de la lipólisis en el TA como consecuencia de la RI, al incremento en la lipogénesis hepática y a la disminución en la capacidad para hidrolizar TG hepáticos que se ha descrito para la variante 148M del gen de la adiponutrina.⁴¹

Nuestros datos son consistentes con las alteraciones anteriormente descritas. En los portadores homocigotos de la variante (I148M), el aumento en la prevalencia de HG puede ser consecuencia de la disminución en la capacidad hidrolítica de la adiponutrina así como al incremento en el flujo de ácidos grasos resultado del consumo de una dieta con ingesta alta de azúcar.

Limitaciones

El presente estudio tiene limitaciones potenciales. Primero, debido a que la muestra se constituyó por voluntarios, los participantes pudieran no ser representativos de la población general. Sin embargo, debido a lo improbable de que los participantes tuvieran conocimiento de la presencia de HG y del genotipo de adiponutrina; se esperaría que las asociaciones aquí encontradas fueran similares a las de una muestra aleatoria. Segundo, el diagnóstico de HG se estableció con imágenes de la TAC y exclusión de otras causas de enfermedad hepática crónica, pero no se confirmó por biopsia de hígado que se considera el estándar de oro para el diagnóstico de EH, así como para monitorear la severidad de la enfermedad. Sin embargo se ha mostrado correlación significativa entre el IAH:B en la TAC y el grado histológico de esteatosis.⁶⁶ Tercero, la RI se estimó utilizando el HOMA-RI y no el estándar de oro que es la pinza euglucémica-hiperinsulinémica; no obstante el HOMA-RI ha mostrado ser una técnica confiable para evaluar la sensibilidad a la acción de la insulina.⁶⁷ Cuarta, el estudio es de tipo transversal, por lo que no es posible establecer relaciones de causalidad.

VIII. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran una alta prevalencia tanto de HG como de la frecuencia de la variante I148M del gen de la adiponutrina en población adulta mexicana. En población mexicana, el polimorfismo I148M se asoció de manera independiente y significativa con actividad elevada de las enzimas hepáticas, con resistencia a la insulina periférica y de manera específica en el tejido adiposo. El alelo G se asoció en forma significativa con la presencia de HG, confiriendo un riesgo de casi 3 veces más de presentar EH a los portadores del alelo G en comparación con los sujetos homocigotos CC.

Estos resultados sugieren que existe un efecto diferencial del polimorfismo dependiendo del sexo y del tipo del macronutriente; particularmente un mayor porcentaje de proteínas en la dieta se asocia con mayor IAH:B solamente en las mujeres con genotipos CC y CG. Por otro lado, en los varones el mayor porcentaje de grasa en la dieta se asocia con menor IAH:B solo en los portadores del alelo de riesgo. Estos datos deben ser confirmados por otros estudios.

Sugerencia

Aunque estudios previos han demostrado que la pérdida de peso puede conducir a la reducción rápida y significativa del contenido de grasa intrahepática en niños y adultos, esta estrategia puede no ser sostenible y no puede ser eficaz en subgrupos dependiendo del genotipo. Por lo que, estudios de intervención tales como el control de peso o el ajuste en la ingesta de algún componente de la dieta en portadores del alelo 148M del polimorfismo del gen de la adiponutrina, podrían ser una alternativa para prevenir y/o revertir la acumulación de grasa hepática.

IX. ANEXO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Departamentos de Endocrinología y Genética del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE SANO (Investigación Bioquímica y Tomografía)

TÍTULO: "Genética de la Enfermedad Aterosclerosa" (Proyecto GEA)

Investigadores principales: Dr. Gilberto Vargas Alarcón, Dra. María Teresa Villarreal Molina,
Dr. Carlos Posadas Romero y Dr. Erick Kimura Hayama.

Estimado Señor(a):

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación debido a que usted se encuentra clínicamente sano y no está bajo ningún tratamiento. Antes de que decida participar, es importante que sepa por qué se está haciendo esta investigación y lo que implica. Por favor tómese todo el tiempo necesario para leer la siguiente información, coméntela, si así lo desea, con su médico, familiares o con sus amigos. Pregunte cualquier cosa que no le haya quedado del todo clara o si desea más información.

PROPÓSITO

El propósito de este estudio es investigar la función de las partículas de colesterol bueno, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y compararlos con personas sanas como usted.

PROCEDIMIENTOS

Usted acudirá 1 vez al Departamento de Endocrinología, donde le atenderá un médico endocrinólogo. Si usted reúne las condiciones para el estudio y acepta participar, se le harán las siguientes pruebas y procedimientos:

1. Se le pedirá que conteste un cuestionario para conocer sus antecedentes familiares y personales.
2. El médico le hará un examen físico y medirá su estatura, peso, circunferencia de cintura, presión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Se le tomará una muestra de sangre, equivalente a 3 cucharadas.
4. Será necesario que se presente en ayuno de 12 horas, sin haber ingerido exceso de bebidas alcohólicas.
5. Su muestra de sangre servirá para realizar estudios de colesterol y triglicéidos. También se realizarán estudios especiales del funcionamiento de las partículas de HDL (colesterol bueno).
6. Para conocer si las arterias de su corazón tienen placas de grasa calcificadas, se le practicará el estudio radiológico conocido como Tomografía Computada para evaluación del índice de Calcio. Es un estudio no invasivo que no requiere de administración de medio de contraste por vía oral o intravenosa. La duración del estudio es de aproximadamente 10 minutos. Sin embargo, como el procedimiento requiere que la frecuencia cardíaca (número de latidos cardíacos por minuto) se encuentre por debajo de 80, en algunas personas es necesario administrar 50-100 mg de atenolol (medicamento que controla la frecuencia cardíaca) por vía oral antes de efectuar la tomografía, lo que puede aumentar el tiempo de estancia a 30-60 minutos en el departamento de Radiología. Para estudiar las arterias que llevan sangre al cerebro, se medirá el grosor de la pared de estas arterias con ultrasonido. Este procedimiento no produce molestias, no tiene riesgos y se realiza en 5 minutos.
7. Se le practicará el estudio radiológico conocido como Tomografía Computada de un solo corte, para conocer la cantidad de grasa dentro de su abdomen (grasa visceral).

RIESGOS E INCONVENIENTES

Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de una vena del brazo, puede sentir alguna molestia o dolor ligero. En algunas personas se puede presentar un hematoma (moretón) que desaparece en varios días.

Iniciales del participante _____

Número del participante _____

En caso de que usted padezca de asma, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, baja presión o alergia conocida al atenolol, favor de comentarlo directamente con el personal que le aplicó el cuestionario o con los médicos del área de Radiología, quienes valorarán si usted puede o no recibir el atenolol. Después del estudio usted puede realizar normalmente sus actividades.

BENEFICIOS

La visita al médico, los exámenes de laboratorio y el estudio radiológico son sin costo para usted. Es importante que usted sepa que no percibirá pago alguno por participar de manera voluntaria en el estudio.

Con el estudio de Tomografía podremos estimar la cantidad de placas de grasa calcificadas en las arterias de su corazón, lo cual permitirá, junto con los resultados de lípidos en sangre, glucosa y sus cifras de tensión arterial, sugerir modificaciones en su estilo de vida y tratamiento médico como medidas preventivas de futuros eventos cardíacos.

Sus resultados de glucosa, grasas en la sangre, así como los de la Tomografía pueden ser recogidos en 2 semanas.

PARTICIPACION VOLUNTARIA Y DERECHO DE LAS PERSONAS A TERMINAR SU PARTICIPACIÓN.

Su participación en este estudio es voluntaria. Si decide participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento. Puede rehusarse a participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE LA INFORMACIÓN

La información personal, la obtenida por el cuestionario y los resultados de laboratorio se codificarán (su nombre no aparecerá en ninguna publicación o informe que se genere del estudio).

Toda la información que se obtenga, se almacenará en un lugar seguro y nos ajustaremos a los procedimientos internos y regulaciones gubernamentales para proteger la información personal y de laboratorio. Sin embargo, la información que se obtenga por el cuestionario y la generada por el laboratorio se consultará para comprobar que es correcta y corresponde a los exámenes que le fueron practicados. Esto lo hará el personal que participa en la realización del estudio y que mantendrá la confidencialidad de su información.

Confirmando haber leído las declaraciones de la forma de consentimiento informado para la realización del estudio "Genética de la Enfermedad Aterosclerosa" (Proyecto GEA).

Confirmando también que el Dr. _____ me ha explicado toda la información y los procedimientos del estudio, el día _____ durante el proceso de consentimiento para este estudio.

Confirmando que se me ha dado la oportunidad de hacer las preguntas sobre el estudio y haber quedado satisfecho con las respuestas y explicaciones que se me proporcionaron.

Se me ha dado el tiempo suficiente para leer con cuidado la información, comentarla con otras personas y decidir si participo, o no, en este estudio.

Estoy de acuerdo con participar en este estudio.

Firma del participante	_____	Fecha	_____
	Nombre completo del participante		
Firma del testigo	_____	Fecha	_____
	Nombre completo del testigo.		
Firma del testigo	_____	Fecha	_____
	Nombre completo del testigo.		
Firma de la persona que aplicó la carta de consentimiento.	_____	Fecha	_____
	Nombre completo.		



Departamentos de Endocrinología y Genética del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTE SANO
(Investigación genética)**

TITULO: "Genética de la Enfermedad Aterosclerosa" (Proyecto GEA)

Investigadores principales: Dr. Gilberto Vargas Alarcón, Dra. María Teresa Villarreal
Molina, Dr. Carlos Posadas Romero y Dr. Erick Kimura
Hayama.

Propósito y Descripción:

Algunos científicos han conducido investigaciones para aprender cómo es que nuestros genes (ADN heredados de nuestros padres) afectan nuestras características físicas y nuestra salud. Sabemos que algunos genes controlan el color de ojos o del cabello de las personas, otros regulan si las personas se sienten mejor al tomar algún medicamento en particular, otros más pueden incrementar el riesgo de padecer enfermedades tales como la enfermedad de las arterias del corazón. Los Departamentos de Genética y Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", están realizando el estudio de genes que pueden estar relacionados con la enfermedad de las arterias del corazón. A usted se le ha invitado a formar parte de esta investigación genética, debido a que usted se encuentra clínicamente sano y no está bajo ningún tratamiento.

El objetivo de este estudio genético incluye:

- Identificar las razones genéticas del por qué ciertas personas padecen enfermedad de las arterias del corazón, y otras como usted se encuentran clínicamente sanas.

Una muestra de sangre le será extraída para los objetivos antes mencionados. Científicos usarán su información clínica en conjunto con su material genético para conducir estudios relacionados con la enfermedad de las arterias del corazón.

Si existe algo diferente al estudio que usted no comprenda después de leer esta información, por favor pregunte al médico del estudio o a su equipo.

Procedimientos

El ADN será separado y analizado de su muestra de sangre. El ADN podrá ser almacenado o utilizado por los Departamentos de Genética y Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Su muestra será codificada de acuerdo al número que se le asigne en el estudio. Cualquiera que tenga acceso a su muestra de ADN, sus resultados o su análisis, no tendrá acceso a su nombre.

Iniciales del participante _____
Número del participante _____

Riesgos Físicos

Durante el procedimiento para obtener la muestra de sangre de una vena del brazo, puede sentir alguna molestia o dolor ligero. En algunas personas se puede presentar un hematoma (moretón) que desaparece en varios días.

Riesgos de la Información

Algunas personas están preocupadas porque a la información genética se le puede dar un mal uso. Dicha preocupación incluye la negación a un empleo y al acceso a un seguro médico. El Departamento de Genética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" se asegurará que nadie tenga acceso a la información genética de los estudios de su ADN (material genético) exceptuando los investigadores de los Departamentos de Genética y Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", de otras Instituciones participantes y de sus autoridades regulatorias. Su muestra no será identificada con su nombre. Los resultados genéticos identificables e individuales no serán publicados.

Beneficios

El participar en esta investigación genética no tendrá beneficio inmediato para usted. Sin embargo, su participación en esta investigación podrá ayudar a las personas con enfermedad de las arterias del corazón en el futuro (incluyéndolo a usted posiblemente) a través de mejoras en los diagnósticos y los tratamientos. Esta investigación podrá permitir a los investigadores identificar algunos genes que favorecen la aparición de la enfermedad del corazón.

Confidencialidad

El material genético obtenido de su sangre, será almacenado bajo la dirección del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en un lugar seguro. El uso de su material genético, datos e información relacionada al protocolo será limitado a los investigadores de los Departamentos de Genética y Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y de otras Instituciones participantes y departamentos colaboradores. El uso de su material estará limitado a los propósitos mencionados anteriormente.

Iniciales del participante _____

Número del participante _____

Declaración Voluntaria

Entiendo el propósito de la muestra de genotipo ADN, todas mis preguntas han sido aclaradas a mi satisfacción. Permiso libremente al equipo del estudio el obtener una muestra de mi sangre para el genotipo DNA.

PARTICIPANTE	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>		Nombre del participante	
	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	d	d	m
	Firma del participante	o de su representante legal	m	m
			a	a
			Fecha	

INVESTIGADOR	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>		d	d	m	m	m	a	a
	Firma de la persona que obtiene el Consentimiento Informado		Fecha						

TESTIGO 1	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	Nombre		Dirección	
	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	d	d	m	m
	Relación con el participante	Firma	m	m	m	a
			a	a	Fecha	

TESTIGO 2	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	Nombre		Dirección	
	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	d	d	m	m
	Relación con el participante	Firma	m	m	m	a
			a	a	Fecha	

CUESTIONARIO DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO



Departamento de Endocrinología del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (Estudio GEA)

No llenar esta área

Fecha de entrevista: _____
(día / mes / año)

Núm. registro INCICH _____

Núm. muestra _____

I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

1. Procedencia del paciente:

- a) Hemodinamia b) Banco de Sangre (donador)
c) Fenofibrato d) Consulta e) Externo

2. Nombre: _____
(apellido paterno) (apellido materno) (nombre (s))

3. Fecha de nacimiento: ____/____/____/____/____/____
(dd/ mm / aaaa)

4. Edad: ____ (años)

5. Sexo : ____1) Masculino ____2) Femenino

6. Estado Civil: ____1) Soltero(a) ____2) Casado(a) ____3) Divorciado(a) ____4) Unión libre ____5) Viudo(a)

7. Residente del D.F. o área metropolitana: ____1) Si ____2) No

8. Domicilio: _____
Calle y número (interior o exterior) Colonia

Delegación o municipio C.P.

9. Teléfono
1) Casa 2) Trabajo 3) Celular 4) Para recibir recados
_____ _____ 04455 _____

II. CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

1. ¿Cuántas personas viven en la misma casa? ____ personas

2. ¿Cuántas habitaciones ocupan para dormir? _____

3. ¿Con qué servicios cuentan?

- 1) Agua intradomiciliaria Si ____ No ____
2) Luz Si ____ No ____
3) Drenaje Si ____ No ____

4. La casa en la que vive es:

- ____1) Propia ____2) Rentada ____3) Prestada ____4) Pagándola

5. ¿Qué religión tiene?

- ____1) Católica ____2) Protestante ____3) Otra (especifique): _____

III. ESCOLARIDAD

No llenar esta área

1. Indique el grado de escolaridad máximo obtenido

- | | |
|--------------------------|--|
| 1) Analfabeta | 7) Carrera técnica |
| 2) Lee y escribe | 8) Preparatoria o equivalente incompleta |
| 3) Primaria incompleta | 9) Preparatoria completa |
| 4) Primaria completa | 10) Licenciatura |
| 5) Secundaria incompleta | 11) Maestría |
| 6) Secundaria completa | 12) Doctorado |

IV. OCUPACION

- Ocupación: (especifique) _____
- ¿Cuántas horas al día trabaja?
- ¿Cuántos días a la semana trabaja?
- Turno al que pertenece:
 - __1) Matutino __2) Vespertino __3) Nocturno __4) Mixto __5) Variable
- Su salario mensual es:
 - __1) No percibe salario __2) Un salario mínimo o menos __3) 2 a 3 salarios mínimos
 - __4) 4 a 7 salarios mínimos __5) 8 o más salarios mínimos
- ¿Cuántas personas dependen económicamente de usted?
- ¿Cuántas personas contribuyen al ingreso familiar?
- ¿A cuánto asciende el ingreso familiar mensual?
 - __1) Un salario mínimo o menos __3) 4 a 7 salarios mínimos
 - __2) 2 a 3 salarios mínimos __4) 8 o más salarios mínimos

V. ANTECEDENTES FAMILIARES

- ¿Dónde nacieron sus padres? Padre _____ Madre _____
- ¿Dónde nacieron sus abuelos paternos? Abuelo _____ Abuela _____
- ¿Dónde nacieron sus abuelos maternos? Abuelo _____ Abuela _____
- ¿Dónde nació usted? _____
- ¿Tuvo o tiene familiares con las siguientes enfermedades?
[NOTA para el encuestador: 1 = Sí 2 = No 3 = No sabe (Padre=1, Madre=2, tíosmat=3, tíospat=4, abomat=5, abopat=6, abamat=7, abapat=8, hermanos=9, otros=10)]

Enfermedad	Sí/No/No sabe	Quiénes (Padre, madre, abuelos, tíos, hermanos, hijos)
1. HTA sistémica	_____	____/____/____/____/____/____
2. E A C prematura*	_____	____/____/____/____/____/____
3. E V C	_____	____/____/____/____/____/____
4. E V P	_____	____/____/____/____/____/____
5. Dislipidemia	_____	____/____/____/____/____/____
6. Diabetes	_____	____/____/____/____/____/____
7. Obesidad	_____	____/____/____/____/____/____
8. Gota	_____	____/____/____/____/____/____

* < 55 años en hombres, < 65 años en mujeres

No llenar esta área

6. ¿Las enfermedades fueron diagnosticadas por un médico? Sí _____ No _____

VII.2 Tabaquismo

1. ¿Fuma actualmente? Si No (pasar a la pregunta número 4)
2. ¿Cuántos cigarrillos fuma en un día?

<input type="checkbox"/> 1) sólo ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 4) 11 a 15
<input type="checkbox"/> 2) 1 a 5	<input type="checkbox"/> 5) 15 a 20
<input type="checkbox"/> 3) 6 a 10	<input type="checkbox"/> 6) más de 20

 ¿Cuántos? _____ cigarrillos
3. ¿Cuánto tiempo ha fumado?

<input type="checkbox"/> 1) menos de un año	<input type="checkbox"/> 3) de 6 a 10 años
<input type="checkbox"/> 2) de 1 a 5 años	<input type="checkbox"/> 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? _____ años
4. ¿Alguna vez ha fumado? Si No (pasar a la sección número VII.3)
5. ¿Cuánto tiempo fumó?

<input type="checkbox"/> 1) menos de un año	<input type="checkbox"/> 3) de 6 a 10 años
<input type="checkbox"/> 2) de 1 a 5 años	<input type="checkbox"/> 4) más de 10 años

 ¿Cuántos? _____ años
6. ¿Cuántos cigarrillos fumaba en un día?

<input type="checkbox"/> 1) Sólo ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 4) 11 a 15
<input type="checkbox"/> 2) 1 a 5	<input type="checkbox"/> 5) 15 a 20
<input type="checkbox"/> 3) 6 a 10	<input type="checkbox"/> 6) más de 20

 ¿Cuántos? _____ cigarrillos
7. ¿Hace cuánto dejó de fumar?

<input type="checkbox"/> 1) menos de 1 mes	<input type="checkbox"/> 4) de 6 a 10 años
<input type="checkbox"/> 2) menos de 1 año	<input type="checkbox"/> 5) más de 10 años
<input type="checkbox"/> 3) de 1 a 5 años	

 ¿Cuántos? _____ años

VII.3 Consumo de Alcohol

1. En los últimos 6 meses ¿ha consumido alguna bebida que contenga alcohol? Si No (pasar a la pregunta número 6)
2. ¿Qué tipo de bebida ingiere con mayor frecuencia?

1) Tequila	4) Cerveza
2) Brandy o Cognac	5) Pulque
3) Ron	6) Otro (Especifique): _____
3. ¿Con qué frecuencia consume bebidas alcohólicas?

1) Esporádicamente	4) Una vez a la semana
2) Una vez al mes	5) 2 a 5 veces por semana
3) 2 a 3 veces al mes	6) Diario
4. Cuando ingiere bebidas alcohólicas, ¿cuántos vasos o copas consume en promedio?

<input type="checkbox"/> 1-3	<input type="checkbox"/> 4-6	<input type="checkbox"/> 6 ó más
------------------------------	------------------------------	----------------------------------

 ¿Cuántos? _____ vasos
5. ¿Ha llegado alguna vez a la embriaguez?

1) Nunca	4) Una vez al mes
2) En una ocasión	5) Una vez a la semana
3) Esporádicamente	6) Diario
6. Hace más de 6 meses ¿consumía bebidas alcohólicas? Si ¿Qué tipo de bebida?(ver opciones pregunta 2) _____ No (pasar a la sección VII.4)
7. ¿Hace cuanto tiempo dejó de hacerlo? años meses
8. ¿Cuánto tiempo tomó?

1) Menos de un año	3) 2 a 3 años
2) 1 a 2 años	4) 5 años o más

- No llenar esta área
9. ¿En qué cantidad? _____ Vasos o copas al (a la)
 ___ 1) Mes ___ 2) Semana ___ 3) Día ___ 4) al Año
10. ¿Con qué frecuencia llegaba a la embriaguez?
 1) Diario___ 2) Una vez/semana___ 3) Una vez/mes___ 4) Esporádicamente___ 5) Nunca___

VII.4 Uso de multivitamínicos

1. ¿Actualmente toma vitaminas o polivitamínicos? Si _____ No _____
2. ¿Cuánto tiempo lleva tomándolo?
 1) Menos de 6 meses 2) De 6 meses a 1 año 3) 1 a 3 años
 4) De 3 a 5 años 5) Más de 5 años
3. Mencione cual(es): _____

VII.5 Sobrepeso y obesidad

1. ¿El paciente tiene exceso de peso? Si _____ No _____ (pasar a la sección VII.6)
2. Tiempo de evolución de exceso de peso:
 ___ 1) <1 año ___ 4) de 11 a 15 años
 ___ 2) de 1 a 5 años ___ 5) de 16 o > años
 ___ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta para bajar de peso? Si _____ No _____
4. Usted sigue la dieta indicada:
 ___ 1) Muy bien ___ 2) Bien ___ 3) Regular ___ 4) Mal
5. ¿Le han indicado realizar ejercicio físico? Si _____ No _____
6. ¿Le han indicado algún medicamento para bajar de peso? Si _____ No _____
7. ¿Qué medicamento (s)? _____

VII.6 Diabetes

1. El paciente tiene diabetes:
 Si ___ No ___ (pasar a la pregunta VII.7) No sabe ___ (pasar a la pregunta VII.7)
2. Tiempo conocido de evolución de la diabetes:
 ___ 1) <1 año ___ 4) de 11 a 15 años
 ___ 2) de 1 a 5 años ___ 5) de 16 o más años
 ___ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta para el cuidado de su diabetes? Si _____ No _____
4. Usted sigue la dieta indicada
 ___ 1) Muy bien ___ 2) Bien ___ 3) Regular ___ 4) Mal

No llenar esta área

5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar su diabetes? Si ____ No ____
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- ____ 1) Sulfonilureas ____ 4) Insulina
____ 2) Biguanidas ____ 5) Insulina + hipoglucemiantes orales
____ 3) Tiazolidinedionas ____ 6) Otros
7. ¿Con qué frecuencia toma/inyecta el medicamento?
- ____ 1) Todos los días ____ 3) 5 días/ semana ____ 5) Ocasionalmente
____ 2) 6 días/semana ____ 4) 4 días/semana ____ 6) Nunca lo toma

VII.7 Dislipidemia

1. El paciente tiene dislipidemia. Si ____ No ____ (pasar a la sección VII.8) No sabe ____ (pasar a la sección VII.8)
2. Tiempo conocido de evolución de la dislipidemia:
- ____ 1) <1 año ____ 4) de 11 a 15 años
____ 2) de 1 a 5 años ____ 5) de 16 o más años
____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Le han indicado dieta como parte de su tratamiento? Si ____ No ____
4. Usted sigue la dieta indicada
- ____ 1) Muy bien ____ 2) Bien ____ 3) Regular ____ 4) Mal
5. ¿Le han indicado medicamento(s) para controlar sus lipidos? Si ____ No ____
6. ¿Qué medicamento(s) toma?
- ____ 1) Estatina ____ 2) Fibratos ____ 3) Estatina + Fibratos ____ 4) Estatina + Ezetimiba
7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?
- ____ 1) Todos los días ____ 3) 5 días/ semana ____ 5) Ocasionalmente
____ 2) 6 días/semana ____ 4) 4 días/semana ____ 6) Nunca lo toma

VII.8 Hipertensión

1. El paciente tiene hipertensión arterial. Si ____ No ____ (pasar a la sección VIII) No sabe ____ (pasar a la sección VIII)
2. Tiempo conocido de evolución de HTA:
- ____ 1) <1 año ____ 4) de 11 a 15 años
____ 2) de 1 a 5 años ____ 5) de 16 o más años
____ 3) de 6 a 10 años
3. ¿Ha disminuido el consumo de sal? Si ____ No ____
4. ¿Le han indicado medicamentos para controlar la presión? Si ____ No ____
5. ¿Qué medicamentos toma?
- ____ 1) BB ____ 4) AAT₁
____ 2) IECA ____ 5) Diurético
____ 3) ACC ____ 6) Otro(s) _____

No llenar esta área

6. ¿Cuántos medicamentos toma para controlar la HTA? _____

7. ¿Con qué frecuencia toma el medicamento?

- _____ 1) Todos los días _____ 3) 5 días/ semana _____ 5) Ocasionalmente
 _____ 2) 6 días/semana _____ 4) 4 días/semana _____ 6) Nunca lo toma

VII.9 Infección

1. ¿Tiene usted alguna infección crónica? 1. caries _____ 2. Tuberculosis _____
2. ¿En las últimas semanas ha tenido alguna infección? 1. Diarrea _____ 2. Gripe _____ 3. Faringitis _____ 4. de vías urinarias _____ 5. Otras _____
3. ¿Ha tenido usted hepatitis viral? 1. Sí _____ 2. No _____ 3. No sabe _____
 ¿Qué tipo de hepatitis? 1. A _____ 2. B _____ 3. C _____ 4. E _____ 5. No sabe _____

VIII. HISTORIA PERSONAL DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

¿Ha tenido usted alguna de las siguientes enfermedades?

	Sí	No	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha (día / mes / año)	Fecha
1. Infarto al miocardio	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2. Angina inestable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
3. Angina estable	_____	_____	_____	_____	_____	_____
4. Intervención coronaria percutánea	_____	_____	_____	_____	_____	_____
5. Cirugía de revasc. coronaria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
6. Evento vascular cerebral	_____	_____	_____	_____	_____	_____
7. Isquemia cerebral transitoria	_____	_____	_____	_____	_____	_____
8. Enfermedad vascular periférica	_____	_____	_____	_____	_____	_____
9. Colocación de Stent	_____	_____	_____	_____	_____	_____

IX. INDICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO ACTUAL:

1. PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA

- _____ 1) Angina estable CF 0-1 con estudios inductores de isquemia (+)
 _____ 2) Angina estable CF II-III de la CCS*
 _____ 3) Deterioro de la CF según la CCS*
 _____ 4) Angina inestable**

*Independientemente de que tenga o no estudios inductores de isquemia.

**Nota para el monitor clínico: En caso de que la nota del cardiólogo de la CE mencione como motivo del estudio "angina inestable", preguntar al paciente si ha tenido angina (o sus equivalentes) en las últimas 48 horas, especialmente en reposo y/o si el patrón es en crescendo. Si la respuesta es afirmativa favor de consultar con el cardiólogo de la CE que participa en el estudio para evaluar si el paciente debe ser hospitalizado.

X. DATOS DE EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso (kg): _____ Taille (m): _____ Circunferencia de cintura (cm) _____ Circunferencia de cuello (cm) _____

	1ª	2ª	3ª	Promedio
Tensión arterial: Sistólica:	_____	_____	_____	_____
Diastólica:	_____	_____	_____	_____
Frecuencia Cardíaca (lpm):	_____	_____	_____	_____

XI. RESULTADOS DE LABORATORIO Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN

- | | | |
|------------------------|-------|--------|
| 1. Colesterol total | _____ | mg/dl |
| 2. C-HDL | _____ | mg/dl |
| 3. C-LDL | _____ | mg/dl |
| 4. C no HDL | _____ | mg/dl |
| 5. Triglicéridos | _____ | mg/dl |
| 6. Glucosa | _____ | mg/dl |
| 7. Ácido úrico | _____ | mg/dl |
| 8. Urea | _____ | mg/dl |
| 9. Creatinina | _____ | mg/dl |
| 10. PCR | _____ | g/dl |
| 11. Troponina | _____ | mg/dl |
| 12. CPK-MB | _____ | U/l/ml |
| 13. CPK | _____ | U/l/ml |
| 14. Leucocitos totales | _____ | |
| 15. Hemoglobina | _____ | g/l |

***Nota para el encuestador:** Los resultados de laboratorio de perfil de lípidos y glucosa "NO" deben tomarse de los existentes en el expediente. Estos resultados deberán obtenerse de forma diferida dado que al final de este cuestionario basal se deberá tomar una muestra sanguínea que será procesada en el laboratorio del Dr. Carlos Posadas. El ácido úrico, creatinina, PCR, troponina, CPK-MB, CPK, leucocitos totales, hemoglobina "SI" se capturarán del expediente en el momento de la entrevista para este efecto se deberán tomar los resultados más recientes.

16. ¿Cuál es el valor de la fracción de expulsión del ventrículo (FEVI) más reciente?
 _____ Anotar el valor (%). Fecha: _____
17. ¿Cuál fue el método empleado para evaluar la FEVI?
 _____ 1) ECO _____ 2) M. Nuclear

XII. DIAGNOSTICOS ACTUALES:

Anotar cuales de los siguientes diagnósticos presenta el paciente al momento de su evaluación inicial en el estudio:

- | | | |
|-----------------------|-------------------|--------------------------|
| Cardiopatía isquémica | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Angina inestable | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Angina estable | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| HTA sistémica | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Dislipidemia | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Diabetes | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Hiperuricemia | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Tabaquismo | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Sobrepeso | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Obesidad | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |
| Sedentarismo | Si _____ No _____ | <input type="checkbox"/> |

XIII. TRATAMIENTO E INDICACIONES

1. ¿Cuáles de los siguientes medicamentos recibe el paciente al momento de realizar la entrevista inicial?

Grupo de medicamento	Si=1/No=2	Nombre genérico	Dosis TOTAL diaria (mg)
Estatinas			
Fibratos			
Inhibidores de la absorción			
Niacina			
Beta bloqueadores			
IECAS			
A.R.A. (SARTANES)			
Diuréticos			
Antagonistas de Ca			
Nitratos			
Hipoglucemiantes orales			
Sulfonilureas			
Biguanidas			
Tiazolidinedionas			
Inhibidores de DPP-4			
Tratamiento con insulina			
Aspirina			
Clopidogrel			
Anticoagulantes orales			

XIV. AUTOPERCEPCIÓN DE ESTRÉS (Pregunta Goteborg, Am J Cardiol 1991: 68:1171-1175)

1. ¿Se ha sentido tenso, irritable, ansioso o ha tenido dificultades para dormir como consecuencia de algún problema en su trabajo o en su hogar?

- 1.- Nunca me he sentido así.
- 2.- 1 ó más veces.
- 3.- He tenido algunos periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 4.- He tenido múltiples periodos de estrés en los últimos 5 años.
- 5.- He tenido estrés de forma permanente en el último año.
- 6.- He tenido estrés de forma permanente en los últimos 5 años.

Aplicado y revisado por: _____

(iniciales, firma y fecha)

Última modificación 13 octubre 2010, Rosalinda Posadas Sánchez

CUESTRIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS



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

 Dia 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 al número correspondiente a la frecuencia de consumo reportada.

FRECUENCIA DE CONSUMO											
ALIMENTO	PRODUCTOS LACTEOS	FRECUENCIA									
		NUNCA (#)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
					1 (3)	2-4 (#)	5-6 (5)	1 (#)	2-3 (7)	4-5 (#)	6 (9)
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 FRESCO O 1/2 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 BARQUILLO 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.

1

FRECUENCIA DE CONSUMO												
	ALIMENTO FRUTAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-6 (8)	6 (9)	
8	UN PLATANO	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
9	UNA NARANJA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
10	UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
11	UNA REBANADA DE MELON	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
12	UNA MANZANA FRESCA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
13	UNA REBANADA DE SANDIA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
14	UNA REBANADA DE PIÑA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
15	UNA REBANADA DE PAPAYA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
16	UNA PERA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
17	UN MANGO	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
18	UNA MANDARINA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
19	UNA PORCIÓN DE FRUJAS (± 10)	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
20	UN DURAZNO CHABACANO O NECTARINA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
21	UNA PORCIÓN DE UVAS (± 10-15)	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
22	UNA TUNA	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
23	UNA PORCIÓN DE CIRUELAS (± 6)	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
24	UNA REBANADA DE MAMEY	<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"/>	<input type="radio"/>	LL
25	UN ZAPOTE	<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"/>	<input type="radio"/>	LL

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted huevos, carnes y embutidos?

Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO												
ALIMENTO HUEVO, CARNES Y EMBUTIDOS	NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA					
				1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)		
26. HUEVO DE GALLINA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. UNA PIZZA DE POLLO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. UNA REBANADA DE JAMON	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. UN PLATO DE CARNE DE RES	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. UNA PORCION DE ATUN	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. UN PEDAZO DE CHICHARRON	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33. UNA SALCHICHA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34. UNA REBANADA DE TOCINO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35. UN BISTECK DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36. UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37. UN PLATO DE PESCADO FRESCO (PIERNA, BIFE)	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38. UN PLATO DE SARDINAS EN Jitomate	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39. MEDIA TAZA DE MARISCOS	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40. UN PLATO DE CARNITAS	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
41. UN PLATO DE BARBACOA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO VERDURAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA					
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)		
42	UN JITOMATE EN SALSA O GUISADO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43	UN JITOMATE CRUDO O EN ENSALADA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44	UNA PAPA O CAMOTE	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45	MEDIA TAZA DE ZANAHORIAS	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46	UNA HOJA DE LECHUGA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47	MEDIA TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA DE HOJA VERDE	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48	MEDIA TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49	MEDIA TAZA DE NOPALITOS	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50	UN PLATO DE SOPA CREMA DE VERDURAS	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
51	MEDIO AGUACATE	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
52	MEDIA TAZA DE FLOR DE CALABAZA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
53	MEDIA TAZA DE COQUILLO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
54	MEDIA TAZA DE EJOTES	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
55	UNA CUCHARADITA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
56	CHILES DE LATA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
57	UN PLATILLO CON CHILE SECO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
58	UN ELOTE	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

FRECUENCIA DE CONSUMO																				
	ALIMENTO LEGUMINOSAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA												
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6									
					(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)									
59	UN PLATO DE FRÍJOL	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
60	MEDIA TAZA DE CHICHAROS	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
61	UN PLATO DE HABAS VERDES	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
62	UN PLATO DE HABAS SECAS	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
63	UN PLATO DE LENTEJAS O GARBANZOS	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>

FRECUENCIA DE CONSUMO																				
	ALIMENTO CEREALES	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA												
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6									
					(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)									
64	UNA TORTILLA DE MAÍZ	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
65	TORTILLA DE TRUJO (TORTILLA DE HARINA)	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
66	UNA REBANADA DE PAN DE CAJA (TIPO BIMBO)	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
67	UNA REBANADA DE PAN DE CAJA INTEGRAL	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
68	UN BOULLO O TELERA	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
69	UNA PIEZA DE PAN DULCE	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
70	UN PLATO DE ARROZ	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
71	UN PLATO DE SOPA DE PASTA	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
72	UN PLATO DE AVENA	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
73	UN TAZÓN CEREAL DE CAJA (TIPO HOJUELAS DE MAÍZ) ¿CUAL? _____	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
74	CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUAL? _____	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted golosinas o postres?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO														
	ALIMENTO GOLOSINAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA						
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)			
75	UNA REBANADA DE PASTEL	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
76	UNA CUCHARADITA DE ATE MIEL, MERMELADA, CAJETA O LECHE CONDENSADA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
77	UNA CUCHARADITA DE CHOCOLATE EN POLVO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
78	UNA TABLILLA DE CHOCOLATE	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
79	UNA BOLSA DE FRITURAS	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

FRECUENCIA DE CONSUMO														
	ALIMENTO BEBIDAS	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA						
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)			
80	UN REFRESCO DE COCA MEDIANO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
81	UN REFRESCO GASEOSO DE SABOR	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
82	UN REFRESCO DIETÉTICO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
83	UN VASO CON AGUA DE SABOR AZUCARADA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
84	UNA TAZA DE CAFÉ SIN AZÚCAR	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
85	UNA TAZA DE ATOLE SIN 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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
86	UNA TAZA DE ATOLE CON 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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
87	UNA CERVEZA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
88	UNA COPA DE VINO DE MESA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
89	UNA BEBIDA CON RON, BRANDY O TEQUILA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y qué tipo de aceite utiliza para cocinar?

Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO													
	ALIMENTO VERDURAS.	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECÉS A LA SEMANA			VECÉS AL DÍA					
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)		
90	ACEITE DE MAÍZ	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
91	ACEITE DE SOYA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
92	ACEITE DE GIRASOL	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
93	ACEITE DE CÁRTAMO	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
94	ACEITE DE OLIVA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
95	UNA CUCHARADITA DE MARGARINA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
96	UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
97	UNA CUCHARADITA DE 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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
98	UNA CUCHARADITA DE MAYONESA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
99	UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100	UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted de los antojitos mexicanos que se enlistan a continuación?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO											
ALIMENTO ANTOJITOS	NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VECES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
				1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
101 UN TACO AL PASTOR	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
102 UN SOPE O QUESADILLA	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
103 UN PLATO CON POZOLE	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
104 UN TAMAAL	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor, indique cualquier otro alimento que usted consumió al menos una vez por semana y que no encontró entre los alimentos anteriores, además de esta lista, al año previo a este día.

FRECUENCIA DE CONSUMO								
ALIMENTO	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
	1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
	<input type="radio"/>							
	<input type="radio"/>							
	<input type="radio"/>							
	<input type="radio"/>							
	<input type="radio"/>							
	<input type="radio"/>							
	<input type="radio"/>							
	<input type="radio"/>							

¿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 _____

X. BIBLIOGRAFÍA

- ¹Gómez LM, Hernández-Prado B, Morales MC & Shamah-Levy T. **Physical activity and overweight/obesity in adult Mexican population. The Mexican National Health and Nutrition Survey 2006.** Salud Pública Mex, 2009; 51 suppl 4: S621-S629.
- ²Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. **Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.** Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- ³Montague CT & O'Rahilly S. **The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity.** Diabetes, 2000; 49: 883-8.
- ⁴Mirza MS. **Obesity, visceral fat and NAFLD: Querying the role of adipokines in the progression of nonalcoholic fatty liver disease.** ISRN Gastroenterology, 2011; 2011: 1-11.
- ⁵Ducluzeau PH, Manchec-Poilblanc P, Roullier V, Cesbron E, Lebigot J, Bertrias S & Aubé C. **Distribution of abdominal adipose tissue as a predictor of hepatic steatosis assessed by MRI.** Clinical Radiology, 2010; 65: 695-700.
- ⁶Angulo P. **NAFLD, obesity, and bariatric surgery.** Gastroenterology, 2006; 130: 1848-52.
- ⁷Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB & Oh BJ. **Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.** Mayo Lin Proc, 1980; 55: 434-8.
- ⁸Stefan N, Kantartzis K & Häring HU. **Causes and metabolic consequences of fatty liver.** Endocrine Reviews, 2008; 29(7): 939-60.
- ⁹Downa JK, Tomlinson JW & Newsome PN. **Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.** QJM, 2010; 103: 71-83.
- ¹⁰Lizardi-Cervera J, Becerra-Laparra I, Chávez-Tapia NC, Ramos-Ostos ME & Uribe-Esquivel M. **Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática.** Rev Gastroenterol Mex, 2006; 71(4): 453-9
- ¹¹Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC & Escobedo-de la Peña J. **Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico.** Cir Cir, 2012; 80: 128-33.
- ¹²Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins D, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM & Hobbs HH. **Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity.** Hepatology, 2004; 40(6): 1387-95.
- ¹³Bernal-Reyes R, Sáenz-Labra A & Bernardo-Escudero R. **Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con diabéticos.** Rev Gastroenterol Mex, 2000; 65(2): 58-62.
- ¹⁴Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuéllar A, Carrillo-Toledo MG, Martínez-Sibaja C, Rojas-Carrera S, Bonilla-Rojas S, Uchino-Higueras V, Lagunas T, Carrasco-Arróniz MA, Soler-Leal B, León-Valdivieso J, Cid-Luárez S & Martínez JA. **Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz.** Rev Gastroenterol Mex, 2006; 71(4): 446-52.
- ¹⁵Goran M, Walker R & Allayee H. **Genetic-related and carbohydrate-related factors affecting liver fat accumulation.** Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012; 15 (4): 392-6.
- ¹⁶Van der Meer RW, Hammer S, Lamb HJ, Frölich M, Diamant M, Rijzewijk LJ, De Roos A, Romijn JA & Smit WA. **Effects of short-term high-fat, high-energy diet on hepatic and**

-
- myocardial triglyceride content in healthy men.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93(7): 2702-8.
- ¹⁷Kechagias S, Ernersson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T & Nystrom FH. **Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects.** *Gut*, 2008; 57: 649-54.
- ¹⁸Erickson SK. **Nonalcoholic fatty liver disease.** *J Lipid Res*, 2009; Supplement 412-6.
- ¹⁹Postic C & Girard J. **Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice.** *J Clin Invest*, 2008; 118: 829-38.
- ²⁰Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW & Klein S. **Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease.** *Gastroenterology*, 2008; 134(2): 424-31.
- ²¹Tamura S & Shimomura I. **Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease.** *J Clin Invest*, 2005; 115(5): 1139-42.
- ²²Koruk M, Savas C, Yilmaz O, Tays S, Karakok M & Gundogdu C. **Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis.** *J Clin Gastroenterology*, 2003; 37: 177-82.
- ²³Córdova VH. **Hígado graso no alcohólico: un encuadre didáctico para un problema latente. Segunda parte.** *Med Int Mex*, 2009; 25(2): 129-53.
- ²⁴Ma X, Holalkere NS, Kambadakone A, Mino-Kenudson M, Hahn PF & Sahani DV. **Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications.** *RadioGraphics* 2009; 29(5): 1253-77.
- ²⁵Bohte AE, Van Werven JR, Bipat S & Stoker J. **The diagnostic accuracy of US, CT, MRI, ¹H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis.** *Eur Radiol*, 2011; 21: 87-97.
- ²⁶Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylén U & Sjöström L. **Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations.** *Am J Clin Nutr*, 1988; 48: 1351-61.
- ²⁷Roldán-Valdez E, Fávila R, Martínez-López M, Uribe M & Méndez-Sánchez N. **Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease.** *Annals of Hepatology*, 2008; 7: 212-20.
- ²⁸McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, Hsu FC, Lohman KK, Weinberg RB & Wagenknecht LE. **Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: The Diabetes Heart Study.** *Am J Gastroenterol*, 2008; 103: 3029-35.
- ²⁹Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH & Dobbins RL. **Magnetic Resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 288: E462-8.
- ³⁰Sookoian S & Pirola CJ. **PNPLA3, the triacylglycerol synthesis/hydrolysis/storage dilemma, and nonalcoholic fatty liver disease.** *World J Gastroenterology*, 2012; 18(42): 6018-26.

-
- ³¹ Huang Y, Cohen JC & Hobbs HH. **Expression and characterization of a PNPLA3 protein isoform (I148M) associated with nonalcoholic fatty liver disease.** *J Biol Chem*, 2011; 286(43): 37085-93.
- ³² Dubuquoy C, Robichon C, Lasnier F, Langlois C, Dugail I, Fougelle F, Girard J, Burnol AF, Postic C & Moldes M. **Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes.** *J Hepatol*, 2011; 55: 145-53.
- ³³ Baulande S, Lasnier F, Lucas M & Pairault J. **Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage.** *J Biol Chem*, 2001; 276(36): 33336-44.
- ³⁴ Wilson PA, Gardner SD, Lambie NM, Commans SA & Crowther DJ. **Characterization of the human patatin-like phospholipase family.** *J Lipid Res*, 2006; 47: 1940-9.
- ³⁵ Huang Y, He S, Li JZ, Seo YK, Osborne TF, Cohen JC & Hobbs HH. **A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3.** *PNAS*, 2010; 107(17): 7892-7.
- ³⁶ Qiao A, Liang J, Ke Y, Li C, Cui Y, Shen L, Zhang H, Cui A, Liu X, Liu C, Chen Y, Zhu Y, Guan Y, Fang F & Chang Y. **Mouse patatin-like phospholipase domain-containing 3 influences systemic lipid and glucose homeostasis.** *Hepatology*, 2011, 54(2), 509-21.
- ³⁷ Basantani MK, Sitnick MT, Cai L, Brenner DS, Gardner NP, Li JZ, Schoiswohl G, Yang K, Kumari M, Gross RW, Zechner R & Kershaw EE. **Pnpla3/adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome.** *J Lipid Res*, 2011; 52: 318-29.
- ³⁸ Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC & Hobbs HH. **Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease.** *Nat Genet*, 2008; 40(12): 1461-5.
- ³⁹ Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS & Pirola CJ. **A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity.** *J Lipid Res*, 2009; 50: 2111-6.
- ⁴⁰ Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ & NASH CRN. **The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease.** *Hepatology*, 2010; 52: 894-903.
- ⁴¹ He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin NV, Cohen JC & Hobbs HH. **A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis.** *J Biol Chem*, 2010; 285(9): 6706-15.
- ⁴² Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, Ross C, Westerbacka J, Hamsten A, Bergholm R, Arkkila P, Arola J, Kiviluoto T, Fisher RM, Ehrenborg E, Orho-Melander M, Ridderstrale M, Groop L & Yki-Järvinen H. **A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans.** *Diabetologia*, 2009; 52: 1056-60.
- ⁴³ Santoro N, Kursawe R, D'Adamo E, Dykas D, Zhang CK, Bale AE, Cali AM, Narayan D, Shaw MM, Pierpont B, Savoye M, Lartaud D, Eldrich S, Cushman S, Zhao H, Shulman GI & Caprio S. **A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents.** *Hepatology*, 2010; 52(4): 1281-90.

-
- ⁴⁴Giudice EM, Grandone A, Cirillo G, Santoro N, Amato A, Brienza C, Savarese P, Marzuillo P & Perrone L. **The association of PNPLA3 variants with liver enzymes in childhood obesity is driven by the interaction with abdominal fat.** Plos One, 2011; 6(11): e27933.
- ⁴⁵Graff M, North KE, Franceschini N, Reiner AP, Feitosa M, Carr JJ, Gordon-Larsen P, Wojczynski MK & Borecki IB. **PNPLA3 gene-by-visceral adipose tissue volume interaction and the pathogenesis of fatty liver disease: The NHLBI Family Heart Study.** Int J Obesity, 2013; 37: 432-8.
- ⁴⁶Wang CW, Lin HY, Shin SJ, Yu ML, Lin ZY, Dai CY, Huang JF, Chen SC, Li SS & Chuang WL. **The PNPLA3 I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in a normoglycaemic population.** Liver International, 2011; 31: 1326-31.
- ⁴⁷Davis JN, Le KA, Walker RW, Vikman S, Spruijt-Metz D, Weigensberg MJ, Allayee H & Goran MI. **Increased hepatic fat in overweight Hispanic youth influenced by interaction between genetic variation in PNPLA3 and high dietary carbohydrate and sugar consumption.** Am J Clin Nutr, 2010; 92: 1522-7.
- ⁴⁸Santoro N, Savoye M, Kim G, Marotto K, Shaw MM, Pierpont B & Caprio S. **Hepatic fat accumulation is modulated by the interaction between the rs738409 variant in the PNPLA3 gene and the dietary omega6/omega3 PUFA intake.** Plos One, 2012; 7(5): 1-6.
- ⁴⁹Shen J, Wong G, Chan H, Chan HY, Yeung D, Chan SM, Chim A, Chan A, Choi P, Woo J, Chu W & Wong V. **PNPLA3 gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects without metabolic syndrome.** Aliment Pharmacol Ther, 2014; 39: 532-9.
- ⁵⁰American Diabetes Association. **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** Diabetes Care. 2009; 32 Supplementary 1: S62-S67.
- ⁵¹Hernández-Ávila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Ávila J, Madrigal H & Willet W. **Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City.** Salud Publica Mex, 1998; 40: 133-40.
- ⁵²Lahiri DK & Numberger JL. **A rapid non-enzymatic method for the preparation of HWM DNA from blood for RFLP studies.** Nucleic Acid Res, 1991; 19(19): 5444.
- ⁵³Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N & Miyauchi K. **Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin.** Clin Chem, 1995; 41(5): 717-23.
- ⁵⁴De Long DM, De Long ER, Wood PD, Lippel K & Rifkind BM. **A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The lipid Research Clinics Prevalence Study.** JAMA, 1986; 256: 2372-7.
- ⁵⁵Hirano T, Ito Y & Yoshino G. **Measurement of small dense low-density lipoprotein particles.** J Atheroscler Thromb. 2005; 12(2): 67-72.
- ⁵⁶Mazer NA, Giulianini F, Paynter NP, Jordan P & Mora S. **A comparison of the theoretical relationship between HDL size and the ratio of HDL cholesterol to apolipoprotein A-I with experimental results from the Women's Health Study.** Clin Chem. 2013; 59(6): 949-
- ⁵⁷Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF & Turner RC. **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** Diabetologia, 1985; 28: 412-9.
- ⁵⁸Valenti L, Rametta R, Ruscica M, Dongiovanni P, Steffani L, Motta BM, Canavesi E, Fracanzani AL, Mozzi E, Roviario G, Magni P & Fargion S. **The i148m Pnpla3 polymorphism**

influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. BMC Gastroenterology, 2012; 12: 1-11.

- ⁵⁹Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R & James WP. **Anthropometric cutoff points for predicting diseases in the Mexican National Health Survey 2000.** Obes Res, 2003; 11: 442-51.
- ⁶⁰Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM & Smith SC. **Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.** Circulation, 2009; 120: 1640-5.
- ⁶¹Larrieta-Carrasco E, León-Mimila P, Villarreal-Molina T, Villamil-Ramírez H, Romero-Hidalgo S, Jacobo-Albavera L, Gutiérrez-Vidal R, López-Contreras B, Guillén-Pineda L, Sánchez-Muñoz F, Bojalil R, Mejía-Domínguez AM, Méndez-Sánchez N, Domínguez-López A, Aguilar-Salinas C & Canizales-Quinteros S. **Association of the I148M/PNPLA3 variant with elevated alanine transaminase levels in normal-weight and overweight/obese Mexican children.** Gene, 2010; 468: 185-8.
- ⁶²Larrieta-Carrasco E, Acuña-Alonzo V, Velázquez-Cruz R, Barquera-Lozano R, León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Menjivar M, Romero-Hidalgo S, Méndez-Sánchez N, Cárdenas V, Bañuelos-Moreno M, Flores Y, Quiterio M, Salmerón J, Sánchez-Muñoz F, Villarreal-Molina T, Aguilar-Salinas C & Canizales-Quinteros S. **PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo populations.** Mol Biol Rep, 2014; doi:10.1007/s11033-014-3341-0.
- ⁶³Kantartzis K, Peter A, Machicao F, Machann J, Wagner S, Königsrainer I, Königsrainer A, Schick F, Fritsche A, Häring HU & Stefan N. **Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene.** Diabetes, 2009; 58: 2616-23.
- ⁶⁴Romeo S, Sentinelli F, Dash S, Yeo GSH, Savage DB, Leonetti F, Capoccia D, Incani M, Maglio C, Iacovino M, O'Rahilly S & Baroni MG. **Morbid obesity exposes the Association between PNPLA3 I148M(rs738409) and indices of hepatic injury in individuals of European descent.** Int J Obes, 2010; 34: 190-4.
- ⁶⁵Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML & Shulman GI. **Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice.** J Biol Chem. 2000; 275: 8456-60.
- ⁶⁶Limanond P, Raman S, Lassman C, Sayre J, Ghobrial M, Busuttill R, Saab S & Lu D. **Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings.** Radiology, 2004; 230: 276-80.
- ⁶⁷Bonora e, Targher g, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monai T & Muggeo M. **Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of Insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity.** Diabetes Care 2000; 23: 57-63.