

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



T E S I S

**EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE
LOS POLIMORFISMOS rs4880 DEL GEN *SOD2*, rs2978663 DEL GEN
GSR Y rs1001179 DEL GEN *CAT* CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA
EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS**

POR

LIC. NUT. CELESTE ALEJANDRINA ALCARAZ REZA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

NOVIEMBRE, 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



T E S I S

**EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE
LOS POLIMORFISMOS rs4880 DEL GEN *SOD2*, rs2978663 DEL GEN
GSR Y rs1001179 DEL GEN *CAT* CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA
EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS**

POR

LIC. NUT. CELESTE ALEJANDRINA ALCARAZ REZA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

NOVIEMBRE, 2017

Dr. en C. S. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U. A. N. L
PRESENTE:

Nos permitimos comunicar a usted que hemos concluido la dirección y co-dirección de la tesis titulada: **"EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs4880 DEL GEN SOD2, rs2978663 DEL GEN GSR Y rs1001179 DEL GEN CAT CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS"** presentada por la LN CELESTE ALEJANDRINA ALCARAZ REZA con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le enviamos un cordial saludo.

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N. L., a 16 de octubre de 2017


Dr. Zacarías Jiménez Salas
Director de Tesis


Dr. Rafael Velázquez Cruz
Co-director de Tesis

Dr. en C. S. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U. A. N. L.
PRESENTE:

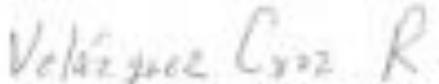
Estimado Dr. Ramos Peña, por este conducto le comunicamos que se han atendido las recomendaciones realizadas por los revisores de la tesis titulada: "EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs4880 DEL GEN SOD2, rs2978663 DEL GEN GSR Y rs1001179 DEL GEN CAT CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS" presentada por la LN CELESTE ALEJANDRINA ALCARAZ REZA con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le enviamos un cordial saludo.

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N. L., a 16 de octubre de 2017



Dr. Zacarías Jiménez Salas
Director de Tesis



Dr. Rafael Velázquez Cruz
Co-director de Tesis

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El Comité de Evaluación de tesis **APROBÓ** la tesis titulada **"EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs4880 DEL GEN *SOD2*, rs2978663 DEL GEN *GSR* Y rs1001179 DEL GEN *CAT* CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS"** presentada por la **LN Celeste Alejandrina Alcaraz Reza** con la finalidad de obtener el Grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Monterrey Nuevo León, 16 de Octubre del 2017

Dr. Erik Ramírez López

PRESIDENTE

Dr. Zacarias Jiménez Salas

SECRETARIO

Dr. Rafael Velázquez Cruz

VOCAL

El trabajo realizado en esta tesis, contó parcialmente con financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología: INFR-2016-01-270405, y del INMEGEN proyecto 266-17/2016/I.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por llevarme de su mano durante estos años, por brindarme orientación y fuerza para lograr cada meta propuesta de la mano de mis seres queridos.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Salud Pública y Nutrición en especial al equipo docente de la Maestría en Ciencias en Nutrición por cada lección brindada a lo largo de estos dos años.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Zacarias Jiménez Salas, que como director de tesis, supo orientarme efectivamente; gracias por cada detalle y momento dedicado para aclarar cualquier tipo de duda (académica ó existencial) que me surgiera, así como también por la asertividad con la que enseñó cada clase, discurso y lección. A mi codirector, el Dr. Rafael Velázquez Cruz, por recibirnos en el INMEGEN con la mejor disposición y estar siempre pendiente del desarrollo de la tesis; al Dr. Erik Ramírez López por brindarnos el apoyo necesario para concluir el proyecto, así como también quiero extender mi agradecimiento al Dr. Eduardo Campos Góngora por ser una figura clave en mi desarrollo profesional.

Gracias a mi compañera y amiga Esther Eloisa Ramírez Villarreal por formar parte de Celesther, que sin su apoyo moral, espiritual y académico este proceso no hubiera sido un arcoíris de felicidad.

A mis amigas de la maestría (Angélica, Maricela, Clara, Gaby, María, Laura y Ana Laura), a Israel y becarias del Dr. Zacarias, así como a mis compañeros de laboratorio.

A mis padres por el apoyo brindado durante estos 24 años de vida, por haberme inculcado valores y por su infinito compromiso y ejemplo de vida.

Gracias a mis hermanos Aarón y Aldo.

DEDICATORIA

A mi familia, mis padres Celeste y Luis Felipe, mis hermanos, Aarón, Aldo y Stephanie y a la nueva integrante de la familia, Isabella.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Definición del problema	4
2. ANTECEDENTES	6
2.1 Tejido óseo	6
2.1.2 Estructura del Tejido óseo.....	7
2.1.3 Tejido óseo compacto	7
2.1.4 Tejido óseo esponjoso.....	8
2.1.5 Superficie externa de los huesos y cavidades óseas	8
2.1.6 Células del tejido óseo	8
2.1.7 Células osteoprogenitoras.....	9
2.1.8 Osteoblastos	9
2.1.9 Osteocitos	10
2.1.10 Células de revestimiento óseo u osteocitos de superficie	11
2.1.11 Osteoclastos.....	12
2.1.12 Resorción ósea	12
2.2 Osteoporosis	14
2.3 Estrés oxidativo	15
2.3.1 Estrés oxidativo y la osteoporosis	16
2.3.2 Mecanismos de defensa exógena frente a la producción exagerada de ROS	16
2.3.3 Mecanismos de defensa endógena frente a la producción exagerada de ROS.....	17
2.3.4 Factores genéticos asociados a la osteoporosis y el estrés oxidativo.	20
2.4 Cuestionario de frecuencia de consumo.....	24
3. JUSTIFICACIÓN	26
4. HIPÓTESIS	28
5. OBJETIVOS	28
5.1 General.....	28

5.2 Específicos	28
6. MATERIALES Y MÉTODOS	30
6.1 Diseño del estudio	30
6.2 Estrategia General.....	31
6.3 Obtención de la información	33
6.4 Mediciones antropométricas.....	33
6.5 Densitometría ósea.....	33
6.5.1 Determinación de DMO-CT:.....	34
6.5.2 Determinación de DMO-CF:.....	34
6.5.3 Determinación de DMO L2-L4:.....	34
6.6 Determinaciones Genéticas.....	34
6.6.1 Extracción de Sangre	34
6.6.2 Extracción de DNA genómico.....	35
6.7 Cuantificación de DNA.....	35
6.8 Genotipificación de los SNPs en genes candidatos	36
6.9 Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR)	37
6.10 Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos	39
6.11 Plan de análisis.....	40
7. RESULTADOS	41
7.1 Características generales de la población	41
7.2 Determinación del consumo de antioxidantes en mujeres postmenopáusicas.....	42
7.3 Determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos en los genes <i>SOD</i> , <i>GSR</i> y <i>CAT</i>	43
7.4 Determinación de la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen <i>SOD2</i> , rs2978663 del gen <i>GSR</i> y rs1001179 del gen <i>CAT</i> con variables de densidad mineral ósea.....	45
7.5 Efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen <i>SOD2</i> , rs2978663 del gen <i>GSR</i> y rs1001179 del gen <i>CAT</i> con variables de DMO.	49
8. DISCUSIÓN	60
9. CONCLUSIONES	75
10. REFERENCIAS	76
11. ANEXOS.....	88

ANEXO A. Carta de Consentimiento Informado	88
ANEXO B. Cuestionario de frecuencia alimentaria semi-cuantitativa	90
RESUMEN CURRICULAR	100

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
I.	Mecanismos de defensa exógena frente a la producción exagerada de ROS.....	17
II.	SNPs analizados.....	36
III.	Sondas TaqMan® para SNPs de los genes <i>GSR</i> , <i>SOD2</i> y <i>CAT</i>	37
IV.	Cálculo de los reactivos del mix de reacción.....	38
V.	Condiciones del termociclador para la qPCR.....	38
VI.	Características generales de la población estudiada.....	41
VII.	Consumo de macronutrientes y antioxidantes en mujeres postmenopáusicas.....	42
VIII.	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes <i>SOD2</i> , <i>GSR</i> y <i>CAT</i> en mujeres postmenopáusicas.....	44
IX.	Asociación del polimorfismo rs4880 del gen <i>SOD2</i> con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas por modelos de herencia.....	46
X.	Asociación del polimorfismo rs2978633 del gen <i>GSR</i> con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas por modelos de herencia.....	47
XI.	Asociación del polimorfismo rs1001179 del gen <i>CAT</i> con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas por modelos de herencia.....	48
XII.	Efecto del consumo de vitamina A (IU) sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen <i>GSR</i> y rs1001179 del gen <i>CAT</i> con la DMO en mujeres postmenopáusicas.....	53
XIII.	Efecto del consumo de vitamina A (RAE) sobre la asociación del polimorfismo rs2978663 del gen <i>GSR</i> con la DMO en mujeres postmenopáusicas.....	54
XIV.	Efecto del consumo de caroteno sobre la asociación del polimorfismo rs2978663 del gen <i>GSR</i> con la DMO en mujeres postmenopáusicas.....	55
XV.	Efecto del consumo de retinol sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen <i>GSR</i> y rs1001179 del gen	

	<i>CAT</i> con la DMO en mujeres postmenopáusicas.....	56
XVI.	Efecto del consumo de β caroteno sobre la asociación del polimorfismo rs2978663 del gen <i>GSR</i> con la DMO en mujeres postmenopáusicas.....	57
XVII.	Efecto del consumo de vitamina C sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen <i>GSR</i> y rs4880 del gen <i>SOD2</i> con la DMO en mujeres postmenopáusicas.....	58
XVIII.	Efecto del consumo de vitamina E sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen <i>GSR</i> y rs1001179 del gen <i>CAT</i> con la DMO en mujeres postmenopáusicas.....	59
XIX	Densidad mineral ósea en distintas poblaciones.....	63
XX.	Frecuencia de consumo de alimentos.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Enzimas antioxidantes.....	19
2. Localización genómica de SOD2 y del polimorfismo rs4880.....	22
3. Localización genómica de GSR y del polimorfismo rs2978663.....	23
4. Localización genómica de CAT y del polimorfismo rs1001179.....	24
5. Estrategia general de trabajo.....	32
6. Gráficas de discriminación alélica de los polimorfismos de <i>SOD2</i> , <i>GSR</i> y <i>CAT</i>	43
7. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs4880 del gen <i>SOD2</i> en diferentes poblaciones.....	68
8. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs2978663 del gen <i>GSR</i> en diferentes poblaciones.....	69
9. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs1001179 del gen <i>CAT</i> en diferentes poblaciones.....	69

LISTA DE SIMBOLOS/ABREVIATURAS

Nomenclatura	Significado
μL	Microlitros
CAT	Catalasa
DMO	Densidad mineral ósea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DXA	Absorciometría Dual de Rayos X
EHW	Equilibrio de Hardy-Weinberg
FFQ	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
g/cm^2	Gramos/centímetros cuadrados
GPX	Glutación peroxidasa
GSH	Glutación
GSR	Glutación reductasa
GSSG	Glutación oxidado
H_2O_2	Peróxido de hidrogeno
IDR	Ingesta diaria recomendada
Kg	Kilogramo
L2-L4	Lumbar 2 - Lumbar 4
MAF	Alelo de menor frecuencia
NO	Óxido nítrico
O_2	Oxígeno
O_2^\bullet	Superóxido
OH^\bullet	Radicales hidroxilo

OOH	Radical perhidroxilo
Op	Osteoporosis
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PTH	Paratohormona
qPCR	PCR en tiempo real (quantitative PCR)
RAE	Equivalentes de la actividad del retinol
RE	Equivalentes de retinol
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SNPs	Polimorfismos de un solo nucleótido
SOD	Superóxido dismutasa
SPSS	Paquete estadístico para las ciencias sociales
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
UI	Unidades internacionales

RESUMEN

Introducción: la osteoporosis (Op) es una enfermedad multifactorial caracterizada por la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). El estrés oxidativo se caracteriza por un desequilibrio de especies reactivas de oxígeno. Se ha descrito que polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes (SOD, GSR, CAT) se asocian con la disminución de su capacidad antioxidante y con niveles bajos de DMO por lo que estudios de asociación permitirán identificar si esto ocurre en población mexicana. **Objetivo:** analizar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la DMO en mujeres postmenopáusicas. **Métodos:** estudio transversal, participaron 202 mujeres postmenopáusicas aparentemente sanas de Nuevo León, previo consentimiento informado, se determinaron las variables de DMO mediante DXA. Para la genotipificación, las muestras se procesaron por qPCR con sondas Taqman. La determinación del consumo de antioxidantes se realizó con un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos cuyos resultados fueron procesados en el software Food Processor®. El análisis estadístico incluyó χ^2 y regresión lineal simple utilizando los modelos de herencia. **Resultados:** se seleccionaron 178 mujeres postmenopáusicas cuyos promedios de edad, IMC y DMO de cuerpo total fueron 57 ± 6 años, 28.8 ± 4.4 kg/m² y 1.089 ± 0.093 g/cm², respectivamente. Los genotipos de mayor frecuencia de los polimorfismos analizados fueron el G/A para el polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* con 52.8%, el T/C del polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con 48.3% y C/C para el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con 81.5%. En la asociación de los polimorfismos con la DMO solo se encontraron dos tendencias en el polimorfismo rs2978663 con DMO L2-L4 ($p=0.097$) y triángulo de Wards ($p=0.078$) bajo el modelo de herencia recesivo, con los polimorfismos rs4880 y rs1001179 no hubo asociación estadísticamente significativa. En el análisis del efecto de consumo de antioxidantes sobre la relación entre los polimorfismos y la DMO se encontraron asociaciones significativas en alto consumo de vitamina A (IU) en presencia de rs1001179 en L2-L4 ($p=0.035$), en alto consumo de vitamina A (RAE) en presencia del polimorfismo rs2978663 con L2-L4 ($p=0.003$) y en alto consumo de retinol en presencia del polimorfismo rs1001179 con DMO total ($p=0.043$), fémur izquierdo ($p=0.047$), triángulo de wards ($p=0.035$) y trocánter ($p=0.018$) bajo el modelo de herencia aditivo. **Discusión y conclusión:** las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs4880 y rs2978663 son similares a estudios realizados en mujeres postmenopáusicas eslovenas, en donde también se encontraron asociaciones significativas entre rs2978663 y DMO. El consumo alto de vitamina A y retinol altera la asociación entre los polimorfismos analizados con variación de la DMO total, L2-L4, fémur izquierdo, trocánter entre otras bajo el modelo de herencia aditivo.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis (Op) is a multifactorial disease characterized by decreased bone mineral density (BMD). Oxidative stress is characterized by an imbalance of reactive oxygen species. It has been reported that polymorphisms in genes encoding antioxidant enzymes (SOD, GSR, CAT) are associated with decreased antioxidant capacity and low levels of BMD, so association studies will allow identification of whether this occurs in Mexican populations. **Objective:** to analyze the effect of antioxidant consumption on the association of polymorphisms rs4880 of the SOD2 gene, rs2978663 of the GSR gene and rs1001179 of the CAT gene with BMD in postmenopausal women. **Methods:** A cross-sectional study was carried out involving 202 apparently healthy postmenopausal women from Nuevo León, with prior informed consent, BMD variables were determined using DXA. For genotyping, the samples were processed by qPCR with Taqman probes. The determination of the consumption of antioxidants was carried out with a semiquantitative food frequency questionnaire whose results were processed in Food Processor® software. Statistical analysis included Chi² and simple linear regression using inheritance models. **Results:** 178 postmenopausal women were selected whose mean age, BMI and total body BMD were 57 ± 6 years, 28.8 ± 4.4 kg/m² and $1,089 \pm 0,093$ g/cm², respectively. The most frequent genotypes of the analyzed polymorphisms were the G/A for the polymorphism rs4880 of the SOD2 gene with 52.8%, T/C for the polymorphism rs2978663 of the GSR gene with 48.3% and C/C for the polymorphism rs1001179 of the CAT gene with 81.5%. In the association of polymorphisms with BMD, only two trends were found in the rs2978663 polymorphism with L2-L4 BMD ($p=0.097$) and Wards triangle ($p=0.078$) under the recessive inheritance model, with polymorphisms rs4880 and rs1001179 there was no statistically significant association. In the analysis of the effect of antioxidant consumption on the relationship between polymorphisms and BMD, significant associations were found in high consumption of vitamin A (IU) in the presence of rs1001179 in L2-L4 ($p=0.035$), in high consumption of vitamin ($p=0.047$), wards triangle ($p=0.047$), and a high consumption of retinol in the presence of polymorphism rs1001179 with total BMD ($p=0.043$). ($p=0.035$) and trochanter ($p=0.018$) under the additive inheritance model. **Discussion and conclusion:** the genotypic and allelic frequencies of polymorphisms rs4880 and rs2978663 are similar to studies in Slovene postmenopausal women, where significant associations were also found between rs2978663 and BMD. High consumption of vitamin A and retinol alters the association between polymorphisms analyzed with variation of total BMD, L2-L4, left femur, trochanter among others under the additive inheritance model.

1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (Op) es la principal enfermedad ósea se caracteriza por el desequilibrio en el proceso de resorción ósea en donde la masa ósea disminuye más rápidamente de lo que el cuerpo puede reemplazarla dando como resultado mayor fragilidad y riesgo a fractura (Curtis, Moon, Dennison, Harvey & Cooper, 2015; Rao, 2005). Se estima que a nivel mundial cada tres segundos se produce una fractura osteoporótica. Diversos factores de riesgo asociados con esta patología se han descrito como la edad, el género, las fracturas previas, la genética y el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo se caracteriza por un desequilibrio de especies reactivas de oxígeno (ROS), y se ha asociado con diversas enfermedades crónico degenerativas. Existen dos mecanismos de defensa antioxidante, el exógeno y el endógeno. El mecanismo exógeno lo constituyen los antioxidantes que se consumen en la dieta y el mecanismo de defensa antioxidante endógeno incluye enzimas que degradan especies ROS a diferentes niveles y en diferentes compartimentos dentro y fuera de las células, estas son las enzimas SOD, GSR, CAT, entre otras. Polimorfismos en los genes que codifican para estas enzimas antioxidantes se asocian con la disminución de su capacidad antioxidante. Estudios en población europea han asociado los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2* y rs2978663 del gen *GSR* con bajos niveles de densidad mineral ósea (DMO), sin embargo hasta ahorita no hay un estudio que analice si el consumo de antioxidantes provenientes de la dieta contrarresta el efecto de estos polimorfismos con DMO en población mexicana, por lo que en este trabajo se consideró importante identificar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

1.1 Definición del problema

Las alteraciones en el proceso de remodelación ósea pueden conducir a enfermedades óseas metabólicas como la osteoporosis; esta enfermedad es caracterizada por la disminución de la densidad mineral ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo causando fragilidad ósea y mayor riesgo de fractura (Oveisi et al., 2011). Esta patología está asociada a la edad y es más común en población mayor de 50 años, en especial mujeres pues se asocia a la pérdida de estrógenos durante la menopausia y a otros factores como etnia, genética, fracturas previas, exceso de actividad física, estrés oxidativo y baja ingesta de antioxidantes (Clark, Tamayo, Cisneros, Rivera, & Valdés, 2013).

En México, se ha descrito una prevalencia de osteoporosis del 17% en mujeres mayores de 50 años incrementando hasta 50% en mujeres mayores de 70 años (Secretaría de salud [SSA], 2013), por lo que con forme vaya aumentando la esperanza de vida los costos financieros y humanos asociados con las fracturas osteoporóticas aumentarán drásticamente si no se toman medidas preventivas (Clark et al., 2013).

El estudio del estrés oxidativo como factor de riesgo en la osteoporosis ha sido de interés, ya que está relacionado directamente con la actividad y la función de los osteoblastos y osteoclastos, las dos células óseas principales implicadas en el metabolismo del hueso (Rao, 2005). El estrés oxidativo se define como el desequilibrio entre la excesiva producción de ROS y niveles bajos de antioxidantes. Este proceso esta inevitablemente ligado al envejecimiento (Sharma, Islam, Ahmad, Akhtar & Beg, 2015).

Para contrarrestar los efectos del estrés oxidativo existen dos mecanismos de defensa antioxidante, el exógeno y el endógeno. El exógeno, hace referencia a los antioxidantes que se consumen en la dieta, tales como la vitamina C, la vitamina E, el β -caroteno, zinc, selenio, licopeno y los polifenoles, mientras que el mecanismo endógeno son las enzimas antioxidantes SOD, GSR, GPX, y CAT, las cuales están presentes en el organismo humano (Mlakar, Osredkar, Prezelj & Marc, 2012). Recientemente se han estudiado diversos polimorfismos

en genes que codifican para enzimas antioxidantes como SOD2, CAT y GSR, los cuales disminuyen la capacidad antioxidante de las mismas y algunos se han asociado con la disminución de la DMO, sin embargo estos estudios se han realizado en población europea (Mlakar, Osredkar, Prezelj & Marc, et al., 2010; Botre et al., 2015), por lo que estos resultados no pueden ser extrapolados a la población mexicana, además de que, estos estudios no analizan la relación del efecto del consumo de antioxidantes sobre esta relación.

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo es analizar si hay asociación entre los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas y si el consumo de antioxidantes como vitamina A, E, C, beta caroteno, retinol y caroteno modifica dicha relación.

2. ANTECEDENTES

2.1 Tejido óseo

El esqueleto humano es una estructura viva, activa y compleja que se encuentra en un proceso continuo de remodelación, donde se forma tejido óseo nuevo y va eliminando el tejido viejo.

El tejido óseo, denominado comúnmente como hueso, es una estructura compleja y dinámica (Zárate, Basurto, & Saucedo, 2010). Constituye aproximadamente el 18% del peso corporal y desempeña un papel esencial en diferentes funciones fisiológicas, tales como: brindar sostén a los tejidos blandos, proteger de lesiones a los órganos internos más importantes, asistir en el movimiento, homeostasis mineral, producir células sanguíneas y almacenar de triglicéridos en la médula ósea amarilla (Tortora & Derrickson, 2013)

El tejido óseo es un tejido conectivo que posee una abundante matriz extracelular, la matriz osteoide; ésta rodea las células que se encuentran muy separadas unas de otras y está constituida por 25% de agua, 25% de fibras colágenas, y 50% de sales minerales cristalizadas (Garzón-Alvarado, 2004).

El fosfato de calcio se combina con el hidróxido de calcio para formar cristales de hidroxiapatita, a medida que éstos se van formando, se van combinando con otras sales como el carbono de calcio y iones como el magnesio, flúor, potasio y sulfato. Cuando estas sales se van depositando en las estructuras formadas por las fibras colágenas de la matriz osteoide, se cristaliza y el tejido endurece, a este proceso se le llama calcificación. Antes se creía que este proceso solo ocurría con las cantidades necesarias de sales pero ahora se tiene el conocimiento de que este proceso requiere la presencia de fibras colágenas. Las sales minerales empiezan a cristalizar en los espacios entre las fibras colágenas y después de llenar los espacios, los cristales minerales se acumulan alrededor de las fibras (Tortora & Derrickson, 2013).

La matriz ósea, está conformada por diversos componentes estructurales como el colágeno de tipo I, en mayor medida, y en menor medida el colágeno de tipo

V, representando el 90% del peso total de las proteínas de la matriz ósea (Ross & Pawlina, 2013). En conjunto con estas proteínas colágenas se encuentran las no colágenas, las cuales forman la sustancia fundamental del tejido óseo y constituyen el 10% del peso total de las proteínas de la matriz ósea, estas proteínas son indispensables en el desarrollo, crecimiento, remodelado y reparación del hueso. Estas son las macromoléculas de proteoglicanos, glucoproteínas multiadhesivas, proteínas dependientes de la vitamina K osteoespecíficas y los factores de crecimiento y citosinas (Tortora & Derrickson, 2013).

La matriz, también contiene espacios denominados lagunas, las cuales contienen células óseas llamadas Osteocitos, estas células, se extienden por túneles denominados canalículos, que a su vez, atraviesan la matriz mineralizada con el fin de comunicar las lagunas contiguas y permitir el contacto entre osteocitos (Ross & Pawlina, 2013).

2.1.2 Estructura del Tejido óseo

Los huesos son el resultado del trabajo conjunto de diversos tipos de tejidos entre los que se encuentra el tejido óseo, cartílago, tejido conectivo, epitelio, entre otros (Garzón-Alvarado, 2004) Por esta razón, no es completamente una estructura sólida porque cuenta con diversos espacios entre sus células y los componentes de la matriz osteoide. Algunos de estos espacios, comunican y permiten el contacto entre células, constituyen conductos para transportar nutrientes y sirven como lugares de almacenamiento. Según el tamaño y la distribución de estos espacios, las regiones de hueso se pueden clasificar como esponjosas o compactas. El 80% del esqueleto está conformado por hueso compacto y el 20% por hueso esponjoso (Tortora & Derrickson, 2013).

2.1.3 Tejido óseo compacto

El tejido óseo compacto es caracterizado por pocos espacios y ser el componente más sólido del tejido óseo. Este tejido se encuentra por debajo del periostio y forma la mayor parte de la diáfisis de los huesos largos. El tejido óseo compacto proporciona protección y soporte, así como también, ofrece

resistencia a la tensión causada por el peso y el movimiento (Tortora & Derrickson, 2013)

La configuración de este tipo de hueso está dada por unidades denominadas osteonas o sistemas de Havers. Los vasos sanguíneos, los linfáticos y los nervios que provienen del periostio penetran el hueso compacto por los conductos perforables (Volkmann). Los vasos y nervios de estos conductos se conectan con los de la cavidad medular, el periostio y los conductos centrales (Havers), los cuales están rodeados por laminillas concéntricas que son anillos de matriz dura calcificada y en estas laminillas se presentan las lagunas, las cuales fueron descritas con anterioridad (Garzón-Alvarado, 2004).

2.1.4 Tejido óseo esponjoso

Este tejido se caracteriza por la ausencia de osteonas y la presencia de laminillas dispuestas en una red irregular de columnas delgadas de hueso denominadas trabéculas (Garzón-Alvarado, 2004). Dentro de cada trabécula existen lagunas que contienen osteocitos, situados en la superficie trabecular donde reciben directamente sus nutrientes desde la sangre circulante (Tortora & Derrickson, 2013).

2.1.5 Superficie externa de los huesos y cavidades óseas

Los huesos están revestidos por una vaina de tejido conjuntivo denso fibroso denominado periostio. Este tapiz está compuesto por una capa fibrosa externa y una capa celular interna que contiene las células osteoprogenitoras (Ross & Pawlina, 2013).

Las cavidades óseas están revestidas por una capa de células de tejido conjuntivo denominado endostio, el cual contiene células osteoprogenitoras que pueden diferenciarse en osteoblastos, los cuales son células secretoras de matriz ósea (Castelo-Branco, 2009).

2.1.6 Células del tejido óseo

En el tejido óseo se encuentran cinco tipos de células: las osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células del revestimiento óseo y osteoclastos. A

excepción del osteoclasto, estas células pueden considerarse diferenciadas del mismo tipo celular básico. Por otra parte, el osteoclasto tiene su origen en una línea celular diferente (Muñoz-Torres, Varsavky, & Aviles Pérez, 2010).

2.1.7 Células osteoprogenitoras

También denominadas células madre óseas, son células indiferenciadas con carácter de fibroblastos y de origen mesenquimatoso, derivan de células madre mesenquimáticas de la médula ósea (Sepúlveda-Saavedra, 2012).

En el proceso de formación de hueso estas células sufren división y diferenciación a células formadoras de hueso, los osteoblastos, mientras que los preosteoclastos darán origen a los osteoclastos (Castelo-Branco, 2009). Estas células osteogénicas se localizan a lo largo del endostio, la porción interna del periostio y los conductos intraóseos (Tortora & Derrickson, 2013). En los huesos en crecimiento estas células están aplanadas y contienen un núcleo alargado u ovoide pálido y un citoplasma acidófilo o ligeramente basófilo poco visible (Ross & Pawlina, 2013).

Las células osteoprogenitoras son capaces de dividirse y diferenciarse en tres tipos celulares: adipocitos, condroblastos y fibroblastos (Castelo-Branco, 2009).

2.1.8 Osteoblastos

Son células osteoformadoras diferenciadas, responsables de la síntesis de la mayor parte de los componentes de la matriz ósea, y la activación de los osteoclastos (Castelo-Branco, 2009). Estas células son derivadas de un precursor pluripotencial de origen mesenquimatoso (Sociedad Española de Reumatología [SER], 2010).

Los osteoblastos se localizan en el endostio y se observan como células de forma cúbica o cilíndrica, con núcleo ovalado eucromático, aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado y diversos ribosomas libres (Sepúlveda-Saavedra, 2012).

El osteoblasto está modulado por la acción de la paratohormona (PTH), vitamina D, glucocorticoides, calcitonina, esteroides sexuales e insulina. Posee

en su membrana receptores de estos estimuladores de la resorción ósea de tipo sistémico como la PTH y vitamina D, y locales como interleucinas, prostaglandinas, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), lo que sugiere que el osteoblasto juega un papel importante en la regulación de la resorción (SER, 2010).

Los osteoblastos secretan diversos tipos de proteínas, como el colágeno de tipo I, siendo esta la principal proteína segregada por este tipo de células, proteínas fijadoras de calcio como la osteocalcina y la osteonectina, glucoproteínas multiadhesivas como las sialoproteínas óseas I y II, la osteopontina y la trombospondina, proteoglucanos diversos y sus aglomeraciones y fosfatasa alcalina (Ross & Pawlina, 2013).

Entre las funciones que desempeña el osteoblasto se encuentra la calcificación de la matriz ósea, este proceso se inicia mediante la secreción de las vesículas matriciales, vesículas que están limitadas por membrana y contienen gran cantidad de fosfatasa alcalina. Este proceso solo ocurre durante el periodo en que la célula produce matriz ósea (Ross & Pawlina, 2013). Al final del periodo de secreción, algunos osteoblastos se convierten en células de revestimiento, éstas quedan rodeadas por la matriz que han sintetizado, cesando su actividad anabólica y convirtiéndose así en osteocitos (Castelo-Branco, 2009).

2.1.9 Osteocitos

Los osteocitos son las células óseas maduras, es un osteoblasto diferenciado. Tienen forma aplanada y están rodeados por la matriz ósea que secretó antes como osteoblasto (Tortora & Derrickson, 2013). Esta célula es ahora la responsable de mantener la matriz ósea y posee la capacidad de sintetizar y resorber la matriz, así como también son determinantes en el soporte de la estructura ósea y sus funciones metabólicas. Estas células son las más abundantes en el hueso y siempre están en contacto directo entre sí y con los osteoblastos mediante unas prolongaciones citoplasmáticas a través de canalículos en la matriz. Otra forma de comunicación entre osteocitos y

osteoblastos es mediante la expresión de moléculas de señal como transportadores de glutamato y óxido nítrico (Garzón-Alvarado, 2004).

Morfológicamente los osteocitos tienen tres estados funcionales (Castelo-Branco, 2009):

- Osteocitos latentes: tienen un aparato de Golgi muy reducido, escaso retículo endoplásmico rugoso y poseen matriz calcificada madura.
- Osteocitos formativos: presentan indicios de formación de matriz. El retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi son más abundantes y se ve osteoide dentro de la laguna.
- Osteocitos resorptivos: estimulados por el incremento de la hormona paratiroidea. Contienen gran cantidad de cisternas del retículo endoplásmico y aparato de Golgi bien desarrollado

La muerte de estas células por traumatismos, apoptosis o envejecimiento celular da como resultado la resorción de la matriz ósea por los osteoclastos, seguido por la reparación o el remodelado del tejido óseo por acción de los osteoblastos (Tortora & Derrickson, 2013).

2.1.10 Células de revestimiento óseo u osteocitos de superficie

En los lugares donde no se está produciendo remodelado del tejido óseo maduro las superficies están revestidas por células de revestimiento, estas son células aplanadas con un citoplasma muy delgado y organelos escasos. Las células que se encuentran en las superficies externas se denominan células periósticas y las que se encuentran en las superficies internas se llaman células endósticas. Estas células son derivadas de los osteoblastos y entran en contacto entre sí mediante nexos. Se cree intervienen en el mantenimiento y nutrición de los osteocitos de la matriz ósea subyacente y que regulan el movimiento del calcio y fosfato desde la sangre al hueso y viceversa (Ross & Pawlina, 2013).

2.1.11 Osteoclastos

Son células multinucleadas de gran tamaño cuya función es la resorción ósea. Son de gran tamaño, cuyos núcleos se encuentran en la base de la célula, cuentan con un citoplasma acidófilo y se encuentran aislados en las superficies óseas y dentro de las cavidades (lagunas de Howship) las cuales son resultado de su proceso de resorción.

La formación de estas células inicia con la atracción de precursores osteoclásticos al lugar de resorción ósea. Cuando los preosteoclastos, los cuales son monocitos/macrófagos, se fusionan, el osteoclasto está en posición de adherirse a la superficie ósea (SER, 2010). A consecuencia de su actividad, en el hueso situado por debajo del osteoclasto se forma una laguna de resorción. Los osteoclastos reabsorben las trabéculas, van formando tejido óseo a manera de laminillas y se dispone la médula ósea conforme sea la cantidad de laminillas (Sepúlveda-Saavedra, 2012).

Los osteoclastos son células catabólicas cuyas organelos más numerosos son los lisosomas y las mitocondrias, los cuales se encuentran en dirección al borde de la membrana plasmática en contacto con el hueso, el cual se encuentra en forma de cepillo. Este borde está directamente ligado al proceso de resorción que se inicia con el anclaje celular a la matriz (SER, 2010).

Los osteoclastos forman parte importante en la remodelación ósea, la cual tiene lugar en los procesos de crecimiento y reparación del hueso, así como también están asociados a la eliminación de distintas porciones de matriz ósea. Estas células son eficaces solo si se están en contacto directo con la matriz ósea, por esta razón, dependen de la actividad previa de los osteoblastos, los cuales son los encargados de eliminar la capa superficial del osteoide que recubre la porción mineralizada de la matriz ósea (Rodríguez-Piñeiro, 2007).

2.1.12 Resorción ósea

El proceso de resorción ósea, es necesario para la extracción de calcio y la destrucción de la matriz orgánica reduciendo así la masa ósea madura. Las

células óseas involucradas principalmente en este proceso son los osteoclastos.

La resorción ósea o el remodelado óseo puede ser dividido en las siguientes fases (Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, Alobera-Gracia, Canto-Pingarrón & Blanco-Jerez, 2006)

- **Fase quiescente:** El hueso se encuentra en reposo.
- **Fase de activación:** El primer paso es la activación de la superficie ósea previa a la resorción, mediante la retracción de osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Cuando la superficie mineralizada queda expuesta se produce la atracción de los osteoclastos circulantes.
- **Fase de resorción:** A continuación los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, entre los que se encuentran: el factor transformante del crecimiento beta, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor análogo a la insulina I y II.
- **Fase de formación:** Simultáneamente en las zonas resorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos. Éstos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se adherirá el tejido nuevo y se expresan las proteínas morfogenéticas óseas, las responsables de la diferenciación. Al poco tiempo (días), los osteoblastos ya diferenciados sintetizarán la sustancia osteoide.
- **Fase de mineralización:** Al paso de 30 días del depósito de osteoides comienza la mineralización, cuyo término se dará a los 130 días en el hueso cortical y a los 90 días en el trabecular.

2.2 Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad poligénica cuya característica principal es la baja densidad mineral ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con un mayor riesgo de fractura (Ragab, Badr, & Ibrahim, 2016); esta patología pertenece a las enfermedades relacionadas con la edad en donde se incrementa el riesgo de estrés oxidativo, excesiva producción de ROS y baja efectividad del sistema de defensa antioxidante.

La edad y la DMO son el mayor factor de riesgo de osteoporosis, sin embargo, existen otros factores de riesgo como el género, siendo las mujeres las más afectadas, la raza, mayormente en blancas caucásicas, diferencias geográficas, enfermedades concomitantes (Muñoz-Torres et al., 2010) y los factores genéticos, los cuales representan del 50 al 85% de la varianza (Mlakar, et al., 2010; Mlakar, et al., 2012).

La osteoporosis se atribuye al desequilibrio en la remodelación ósea, en donde la resorción ósea osteoclástica supera la formación ósea osteoblástica; la consecuencia directa de este desequilibrio es el incremento al riesgo de fracturas, las cuales se consideran osteoporóticas aquellas que suceden después de una caída desde su altura, las más frecuentes son la extremidad proximal del fémur, distal de radio y vertebras (Muñoz-Torres M, 2010).

Aunque las mujeres son más propensas de padecer osteoporosis, ésta no es exclusiva del género, pues también afecta a los hombres en una menor proporción y se le considera un creciente problema de salud pública ya que es una epidemia silenciosa que no es detectada hasta que no sucede la primera fractura. La osteoporosis se caracteriza por una morbimortalidad elevada en mujeres y en hombres menores de 70 años el 40 al 60% presenta osteoporosis secundaria cuyas causas son atribuidas al consumo de alcohol, la inducida por glucocorticoides y el hipogonadismo primario o secundario. Estudios afirman que la mortalidad por fractura de cadera y vertebral es el doble en hombres que en mujeres y la mortalidad al año de sufrir una fractura es también mayor en

hombres que en mujeres y la probabilidad de ser tratado tras una fractura es menor en hombres (Muñoz-Torres M, 2010).

2.3 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un desequilibrio bioquímico propiciado por una excesiva producción de radicales libres y ROS (Rupérez, Gil & Aguilera, 2014). Durante la respiración oxidativa las mitocondrias reducen al oxígeno, en este proceso se generan los ROS a consecuencia de una reducción incompleta ya que los electrones libres se unen al oxígeno molecular generando superóxido (O_2^{\cdot}), peróxido de hidrogeno (H_2O_2), radicales hidroxilo (OH^{\cdot}) y otros radicales libres (Rao, 2005), los cuales provocan un daño oxidativo a las biomoléculas que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes (Sánchez-Rodríguez, Ruiz-Ramos, Correa-Muñoz, & Mendoza-Núñez, 2007). Aproximadamente entre el 1% y el 3% del oxígeno consumido por la mitocondria es convertido en ROS lo que hace a este organelo responsable de la generación de ROS intracelulares (Sohal & Weindruch, 1996).

El H_2O_2 por mayor estabilidad y concentración molar intracelular es la ROS que se puede difundir a otras localizaciones celulares dando pie a OH^{\cdot} , extendiendo así el daño oxidativo. Otras ROS producidas en menor medida por las mitocondrias son el radical perhidroxilo (OOH) y el óxido nítrico (NO). Cuando las ROS se producen en forma excesiva inducen el estrés oxidativo pero cuando se encuentran a bajas concentraciones son beneficiosas ya que participan en diversos aspectos de señalización y regulación intracelular influenciando la síntesis de enzimas antioxidantes, la inflamación, los procesos de reparación y las transformaciones oncogénicas (Marotte & Zeni, 2013).

El estrés oxidativo está inevitablemente relacionado con el envejecimiento y parece estar implicado en la aparición de varias enfermedades que afectan a las personas de edad avanzada entre las cuales se encuentra incluida la osteoporosis (Sharma et al., 2015; Martínez-Abundis, Sánchez-Rodríguez, & Hafidi-Bentlakder, 2005; Sánchez-Rodríguez, Ruiz-Ramos, Correa-Muñoz & Mendoza-Nuñez, 2007).

2.3.1 Estrés oxidativo y la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica que se presenta principalmente en mujeres mayores de 50 años a consecuencia de la pérdida de estrógenos durante la menopausia. El estrés oxidativo como factor de riesgo para el desarrollo de Op es de suma importancia, ya que está implicado en la actividad y la función de los osteoblastos y osteoclastos (Rao, 2005). Un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes parece ser necesario en el mantenimiento de tales células (Botre et al., 2015).

Las mitocondrias son las responsables de generar ROS, los cuales cumplen con una multiplicidad de procesos celulares; cuando éstos se producen en exceso son los responsables del estrés oxidativo y de múltiples procesos patológicos como la osteoporosis. Factores de transcripción Fox O 1, 3 y 4 actúan como sensores de ROS convirtiendo la señal de estrés oxidativo en la inducción de mecanismo de protección o en señales apoptóticas. Los factores antes mencionados controlan la acción de los ROS sobre la osteoblastogénesis y la osteoclastogénesis. Con la edad, el incremento de estrés oxidativo activa la adipogénesis a expensas de la osteoblastogénesis, al mismo tiempo que aumenta la oxidación de ácidos grasos generando compuestos pro-oxidantes que incrementan el estrés oxidativo. De la misma manera, la falta de estrógenos acelera la osteoclastogénesis y en conjunto, estos fenómenos alteran la DMO (Marotte & Zeni, 2013; Martínez-Abundis et al., 2005)..

2.3.2 Mecanismos de defensa exógena frente a la producción exagerada de ROS

Diversos nutrientes son reconocidos como poderosos antioxidantes los cuales contrarrestan la producción excesiva de ROS, como se muestra en la tabla 1. El β caroteno, por ejemplo, es un antioxidante cuya función es la de capturar los radicales libres peroxi y esto es debido a que tiene la capacidad de estabilizar los radicales libres de peróxido orgánico ya que el β caroteno trabaja eficazmente a bajas concentraciones de oxígeno y es complemento de la vitamina E, la cual solo actúa en altas concentraciones (O'Brien, 2013; Rivas et

al., 2012). La vitamina E forma parte de la primera línea de defensa antioxidante contra la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en los fosfolípidos de la membrana celular, los cuales tienen afinidad con el α tocoferol, en la segunda línea de defensa contra los hidroperóxidos se encuentra la enzima glutatión peroxidasa la cual actúa en conjunto con el selenio; así el tocoferol y el selenio se unen para proteger las membranas y otros componentes celulares (Murray, Granner, Mayes & Rodwell, 2001).

Tabla I. Mecanismos de defensa exógena frente a la producción exagerada de ROS (Murray, 2001).

Especies Reactivas	Antioxidante
Oxígeno	β - caroteno y Vitamina E
Radical libre Superóxido	SOD, β - caroteno y Vitamina E
Radical libre peroxilo	Vitamina E y C
Peróxido de Hidrogeno	Catalasa, Glutatión peroxidasa
Peróxido Lipídicos	Glutatión Peroxidasa

SOD: Superóxido dismutasa

Alimentos como el hígado, aceite de pescado, leche, frutas y verduras de color verde, amarillo o naranja son fuentes de vitamina A, el germen de trigo, espárragos, almendras, cacahuates y semillas de girasol de la vitamina E y los frutos cítricos, la papaya, fresas, brócoli y papas, de vitamina C (Tangney, Bienias, Evans, & Morris, 2004; Doshi & Agarwal, 2013; Maggio et al., 2003).

2.3.3 Mecanismos de defensa endógena frente a la producción exagerada de ROS

El mecanismo de defensa antioxidante endógeno incluye enzimas que degradan ROS a diferentes niveles y en diferentes compartimentos dentro y fuera de las células. Comprende enzimas como la catalasa (CAT), glutatión (GSH), superóxido dismutasa (SOD) y peroxidases (Figura 1) (Rupérez et al., 2014).

Las enzimas peroxidasa y CAT son hidroperoxidasas, las cuales usan peróxido de hidrógeno o un peróxido orgánico como sustrato protegiendo así al organismo contra peróxidos perjudiciales los cuales al acumularse pueden llegar a generar radicales libres alterando membranas y causando enfermedades como la osteoporosis (Sharma et al., 2015; Ghattas & Abo-Elmatty, 2012).

El glutatión juega un papel importante en la defensa antioxidante y protección de las células. Bajo condiciones fisiológicas normales, éste se encuentra principalmente en su forma reducida. Glutatión reductasa (GSR) es un miembro importante en la defensa antioxidante del glutatión, ésta convierte el glutatión oxidado (GSSG) en glutatión reducido (GSH) el cual degrada directamente ciertos ROS como peróxido de hidrogeno y radical hidroxilo (Han, et al., 2017; Mannervik, 1986).

Las peroxidases se encuentran en los leucocitos, plaquetas y otros tejidos involucrados en el metabolismo de eicosanoides. En las reacciones catalizadas por las peroxidases el peróxido de hidrogeno se reduce a expensas de ascorbato, quinonas y citocromo c las cuales son sustancias que actúan como aceptores de electrones. En los eritrocitos, la enzima glutatión peroxidasa (GPX), la cual en su conformación tiene selenio como grupo prostético, cataliza la destrucción del peróxido de hidrógeno mediante la conversión de glutatión reducido hacia su forma oxidada protegiendo así a los lípidos de la membrana y la hemoglobina (Banfi, Iorio, & Corsi, 2008).

La enzima CAT, es una hemoproteína que tiene actividad peroxidasa usando el peróxido de hidrógeno como donador y aceptor de electrón, es decir, una molécula de H_2O_2 puede ser empleada como un sustrato donador de electrón y otra molécula de H_2O_2 como oxidante o aceptor de electrón. Esta enzima se encuentra en sangre, médula ósea, riñones e hígado destruyendo el peróxido de hidrógeno generado por las oxidases. Cuando un electrón único se transfiere hacia un oxígeno (O_2) se forma un radical libre anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) el cual da lugar a reacciones en cadena de radical libre por lo que es considerado en

potencia perjudicial. La enzima que se encarga de su eliminación en la superóxido dismutasa (SOD), se encuentra en las mitocondrias y el citosol de las células (Murray, 2001).

La familia de SOD cataliza la reacción de superóxido en peróxido de hidrogeno y oxígeno, después, la CAT elimina el peróxido de hidrogeno convirtiéndolo en agua y oxígeno, por otra parte, los peróxidos formados por radical de lípidos en membrana y lipoproteínas plasmáticas son reducidos hacia ácidos grasos por la acción de la glutatión peroxidasa la cual es dependiente de selenio, la vitamina E es un antioxidante que también atrapa los radicales libres en las membranas y lipoproteínas plasmáticas reaccionando con los radicales peróxido lípido formados por la peroxidación de ácido grasos poliinsaturados (Behfar et al., 2008; Botre et al., 2015).

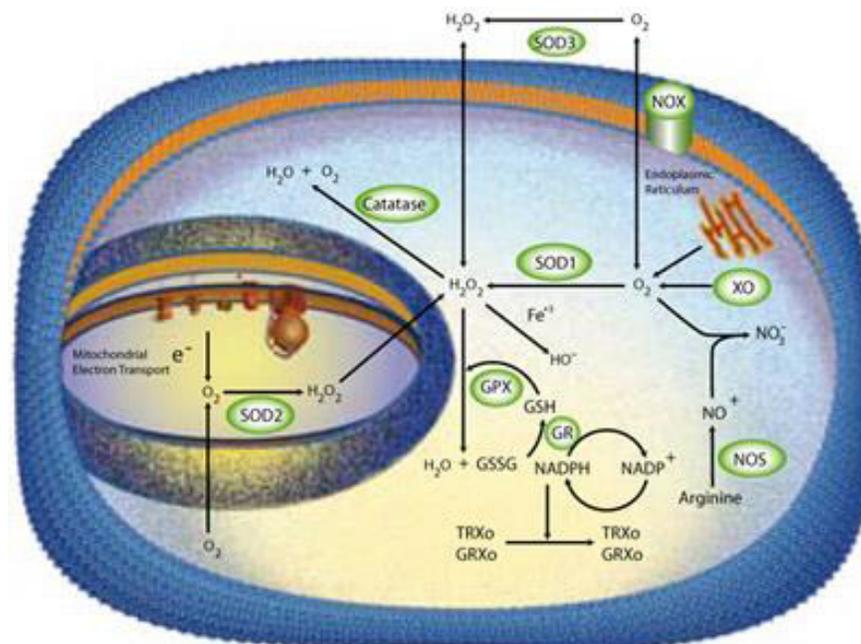


Figura 1. Enzimas antioxidantes. Las enzimas antioxidantes son utilizadas por la célula para limitar el daño a partir de especies reactivas del oxígeno. Estas enzimas incluyen miembros de la familia SOD, CAT y GPX (Sigma Aldrich, 2011).

2.3.4 Factores genéticos asociados a la osteoporosis y el estrés oxidativo.

Las células humanas se encuentran protegidas contra el estrés oxidativo por un sistema de enzimas antioxidantes, como lo son la CAT, SOD, GPX y GSR. Las enzimas mencionadas anteriormente, ocupan un lugar importante en la línea de defensa endógena antioxidante. Por lo tanto, cualquier desregulación en la síntesis de las enzimas o alteraciones en su estructura puede conducir a una acumulación de ROS, daño oxidativo del DNA y otros efectos patógenos.

En algunas situaciones, estas alteraciones son causadas por polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), los cuales, son cambios en la cadena de DNA que dan como resultado una sustitución de un nucleótido por otro (Yuzhalin & Kutikhin, 2012). Se sabe que estas variaciones genéticas, tales como los SNPs, pueden afectar el funcionamiento de las enzimas antioxidantes y aumentar el riesgo de ciertas enfermedades, como el cáncer, la osteoporosis, entre otras (Rupérez et al., 2014).

La presencia de la sustitución en la secuencia de DNA puede afectar la función de las proteínas, puede cambiar un factor de transcripción de unión a un elemento de reconocimiento en un promotor de afinidad, variar la eficiencia de la expresión del gen o introducir un codón de iniciación de traducción alternativa, que conduce a la regulación hacia abajo de la transcripción de tipo salvaje (Yuzhalin & Kutikhin, 2012). Si el SNP se produce dentro de una región de codificación, la función de la proteína resultante puede ser alterada, mientras que si se produce en la región promotora, la expresión de la proteína puede ser aumentada o disminuida (Giusti et al., 2012).

Existen diversos genes y polimorfismos asociados con la DMO y otros fenotipos de la osteoporosis, en donde la contribución genética representa el 85% de la varianza (Ralston & Uitterlinden, 2010). Diversos estudios han demostrado una asociación significativa entre los valores de DMO y polimorfismos relacionados con los genes que codifican para enzimas antioxidantes, como CAT, GSR, GPX y SOD (Mlakar et al., 2012).

La enzima SOD, consiste en tres isoformas: SOD1 que se encuentra en el citoplasma, contiene cobre y zinc en su sitio activo y se le conoce también como CuZn SOD. SOD2 tiene un sitio activo que contiene manganeso (MnSOD) y se sabe que es la única enzima antioxidante que se encuentra en las mitocondrias por lo que es considerada de gran importancia ya que en este lugar existe una producción importante de ROS durante el metabolismo celular normal. SOD3, se encuentra en el espacio extracelular y también tiene cobre y zinc en su sitio activo (Li, 2005). Se han descrito diversos polimorfismos en estas enzimas y se han asociado con diversas patologías como diabetes, cáncer de próstata, alzheimer, enfermedades cardiovasculares, entre otras, sin embargo, se ha reportado que sólo polimorfismos en SOD2 se han asociado con osteoporosis. (Botre et al., 2015).

El polimorfismo rs4880 del gen *SOD2*, también conocido como Ala16Val, está situado en el exón 2 del cromosoma 6q25.3 (Figura 2) y sustituye una C por T en el codón 16 codificando para alanina o valina, respectivamente. Este SNP ha sido muy estudiado ya que la presencia del aminoácido valina resulta en la disminución de la expresión y producción de un mRNA inestable afectando la importación de SOD a la mitocondria, es decir que las personas que tienen el homocigoto CC tienen mayor actividad de MnSOD que los que tienen TT (Sutton et al., 2005). Sin embargo según resultados obtenidos por Botre et al., (2015) la presencia del alelo C es mayor entre los individuos con osteoporosis.

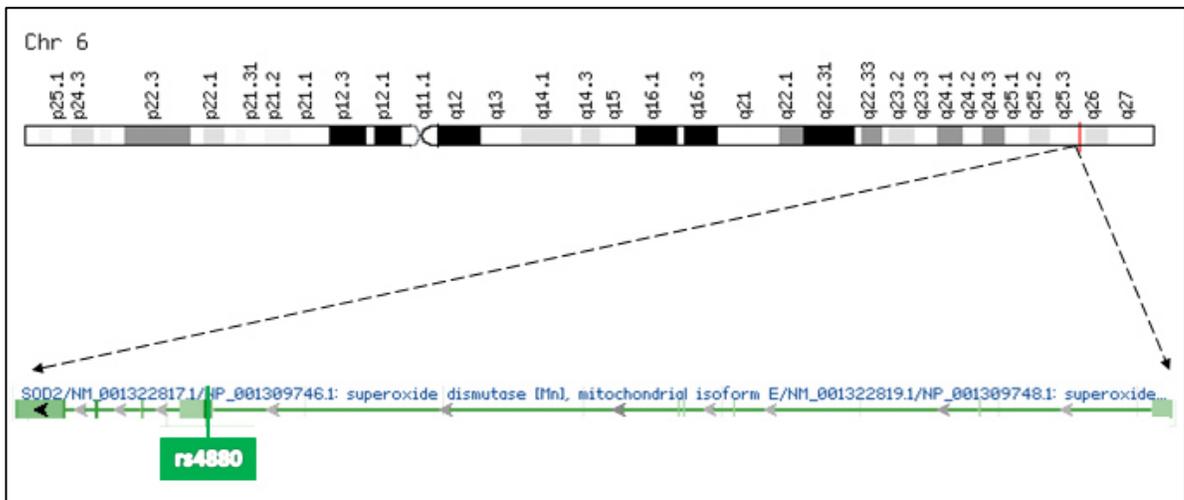


Figura 2. Localización genómica de SOD2 y del polimorfismo rs4880. La región marcada por una línea roja indica la localización del gen SOD2, posteriormente se localiza el SNP rs4880 ubicado en el exón 2.

La enzima GSR es codificada por el gen *GSR*, el cual consiste en 13 exones. El polimorfismo rs2978663 se encuentra en el intrón 3 del cromosoma 8p12, es un cambio de adenina por guanina y se ha asociado con baja DMO en variables como cadera total en mujeres Eslovenas (Mlakar et al., 2012).

Un estudio realizado por Mlakar et al. (2012) demostró que las mutaciones puntuales en la región intrónica de *GSR* (*GSRint3*) se asocia con baja DMO así como también menciona que *SOD2* se expresa diferencialmente en los monocitos de mujeres premenopáusicas con valores de DMO discordantes (Botre et al., 2015).

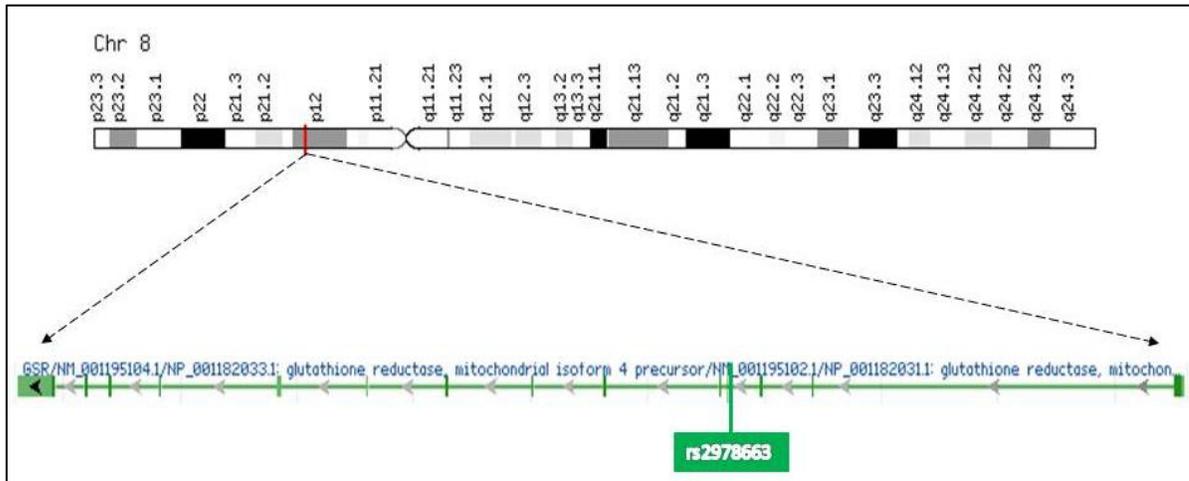


Figura 3. Localización genómica de GSR y del polimorfismo rs2978663. La región marcada por una línea roja indica la localización del gen GSR, posteriormente se localiza el SNP rs2978663 ubicado en el intrón 3.

La catalasa es una enzima antioxidante que cataliza el peróxido de hidrogeno en agua y oxígeno. El gen CAT se encuentra en el cromosoma 11p13 y consta de 12 intrones y 13 exones (Wang et al., 2016) se han identificado diversos polimorfismos de un solo nucleótido de los cuales el más estudiado es el rs1001179 o C262T, el cual se encuentra en la región promotora. La variante alélica T del polimorfismo rs1001179 ha sido asociado con la disminución de su actividad enzimática elevando los niveles de ROS y puede conducir al desarrollo de diversas patologías como el cáncer de próstata, cáncer de mama y dislipidemias, sin embargo no hay evidencia sobre su asociación con la densidad mineral ósea a diferencia de otros polimorfismos del mismo gen (Hebert-Schuster, Fabre & Nivet-Antoine, 2012).

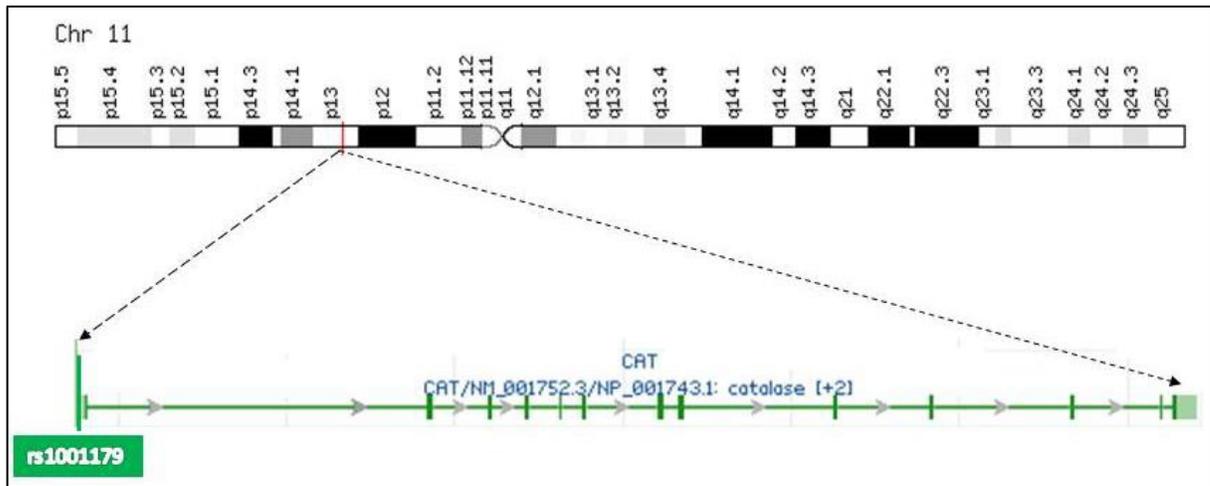


Figura 4. Localización genómica de CAT y del polimorfismo rs1001179. La región marcada por una línea roja indica la localización del gen CAT, posteriormente se localiza el SNP rs1001179 ubicado en la región promotora.

2.4 Cuestionario de frecuencia de consumo

Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) se definen como "cualquier lista de uno o más alimentos con la frecuencia de las categorías de ingesta" (Cade, Burley, Warm, Thompson & Margetts, 2004) y se utilizan para evaluar la ingesta dietética de grandes poblaciones a bajo costo cuantificando el tamaño habitual de las porciones de los alimentos (Willet et al., 1985). Esta herramienta está diseñada para medir la ingesta de alimentos a largo plazo ya sea a 6 meses o 1 año y los alimentos que se incluyen en el FFQ deben de ser seleccionados a manera que reflejen el consumo habitual de alimentos de la población a estudiar (Romieu et al., 1999). Esta herramienta es flexible y su diseño puede diferir con respecto al número de artículos incluidos y los tamaños de porción de cada alimento generando variaciones en el reporte de la ingesta (Molag et al., 2007). Para cada cuestionario de frecuencia de consumo el proceso de obtención de los resultados es la misma, a la frecuencia de consumo, la cual puede variar desde nunca hasta 6 veces al día se le otorga un valor el cual es multiplicado por el peso del tamaño de la porción y esto se suma para obtener el total de consumo (Willet, 1985).

Es por esto que esta herramienta ha sido utilizada en diversos estudios epidemiológicos que buscan encontrar la relación entre el consumo de alimentos y el riesgo de enfermedades crónicas. Es ampliamente aceptado que el consumo adecuado de calcio y vitamina D es esencial para mantener buena salud ósea, sin embargo, los beneficios nutricionales para el hueso no se limitan a estos dos nutrientes. Estudios recientes han demostrado la asociación entre la ingesta de antioxidantes y la DMO en sujetos jóvenes y ancianos. Antioxidantes como la vitamina C actúan como cofactor promoviendo la diferenciación de osteoblastos así como cofactor en la formación de colágeno (Sahni et al., 2015); la vitamina E también protege las células óseas del daño oxidativo manteniendo la matriz ósea y estimulando la formación de hueso trabecular (Mohamed, Borhanuddin, Shuid, & Fozi 2012), así como también se han identificado receptores de ácido retinoico tanto en osteoblastos como en osteoclastos (Promislow, Goodman-Gruen, Slymen & Barrett-Connor, 2002).

Los estudios sugieren que estos micronutrientes pueden proporcionar beneficios al metabolismo óseo contra el estrés oxidativo, sin embargo, no se ha investigado si el consumo de antioxidantes, medido mediante cuestionarios de frecuencia de consumo, tiene un efecto sobre la relación entre los polimorfismos en genes que codifican para estas enzimas antioxidantes con la DMO.

3. JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por la baja densidad mineral ósea y el deterioro de la micro arquitectura del hueso generando huesos frágiles y susceptibles a fracturas; esta enfermedad es asintomática por lo que no se detecta hasta la primera fractura (Muñoz-Torres M, 2010).

El riesgo de fractura va aumentando con la edad, debido a la disminución de la densidad mineral ósea y a la mayor tasa de caídas en los adultos mayores, los cuales representan el segmento de más rápido crecimiento de la población. Por lo tanto, conforme aumenta la esperanza de vida de la mayoría de la población mundial, los costos financieros y humanos asociados con las fracturas osteoporóticas aumentarán drásticamente si no se toman medidas preventivas (Clark et al., 2013).

En México, estudios epidemiológicos reportan que 1 de cada 12 mujeres y 1 de cada 20 hombres sufren una fractura de cadera y vertebral después de los 50 años de edad. Se estima que para el año 2050 el 37% de la población (55 millones) supere los 50 años y solo el 14% tendrá 70 años o más (20 millones) (Clark et al., 2013).

Los factores de riesgo asociados con la osteoporosis se dividen en no modificables y modificables; los no modificables son el género, la raza, fracturas previas, la genética, entre otras. Mientras que los modificables son la actividad física, fumar y el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo es caracterizado por un desequilibrio de las especies reactivas de oxígeno, del cual, existen dos mecanismos de defensa antioxidante, el exógeno y el endógeno. El exógeno son los antioxidantes que se consumen en la dieta y el endógeno son las enzimas antioxidantes SOD, GPX, GST y CAT. Polimorfismos en los genes que codifican para estas enzimas antioxidantes se asocian con una disminución de la capacidad antioxidante de la enzima. Algunos de estos polimorfismos se relacionan con niveles bajos de densidad mineral ósea y en otros aún no se ha estudiado esta asociación.

Este tipo de estudios de asociación permitirán identificar si lo mismo ocurre en población mexicana, además, se podrían proponer medidas terapéuticas preventivas en las mujeres genéticamente susceptibles.

4. HIPÓTESIS

En esta investigación se formularon dos hipótesis:

1. Existe asociación entre los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.
2. El consumo de antioxidantes modifica la asociación entre los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

5. OBJETIVOS

5.1 General

Analizar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

5.2 Específicos

- Determinar la densidad mineral ósea mediante la absorciometría dual de rayos X en cuerpo completo, dual de fémur y lumbares L2-L4 en mujeres postmenopáusicas.
- Determinar el consumo de antioxidantes mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos aplicado a mujeres postmenopáusicas.
- Identificar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* en mujeres postmenopáusicas.

- Analizar si existe asociación entre los polimorfismos seleccionados y la densidad mineral ósea.
- Analizar si el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre los polimorfismos seleccionados y la DMO en mujeres postmenopáusicas

6. MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado se describe el diseño metodológico del estudio, el cual incluye la población, la selección de las participantes, los instrumentos y procedimientos para la recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, así como también el plan de análisis estadístico y consideraciones éticas y de bioseguridad.

6.1 Diseño del estudio

Este estudio es exploratorio, descriptivo, transversal y correlacional, el cual, se deriva de la base de datos de una investigación previa realizada por la LN Angélica Deniss Escamilla Méndez, con Maestría en Ciencias en Nutrición (Escamilla-Méndez, 2016). Las unidades de observación son mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México. El muestreo fue no probabilístico, por factibilidad y se incluyeron mujeres posmenopáusicas aparentemente saludables y se excluyeron a mujeres con patologías o condiciones que pudieran comprometer el metabolismo óseo, como artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, fibrosis quística, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, enfermedad hepática crónica, actividad física vigorosa y pacientes que utilizan fármacos como la terapia de reemplazo hormonal, anabolizantes, corticoides, antirresortivos, etcétera. Se eliminaron a las mujeres con expediente incompleto o cuyo DNA no estaba en el biobanco del laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP).

La parte experimental del estudio se realizó en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Laboratorio de Composición Corporal y el Área de Informática y Estadística del CINSP de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) así como en el Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de la FaSPyN de la UANL (No. de registro: 16-FaSPyN-SA-14), además de que en las investigaciones previas se obtuvo el consentimiento

informado de las participantes tal como se describe en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (ANEXO A) (SSA, 1988).

6.2 Estrategia General

Para el diseño y cumplimiento de los objetivos se utilizaron datos recopilados de mujeres de 40 a 80 años de estudios previos. Como se muestra en la figura 5, se partió de una base de datos previamente realizada con un total de 202 expedientes, de los cuales se seleccionaron los que cumplían con los criterios de inclusión previamente descritos, que incluyen la información completa sobre mediciones antropométricas (peso y talla), DMO en diferentes regiones corporales como DMO en cuerpo total (DMO-CT), cuello femoral (DMO-CF), cadera total (DMO-C), Triangulo de Wards (DMO-TW), en columna lumbar L2-L4 (DMO-L2-L4), el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y las muestras de DNA en el biobanco del Laboratorio de Genética y Biología Molecular del CINSP. Para la determinación de los polimorfismos genéticos, las muestras de DNA de las participantes fueron procesadas por PCR en tiempo real utilizando sondas TaqMan®.

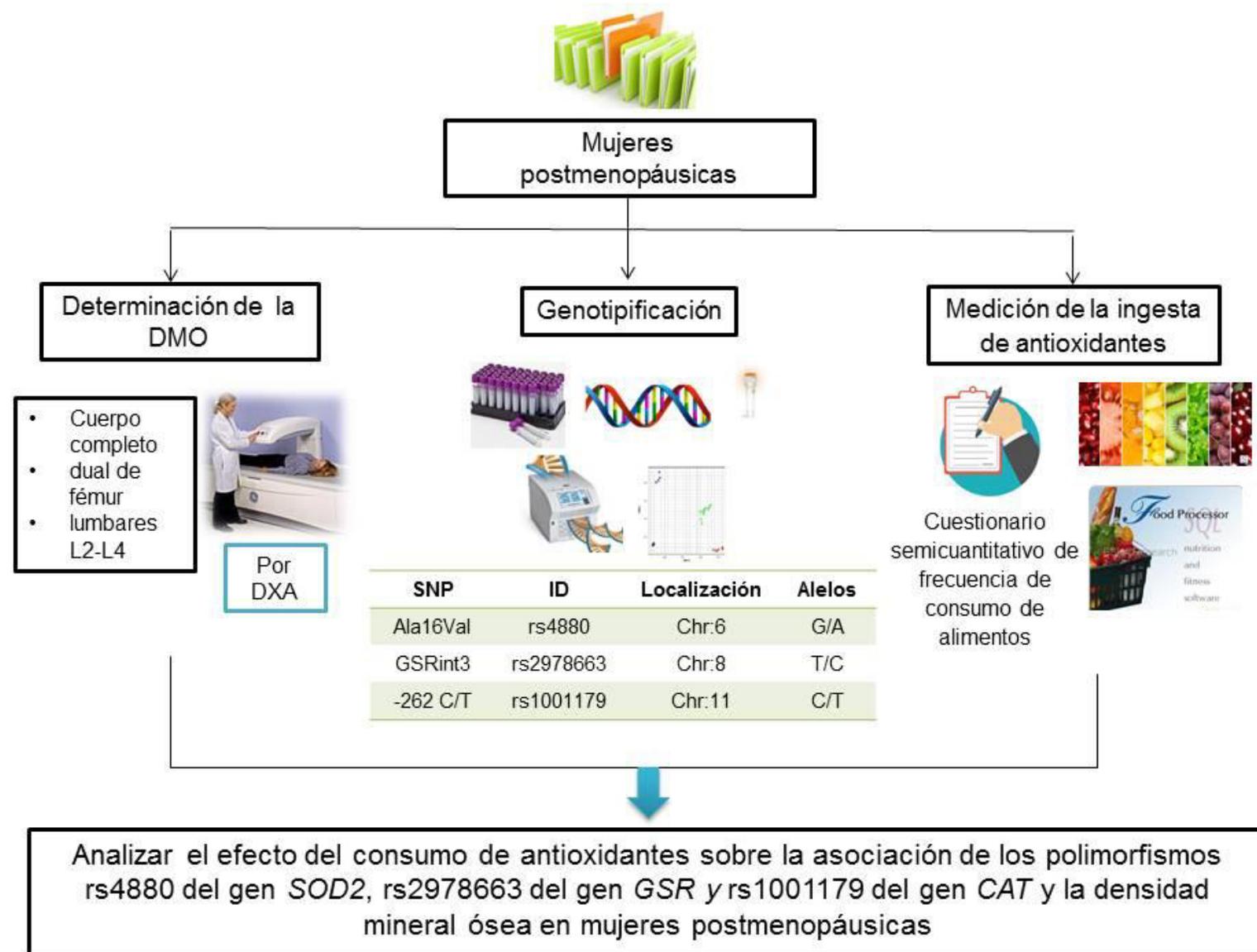


Figura 5. Estrategia General de Trabajo

6.3 Obtención de la información

Se analizaron los expedientes de la investigación de Escamilla-Méndez (2016), de los cuales 178 mujeres postmenopáusicas cumplieron con los criterios de inclusión: teniendo los datos completos de antropometría, el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, las mediciones de DMO; además, se encontraba el DNA en el biobanco del laboratorio de Genética y Biología Molecular.

La metodología utilizada por Escamilla-Méndez (2016) y que es de utilidad para el presente estudio, se describe a continuación:

6.4 Mediciones antropométricas

Las mediciones antropométricas se realizaron por triplicado y fueron realizadas por el personal del Laboratorio de Composición Corporal del CINSP.

La talla se determinó con un estadímetro de la marca SECA sobre una superficie plana en donde se colocó al paciente al centro del estadímetro en posición recta, los pies juntos, los talones y la espalda apoyados en el estadímetro; la cabeza firme y la vista al frente en plano Frankfurt, los brazos a los costados y posteriormente se desliza la escuadra hasta alcanzar el punto superior de la cabeza en el plano medio-sagital para registrar la medición.

Para registrar el peso se utilizó la Tanita BC554. El paciente se subió a la báscula sin calzado y con ropa ligera, en posición erguida, sin apoyo y con su peso distribuido de manera equivalente en ambos pies.

Al obtener estos datos, se prosiguió con el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) que se obtuvo dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura de la persona en metros (kg/m^2).

6.5 Densitometría ósea

Los valores de DMO fueron obtenidos de los expedientes de las participantes. Como se describió en la investigación anterior, la medición de

la DMO se realizó por el método de absorciometría dual de rayos X (DXA) con el densitómetro Lunar PRODIGY Advance, modelo 301264. Las participantes tenían al menos un ayuno de 3 horas, ropa ajustada (short y blusa de licra) y sin accesorios metálicos (collares, pulseras, etcétera), de esa manera se les tomaron las mediciones de DMO en cuerpo completo, dual de fémur, y columna lumbar L2-L4 siguiendo el método propuesto por el fabricante. Todas estas mediciones se realizaron en la misma sesión.

6.5.1 Determinación de DMO-CT:

El individuo se coloca acostado sobre la plancha del equipo, con la vista al frente, 3 cm abajo de la línea superior del equipo, se sujetan las piernas y tobillos con cintas ajustables y se realiza el escaneo.

6.5.2 Determinación de DMO-CF:

Para realizar esta medición, el sujeto se encuentra acostado sobre el equipo, viendo hacia arriba, con las piernas separadas ligeramente con apoyo del aditamiento acolchonado, el cual brinda soporte a los pies. El escáner se ubicó a la mitad de las piernas a 3 cm de la sínfisis púbica, realizando así la medición de fémur izquierdo y derecho.

6.5.3 Determinación de DMO L2-L4:

El sujeto recostado en la plancha del equipo, se le solicita que eleve las piernas y que sus músculos se posicionen en un ángulo de 60 a 90 grados utilizando un bloque de espuma, lo que permite a la pelvis estar lo más horizontal posible y que la parte inferior de la columna vertebral esté aplanada, permitiendo la separación de las vértebras. Las manos se colocaron en forma de cruz a la altura del pecho y el escáner 2 cm por debajo del ombligo para proceder con la medición.

6.6 Determinaciones Genéticas

6.6.1 Extracción de Sangre

Las muestras de DNA que se utilizaron se tomaron del banco de DNA del Laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en

Nutrición y Salud Pública (CINSP) de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL. A las participantes se les solicitó que se presentaran con un ayuno de 10 horas para realizar la extracción de sangre periférica mediante punción venosa. Se extrajeron 5 ml de sangre en tubos con anticoagulante EDTA (BD Vacutainer®) para la extracción de DNA genómico.

6.6.2 Extracción de DNA genómico

A partir de la sangre extraída, el DNA genómico (de glóbulos blancos) se purificó por dos métodos; para las primeras muestras se utilizó el método de lisis TSNT descrito por Sambrook y Russel (2001) y las últimas muestras se procesaron mediante el Kit QIAamp® DNA BLOOD Midi/Max (QIAGEN).

6.7 Cuantificación de DNA

Para considerarlas de calidad, las muestras de DNA que se extrajeron de las pacientes no deben tener restos de proteínas, de fenol o cloroformo ya que impiden la correcta medición de los ácidos nucleicos. Para evaluar la pureza del DNA se buscó comprobar que el cociente de absorbancia de A260/A280 estuviera entre 1.8 y 2. Para realizar la cuantificación se toma como blanco agua estéril y se hace la medición, posteriormente de cada muestra se toma 1 µl de DNA y se hace la medición. Entre cada medición fue necesario limpiar el lente con un pañuelo libre de pelusa en el equipo Nanodrop2000 (Marca Thermo Scientific).

Una vez que se realizó la cuantificación de DNA de todas las muestras se realizaron diluciones utilizando la fórmula $C_1V_1=C_2V_2$ para obtener un volumen del 100 µl con una concentración final de 5 ng/µL de DNA. Estas diluciones se pusieron en dos placas maestras previamente diseñadas con el fin de no contaminar la muestra original.

6.8 Genotipificación de los SNPs en genes candidatos

Tres SNPs de genes de enzimas antioxidantes (tabla II) que mostraron asociación con la DMO en poblaciones europeas, fueron seleccionados para analizarlos por medio de PCR en tiempo real (qPCR) con el equipo QuantStudio 7 Flex™ Software v1.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.).

Tabla II. SNPs analizados

Gen	Localización del gen	SNP	Cambio de base	Posición en el cromosoma
<i>SOD2</i>	6q25	rs4880	G/A	Exon 2
<i>GSR</i>	8p21.1	rs2978663	T/C	Intron 3
<i>CAT</i>	11p13	rs1001179	C/T	5'-UTR

6.9 Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR)

El objetivo de la qPCR es cuantificar y detectar secuencias específicas de ácidos nucleicos por medio de reporteros fluorescentes. El nombre de esta técnica hace referencia a que los productos amplificados son detectados en cada ciclo de la reacción y el término cuantitativo (qPCR: quantitative PCR) hace referencia a que la cantidad de DNA en la muestra se puede cuantificar.

Cada una de las reacciones de PCR tenía 4 µl de DNA, 0.25 µl de sonda (40X), 5 µl de Taqman Genotyping Master Mix y 0.75 µl de agua libre de DNAsas, para un volumen final de 10 µl. Para cada SNP se utilizaron sondas comerciales de Applied Biosystems (tabla III).

Tabla III. Sondas TaqMan® para SNPs de los genes *GSR*, *SOD2* y *CAT*

Genes	SNP	ID	Localización	Secuencia [VIC/FAM]
SOD2	Ala16Val	rs4880	C__8709053_10 Chr.6: 160113872	CTGCCTGGAGCCCAGATACC CCAAA[A/G]CCGGAGCCAGC TGCCTGCTGGTGCT
GSR	GSRint3	rs2978663	C__15879147_20 Chr.8: 30565945	CAAAGTGCTAGAACATGAT GTGCA[C/T]AGGACGTGGTG GGCACTTAATAAAC
CAT	-262 C/T	rs1001179	C__11468118_10 Chr.11: 34460231	GGAGCCCCGCCCTGGGTTTC GGCTAT[C/T]CCGGGCACCC CGGGCCGGCGGGGCG

Para llevar a cabo este proceso, se necesitaron placas de 96 pocillos, micropipetas de capacidad 0-10 µl, puntillas para micropipeta de 0-10 µl, micropipeta de capacidad 10-100 µl, puntillas para micropipeta de 10-100 µl, pipeta multicanal de 0-10 µl, puntillas para pipeta multicanal, Agua libre de DNAsas, vórtex, microcentrífuga, tubos Eppendorf de 1.5 ml, cubierta adhesiva para placas TaqMan, PCR-cooler, NaoDrop 2000 UV-Vis Spectrophotometer y termociclador QuantStudio™ Software v1.1.

Para realizar la qPCR se diseñaron dos placas de 96 pocillos en las cuales se agregaron 6 μl de master mix (tabla IV) utilizando una pipeta multicanal y una tira de tubos Eppendorf. Posteriormente, a partir de la placa maestra se tomaron 4 μl de muestra de DNA de cada pocillo con la pipeta multicanal y se depositaron en las placas para PCR de 96 pocillos, dejando cuatro espacios vacíos (2 para los blancos y 2 para los controles negativos: NTC). Se sellaron las placas con cubierta adhesiva para placas TaqMan, se les aplicó vortex, se centrifugaron y finalmente se analizaron en el equipo QuantStudio™ Software v1.1.

Tabla IV. Cálculo de los reactivos del mix de reacción

Reactivo	1 reacción (μl)	105 reacciones (μl)
H ₂ O	0.75	78.75
TaqMan Genotyping Master Mix	5	525
Sonda	0.25	26.25
DNA	4	--
Volumen final	10	630

Tabla V. Condiciones del termociclador para la qPCR

Etapa	Ciclos	Tiempo (segundos)	Temperatura (°C)
1	1	30	60
2	1	600	95
3	45	15	95
		60	60
4	1	30	60

6.10 Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos

A las participantes se les aplicó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, el cual, es específico para conocer el consumo de antioxidantes en mujeres mexicanas. Este cuestionario está diseñado para medir el consumo de un alimento a largo plazo y los alimentos que se incluyeron fueron seleccionados en base al consumo habitual de la población de estudio; este cuestionario fue realizado y validado por Romieu et al., (1999) basado en el método para validación de cuestionarios, descrito por Willet WC (1985). La composición nutricional de cada alimento incluido en el cuestionario se obtuvo de las tablas de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (Dickey, 1988).

El cuestionario incluye 116 alimentos en total descritos como porciones naturales (un plátano o un vaso de leche), se solicitó a cada una de las participantes que indicaran con qué frecuencia, en promedio, consumían la cantidad específica de cada alimento durante el último año marcando una de las 10 posibles categorías de respuesta, las cuales son: 6 o más veces al día; 4-5 veces al día; 2-3 veces al día; una vez al día; 5-6 veces a la semana; 2-4 veces a la semana; una vez a la semana; 2-3 veces al mes; una vez o menos al mes y nunca, diseñadas para limitar el rango dentro de cada categoría de frecuencia a un factor, este factor indica la frecuencia diaria de consumo de cada alimento y se calculó de la siguiente manera: se sacó el promedio de la frecuencia, es decir si la respuesta seleccionada es de 2 a 4 veces a la semana se saca el promedio de dos más cuatro el cual es 3 y se divide entre los días de la semana (7) obteniendo el factor de 0.43. los factores correspondientes para cada una de las respuestas son las siguientes: 6 para lo reportado 6 o más veces al día; 4.5 para 4-5 veces al día; 2.5 para 2-3 veces al día; 1 para una vez al día; 0.8 para 5-6 veces a la semana; 0.43 para 2-4 veces a la semana; 0.08 para 2-3 veces al mes y 0.016 para una vez o menos (Romieu et al., 1999).

Para estimar la ingesta diaria de nutrientes de cada individuo se multiplicó el factor correspondiente a la frecuencia seleccionada por el peso ajustado al tamaño de la porción especificada en el cuestionario de cada alimento, después, ese valor es capturado en una base de datos para posteriormente analizarlo en el software Food Processor® el cual indica la cantidad ingerida de cada macro y micro nutriente al día.

6.11 Plan de análisis

Con los datos recopilados se creó una base de datos y se prosiguió al análisis estadístico descriptivo el cual incluye media, desviación estándar y frecuencias. Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos se analizaron mediante la prueba χ^2 para comprobar que cumplen con el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW).

Los valores obtenidos del consumo de antioxidantes se convirtieron a logaritmo natural con el fin de cumplir con el supuesto de normalidad. Posteriormente, estos valores fueron ajustados al total de la ingesta de calorías al día. Después, se dividió a la población en base a su distribución en terciles considerando solo el bajo y alto para los análisis de regresión.

Para determinar la asociación entre los polimorfismos y la densidad mineral ósea así como el efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación entre los polimorfismos y las variables de DMO se utilizó regresión lineal general por los tres modelos de herencia (aditivo, dominante y recesivo). En todos los casos se utilizó un nivel de significancia de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.22.

7. RESULTADOS

7.1 Características generales de la población

A partir de una base de datos con 202 expedientes se descartaron 24 por no tener expediente completo ya que les faltaban datos de densidad mineral ósea o que tuvieran parentesco familiar, mujeres cuya muestra de DNA no estaba en condiciones para realizar la genotipificación y mujeres que no contaban con el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos. Se obtuvo una muestra final de 178 mujeres postmenopáusicas cuyas edades oscilaban entre 43 a 77 años. Las características generales de la población se presentan en la tabla VI.

Tabla VI. Características generales de la población estudiada

Variable	Media (DE)
Edad (años)	57.09 (6.67)
Peso (kg)	70.00 (11.19)
Talla (cm)	155.95 (5.94)
IMC (kg/m²)	28.80 (4.46)
DMO (g/cm²)	
Cuerpo Total	1.089 (0.093)
Dual de Fémur	0.959 (0.137)
Fémur Derecho	0.908 (0.136)
Fémur Izquierdo	0.900 (0.136)
L2-L4	1.039 (0.166)
Cuello media	0.893 (0.126)
Triangulo de Wards	0.734 (0.146)
Trocánter media	0.764 (0.118)

n: 178; DMO: densidad mineral ósea; DE: desviación estándar

7.2 Determinación del consumo de antioxidantes en mujeres postmenopáusicas.

El consumo de nutrientes que se obtuvo al analizar el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo se presenta en la tabla VII.

Tabla VII. Consumo de macronutrientes y antioxidantes en mujeres postmenopáusicas (n= 178)

Nutriente	Media (DE)
Macronutrientes	
Calorías (Kcal)	2302.5 (754.43)
Hidratos de carbono (g)	286.1 (128.86)
Proteína (g)	81.8 (31.70)
Lípidos (g)	96.4 (25.06)
Fibra (g)	38.5 (19.33)
Micronutrientes	
Vitamina A (IU)	12,880 (8700.68)
Vitamina A (RAE)	904.3 (535.58)
Caroteno (RE)	1157.9 (864.71)
Retinol (RE)	325.3 (322.85)
Beta Caroteno (mcg)	5653.3 (4275.06)
Vitamina C (mg)	206.2 (134.76)
Vitamina E (mg)	9.9 (4.85)

DE: desviación estándar; Kcal= kilocalorías, UI: unidades internacionales; RAE: equivalentes de la actividad del retinol; RE: equivalentes de retinol; g: gramos; mcg: microgramos; mg: miligramos

7.3 Determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos en los genes *SOD*, *GSR* y *CAT*.

La determinación de los polimorfismos estudiados se llevó a cabo mediante discriminación alélica en el equipo QuantStudio 7 Flex™ Software v1.1. En la figura 3 se muestran las gráficas de discriminación alélica de los SNPs rs4880, rs2978663 y rs1001179 de los genes *SOD2*, *GSR* y *CAT*, respectivamente.

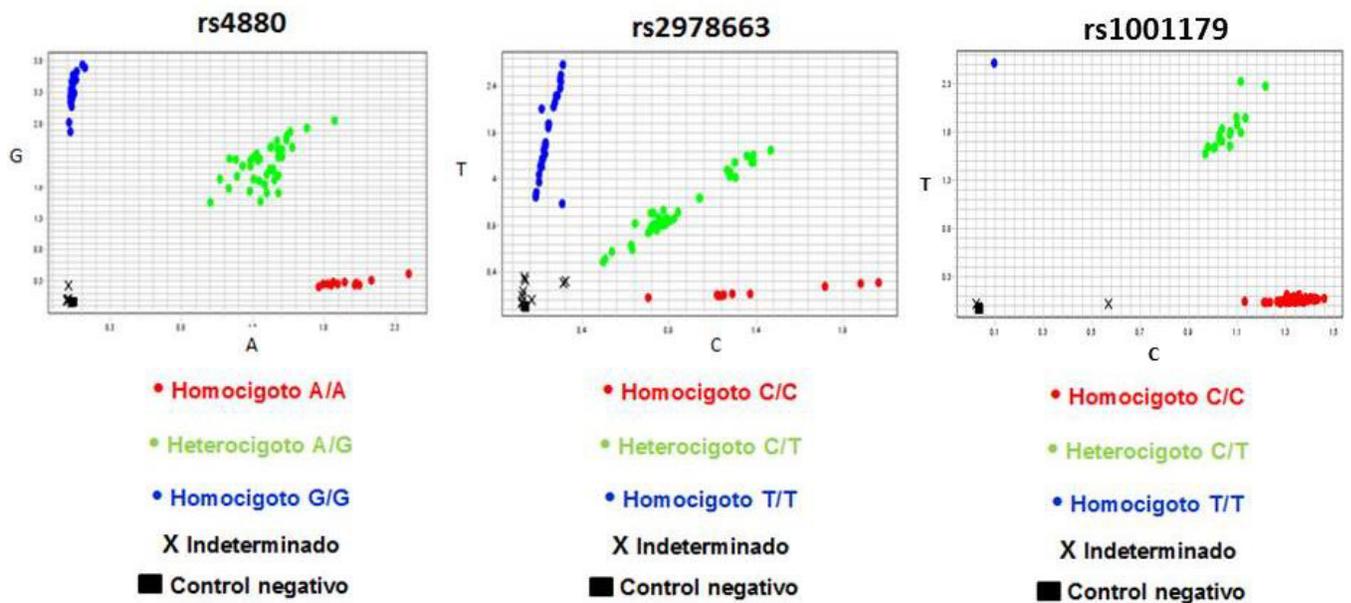


Figura 6. Gráficas de discriminación alélica de los polimorfismos de *SOD2*, *GSR* y *CAT*. Las gráficas de discriminación alélica fueron realizadas por el equipo QuantStudio™ Software v1.1. Los puntos rojos y azules hacen referencia a los genotipos homocigotos para cada polimorfismo, mientras que los verdes a los genotipos heterocigotos de los polimorfismos analizados de *SOD*, *GSR* y *CAT*. Los indeterminados (x) son las muestras de DNA que no fueron discriminadas y el control negativo (■) en los cuales se utilizó agua destilada libre de DNAsa.

En la tabla VIII se presentan las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos analizados, además del equilibrio de Hardy-Weinberg de tales SNPs.

Tabla VIII. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes *SOD2*, *GSR* y *CAT* en mujeres postmenopáusicas (n=178).

Polimorfismos	<i>SOD2</i>			<i>GSR</i>			<i>CAT</i>		
	<i>rs4880</i>			<i>rs2978663</i>			<i>rs1001179</i>		
	Genotipo	n	%	Genotipo	n	%	Genotipo	n	%
Frecuencia genotípica y alélica	GG	48	27	TT	76	42.7	CC	145	81.5
	GA	94	52.8	TC	86	48.3	CT	30	16.9
	AA	36	20.2	CC	16	9	TT	3	1.7
	G	190	53.37	T	238	66.85	C	320	89.88
	A	166	46.62	C	118	33.14	T	36	10.11
EHW		0.415*			0.229*			0.330*	

n= número de pacientes

EHW= Equilibrio de Hardy-Weinberg.

*Cumple con el equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$)

El análisis de las frecuencias genotípicas indica que en el gen *SOD2*, el genotipo de mayor frecuencia es el heterocigoto GA con 52.8 %, siendo el alelo A el de menor frecuencia o MAF (minor allele frequency) con un 46.62%. Con respecto al polimorfismo del gen *GSR*, el genotipo de mayor frecuencia es el heterocigoto TC con 48.3% siendo el alelo MAF el C con un 33.14%. En los genotipos del gen *CAT* el homocigoto CC es el de mayor frecuencia con un 81.5% siendo el alelo C el de mayor frecuencia con 89.88%.

Las frecuencias de los genotipos evaluados se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg con una p superior a 0.05, lo que indica que la muestra representa a la población general.

7.4 Determinación de la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con variables de densidad mineral ósea.

El análisis de asociación entre la DMO y los polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes se realizó mediante un modelo de regresión lineal simple; el análisis se ajustó por edad e IMC y se hizo con los modelos de herencia aditivo, recesivo y dominante.

En las tablas IX a la XI se presentan los valores de DMO representados en media y desviación estándar por cada genotipo, la inclinación de la pendiente (β) y el valor de p para cada variable por cada modelo de herencia.

En la tabla IX se observa que en análisis de asociación del polimorfismo rs4880 de gen *SOD2* no mostró diferencias significativas entre los genotipos y las regiones de DMO analizadas, lo que indica que las medias de cada variable de DMO son similares entre genotipos.

Lo mismo ocurrió con el polimorfismo rs2978633 del gen *GSR* (tabla X) en donde al realizar el análisis no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los genotipos y las regiones de DMO analizadas, sin embargo, se observó una tendencia con el aumento en la DMO en lumbares L2-L4 con $p=0.097$ y triangulo de wards $p=0.078$ bajo el modelo de herencia recesivo.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las variables de DMO y el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT*.

Tabla IX. Asociación del polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas por modelos de herencia.

DMO (g/cm ²)	Genotipos			β (95% IC)	Valor p	Modelo
	G/G n=48	G/A n=94	A/A n=36			
Total	1.101 (0.087)	1.073 (0.099)	1.115 (0.079)	0.000 (-0.017, 0.016)	0.957	Aditivo
				-0.018 (-0.043, 0.007)	0.164	Dominante
				0.023 (-0.005, 0.051)	0.101	Recesivo
Dual de Fémur	0.960 (0.126)	0.950 (0.149)	0.990 (0.118)	-0.005 (-0.029, 0.019)	0.679	Aditivo
				-0.004 (-0.042, 0.036)	0.817	Dominante
				0.020 (-0.021, 0.062)	0.336	Recesivo
Fémur derecho	0.909 (0.127)	0.898 (0.146)	0.933 (0.119)	-0.004 (-0.027, 0.020)	0.766	Aditivo
				-0.004 (-0.040, 0.033)	0.844	Dominante
				0.015 (-0.025, 0.055)	0.468	Recesivo
Fémur izquierdo	0.903 (0.131)	0.891 (0.143)	0.921 (0.122)	-0.001 (-0.024, 0.023)	0.955	Aditivo
				-0.006 (-0.043, 0.030)	0.737	Dominante
				0.010 (-0.031, 0.050)	0.640	Recesivo
L2-L4	1.050 (0.156)	1.021 (0.173)	1.073 (0.155)	-0.005 (-0.038, 0.029)	0.788	Aditivo
				-0.015 (-0.067, 0.036)	0.556	Dominante
				0.032 (-0.024, 0.089)	0.265	Recesivo
Cuello femoral	0.897 (0.125)	0.883 (0.133)	0.914 (0.105)	-0.002 (-0.025, 0.021)	0.870	Aditivo
				-0.007 (-0.042, 0.028)	0.693	Dominante
				0.014 (-0.025, 0.053)	0.474	Recesivo
Wards media	0.736 (0.143)	0.728 (0.156)	0.749 (0.121)	-0.001 (-0.027, 0.026)	0.966	Aditivo
				-0.003 (-0.044, 0.038)	0.877	Dominante
				0.006 (-0.040, 0.051)	0.808	Recesivo
Trocánter media	0.764 (0.110)	0.758 (0.126)	0.782 (0.107)	-0.003 (-0.024, 0.019)	0.807	Aditivo
				-0.001 (-0.034, 0.032)	0.950	Dominante
				0.009 (-0.027, 0.046)	0.626	Recesivo

Los valores de las variables de DMO están expresadas en medias y desviación estándar; IC= Intervalo de confianza; Valor de p ajustado por edad e IMC.

Tabla X. Asociación del polimorfismo rs2978633 del gen *GSR* con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas por modelos de herencia.

DMO (g/cm ²)	Genotipos			β (95% IC)	Valor p	Modelo
	T/T n=76	T/C n=86	C/C n=16			
Total	1.087 (0.084)	1.089	1.100	0.001 (-0.016, 0.019)	0.882	Aditivo
		(0.099)	(0.109)	0.002 (-0.020, 0.025)	0.829	Dominante
				-0.001 (-0.040, 0.038)	0.964	Recesivo
Dual de Fémur	0.960 (0.126)	0.950	0.990	0.003 (-0.023, 0.030)	0.805	Aditivo
		(0.148)	(0.133)	-0.006 (-0.040, 0.027)	0.721	Dominante
				0.002 (-0.056, 0.061)	0.943	Recesivo
Fémur derecho	0.904 (0.128)	0.905	0.945	-0.004 (-0.030, 0.021)	0.749	Aditivo
		(0.143)	(0.134)	0.003 (-0.030, 0.035)	0.877	Dominante
				0.013 (-0.044, 0.069)	0.658	Recesivo
Fémur izquierdo	0.896 (0.125)	0.899	0.921	0.000 (-0.026, 0.026)	0.991	Aditivo
		(0.147)	(0.129)	0.001 (-0.032, 0.034)	0.943	Dominante
				-0.004 (-0.062, 0.053)	0.882	Recesivo
L2-L4	1.058 (0.166)	1.010	1.111	0.007 (-0.029, 0.043)	0.705	Aditivo
		(0.148)	(0.221)	-0.034 (-0.080, 0.012)	0.151	Dominante
				0.068 (-0.012, 0.148)	0.097*	Recesivo
Cuello femoral	0.883 (0.114)	0.897	0.921	-0.013 (-0.038, 0.012)	0.310	Aditivo
		(0.135)	(0.129)	0.016 (-0.016, 0.046)	0.319	Dominante
				0.015 (-0.040, 0.070)	0.601	Recesivo
Wards media	0.725 (0.136)	0.730	0.801	-0.021 (-0.050, 0.008)	0.150	Aditivo
		(0.151)	(0.156)	0.015 (-0.021, 0.052)	0.408	Dominante
				0.057 (-0.006, 0.126)	0.078*	Recesivo
Trocánter media	0.762 (0.112)	0.761	0.790	0.000 (-0.023, 0.023)	0.985	Aditivo
		(0.127)	(0.099)	0.001 (-0.028, 0.031)	0.921	Dominante
				0.006 (-0.046, 0.057)	0.830	Recesivo

Los valores de las variables de DMO están expresadas en medias y desviación estándar; IC= Intervalo de confianza; Valor de p ajustado por edad e IMC.

*Tendencia a mayor DMO en L2-L4 y Wards media bajo el modelo recesivo.

Tabla XI. Asociación del polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas por modelos de herencia.

DMO (g/cm ²)	Genotipos			β (95% IC)	Valor p	Modelo
	C/C n=145	C/T n=30	T/T n=3			
Total	1.094 (0.094)	1.068 (0.092)	1.047 (0.068)	-0.009 (-0.035, 0.016)	0.469	Aditivo
				-0.002 (-0.089, 0.085)	0.964	Recesivo
				-0.012 (-0.041, 0.017)	0.419	Dominante
Dual de Fémur	0.970 (0.135)	0.920 (0.148)	0.940 (0.017)	-0.015 (-0.053, 0.023)	0.436	Aditivo
				0.033 (-0.097, 0.162)	0.620	Recesivo
				-0.023 (-0.066, 0.020)	0.293	Dominante
Fémur derecho	0.915 (0.134)	0.878 (0.147)	0.893 (0.032)	-0.004 (-0.041, 0.032)	0.810	Aditivo
				0.044 (-0.082, 0.169)	0.495	Recesivo
				-0.011 (-0.052, 0.031)	0.618	Dominante
Fémur izquierdo	0.908 (0.135)	0.863 (0.143)	0.878 (0.008)	-0.011 (-0.048, 0.025)	0.543	Aditivo
				0.035 (-0.091, 0.161)	0.587	Recesivo
				-0.019 (-0.061, 0.023)	0.383	Dominante
L2-L4	1.041 (0.169)	1.036 (0.155)	1.017 (0.158)	0.009 (-0.043, 0.061)	0.733	Aditivo
				0.020 (-0.158, 0.198)	0.826	Recesivo
				0.009 (-0.050, 0.069)	0.754	Dominante
Cuello media	0.897 (0.126)	0.880 (0.131)	0.862 (0.008)	0.002 (-0.034, 0.038)	0.903	Aditivo
				0.018 (-0.014, 0.140)	0.772	Recesivo
				0.001 (-0.040, 0.041)	0.967	Dominante
Wards media	0.741 (0.149)	0.704 (0.135)	0.719 (0.042)	-0.006 (-0.048, 0.035)	0.769	Aditivo
				0.043 (-0.098, 0.184)	0.550	Recesivo
				-0.013 (-0.060, 0.034)	0.595	Dominante
Trocánter media	0.772 (0.118)	0.725 (0.119)	0.786 (0.041)	-0.011 (-0.044, 0.022)	0.520	Aditivo
				0.069 (-0.044, 0.183)	0.233	Recesivo
				-0.002 (-0.059, 0.016)	0.260	Dominante

Los valores de las variables de DMO están expresadas en medias y desviación estándar; IC= Intervalo de confianza; Valor de p ajustado por edad e IMC.

7.5 Efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con variables de DMO.

El análisis del efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación entre los polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes y variables de DMO se realizó mediante un modelo de regresión lineal simple ajustando por edad, IMC y el consumo total de calorías al día, bajo los tres modelos de herencia aditivo, recesivo y dominante.

Los valores de la ingesta de antioxidantes fueron ajustados por el total de ingesta de calorías al día. Después, se dividió a la población en base a su distribución en terciles considerando solo el bajo y alto para los análisis de regresión.

En las tablas XII a la XVIII solo se muestran los resultados significativos y tendencias del efecto del consumo bajo o alto de los antioxidantes analizados sobre la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* y las variables de DMO (total, fémur derecho e izquierdo, lumbares L2-L4, cuello femoral, triangulo de wards, trocánter y dual de fémur) por cada modelo de herencia.

En la tabla XII se observa el efecto del consumo bajo o alto de vitamina A (IU) sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la DMO en mujeres postmenopáusicas. Se encontró que cuando hay alto consumo de la vitamina A ($\geq 11,745.66$ UI) existe asociación estadísticamente significativa ($p=0.020$ y 0.048) entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con DMO en L2-L4 y cuello femoral respectivamente ($n=$ bajo el modelo de herencia recesivo (T/T+T/C vs C/C), así como asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con DMO L2-L4 ($p=0.035$) bajo el modelo de herencia aditivo (T/T vs T/C vs C/C), sin embargo, no

hubo asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con DMO total, fémur derecho e izquierdo, trocánter, triángulo de Wards y dual de fémur bajo los tres modelos de herencia.

En la tabla XIII se muestra que con alto consumo de vitamina A (RAE) existe asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con disminución de DMO L2-L4 bajo el modelo de herencia aditivo (T/T vs T/C vs C/C) y no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los polimorfismos analizados y DMO total, fémur derecho e izquierdo, trocánter, triángulo de Wards y dual de fémur bajo los tres modelos de herencia.

Con respecto al efecto del consumo alto de caroteno (≥ 2624.31) sobre la asociación entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* variables de DMO, se encontró asociación estadísticamente significativa con DMO total ($p=0.017$), L2-L4 ($p=0.001$) y cuello femoral ($p=0.017$) bajo el modelo de herencia recesivo (T/T+T/C vs C/C); con los demás polimorfismos, variables de DMO y modelos de herencia no se encontró asociación estadísticamente significativa (tabla XIV).

En la tabla XV se muestra el efecto del consumo bajo de retinol (≤ 205.09) sobre la asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con DMO L2-L4 ($p=0.012$) bajo el modelo de herencia recesivo (T/T+T/C vs C/C), así como también se muestra el efecto del consumo alto de retinol (≥ 443.87) sobre la asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con DMO total ($p=0.043$), fémur izquierdo ($p=0.047$), triángulo de Wards ($p=0.035$) y trocánter ($p=0.018$) bajo el modelo de herencia aditivo (C/C vs C/T vs T/T). Con el polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* no se encontró asociación estadísticamente significativa con ninguna variable de DMO por ningún modelo de

herencia, así como tampoco se encontró asociación entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con DMO total, fémur derecho e izquierdo, trocánter, cuello femoral, triángulo de Wards y dual de fémur, ni con el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con fémur derecho, L2-L4, cuello femoral y dual de fémur bajo los tres modelos de herencia.

En el efecto del consumo alto de β caroteno (≥ 5086.13) sobre la asociación entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* se encontró asociación estadísticamente significativa con DMO total ($p=0.019$), L2-L4 ($p=0.000$) y cuello femoral ($p=0.044$) bajo el modelo de herencia recesivo (T/T+T/C vs C/C) y no se encontró asociación estadísticamente significativa con los otros polimorfismos analizados ni con las variables de DMO bajo ningún modelo de herencia (tabla XVI).

En la tabla XVII se presentan los resultados del efecto de consumo alto de vitamina C (≥ 189.47) sobre la tendencia a asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con triángulo de Wards ($p=0.053$) bajo el modelo de herencia recesivo (T/T+ T/C vs C/C) sin encontrar asociación con las demás variables (DMO total, L2-L4, fémur derecho e izquierdo, cuello femoral, trocánter y dual de fémur). Así como también se muestra el efecto del consumo bajo de la vitamina (≤ 182.52) sobre la asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* con L2-L4 ($p=0.048$) y tendencia a disminuir la DMO total ($p=0.057$) bajo el modelo de herencia dominante sin encontrar otras asociaciones con las demás variables de DMO, tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa en el efecto de consumo de vitamina C sobre la asociación entre el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con ninguna variable de DMO bajo ningún modelo de herencia.

En el efecto de consumo bajo de vitamina E sobre la asociación del polimorfismo rs298663 del gen *GSR* con todas las variables de DMO, solo se encontró asociación estadísticamente significativa con fémur

derecho y triángulo de Wards bajo el modelo de herencia recesivo ($p=0.049$ y $p=0.011$), así como también con el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con DMO total ($p=0.048$) bajo el modelo de herencia recesivo (C/C+C/T vs T/T). No se encontró asociaciones en el efecto del consumo de vitamina E sobre la asociación del polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* con ninguna variable de DMO bajo ningún modelo de herencia (tabla XVIII).

Tabla XII. Efecto del consumo de vitamina A (IU) sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la DMO en mujeres postmenopáusicas.

SNP	Variables de DMO (g/cm ²)	Genotipos			Consumo <u>bajo</u> de Vitamina A (IU) ≤10,457.05		Genotipos			Consumo <u>alto</u> de vitamina A (IU) ≥11,745.66		Modelo
		T/T n=22	T/C n=29	C/C n=8	β (IC)	p	T/T n=25	T/C n=32	C/C n=3	β (IC)	p	
rs2978663	L2-L4	1.009 (0.150)	1.031 (0.168)	1.108 (0.288)	0.035 (-0.096,0.165)	0.603	1.051 (0.161)	0.968 (0.133)	1.180 (0.205)	0.188 (0.029,0.348)	0.020**	R
	Cuello f.	0.868 (0.124)	0.947 (0.136)	0.925 (0.175)	-0.035 (-0.127,0.056)	0.451	0.888 (0.102)	0.861 (0.128)	0.951 (0.096)	0.101 (0.001,0.200)	0.048**	R
rs1001179		C/C n=47	C/T n=12	T/T n=0	β (IC)	p	C/C n=48	C/T n=11	T/T n=1	β (IC)	p	
	L2-L4	1.036 (0.186)	1.021 (0.170)	--	-0.004 (-0.108,0.100)	0.940	1.004 (0.153)	1.048 (0.179)	--	0.086 (0.006,0.167)	0.035**	A

Solo se muestran las variables de DMO por cada polimorfismo y modelo de herencia en donde hubo asociación estadísticamente significativa. DMO: densidad mineral ósea; IU: International Units; IC: Intervalo de Confianza; A: modelo de herencia aditivo; R: modelo de herencia recesivo; Valor de p ajustado por IMC y edad. ** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla XIII. Efecto del consumo de vitamina A (RAE) sobre la asociación del polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con la DMO en mujeres postmenopáusicas.

SNP	Variables de DMO (g/cm ²)	Genotipos			Consumo <u>bajo</u> de Vitamina A (RAE) ≤622.78		Genotipos			Consumo <u>alto</u> de vitamina A (RAE) ≥814.90		Modelo
		T/T n=27	T/C n=25	C/C n=7	β (IC)	p	T/T n=29	T/C n=29	C/C n=2	β (IC)	p	
rs2978663	L2-L4	1.063 (0.152)	1.015 (0.167)	1.071 (0.290)	-0.024 (-0.086,0.038)	0.450	1.102 (0.168)	0.998 (0.149)	0.930 (0.021)	-0.097 (-0.161,-0.032)	0.003 **	A

Solo se muestran las variables de DMO por modelo de herencia en donde hubo asociación estadísticamente significativa. DMO: densidad mineral ósea; RAE: equivalentes de la actividad del retinol, IC: Intervalo de Confianza. A: modelo de herencia aditivo; Valor de p ajustado por IMC y edad. ** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla XIV. Efecto del consumo de caroteno sobre la asociación del polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con la DMO en mujeres postmenopáusicas

SNP	Variables de DMO (g/cm ²)	Genotipos			Consumo <u>bajo</u> de caroteno ≤801.20		Genotipos			Consumo <u>alto</u> de caroteno ≥2,624.31		Modelo
		T/T n=25	T/C n=26	C/C n=8	β (IC)	p	T/T n=24	T/C n=33	C/C n=3	β (IC)	p	
rs2978663	Total	1.093 (0.092)	1.116 (0.107)	1.102 (0.143)	-0.045 (-0.105,0.014)	0.136	1.072 (0.082)	1.056 (0.094)	1.137 (0.019)	0.091 (0.016,0.166)	0.017**	R
	L2-L4	1.031 (0.157)	1.024 (0.175)	1.108 (0.288)	0.024 (-0.102,0.151)	0.705	1.044 (0.173)	0.967 (0.136)	1.268 (0.060)	0.279 (0.120,0.437)	0.001**	
	Cuello f.	0.875 (0.124)	0.944 (0.143)	0.925 (0.175)	-0.033 (-0.120,0.055)	0.461	0.884 (0.107)	0.862 (0.127)	0.966 (0.071)	0.118 (0.021,0.215)	0.017**	

Solo se muestran las variables de DMO por modelo de herencia en donde hubo asociación estadísticamente significativa. DMO: densidad mineral ósea; IC: Intervalo de Confianza; R: modelo de herencia recesivo; Valor de p ajustado por IMC y edad. ** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla XV. Efecto del consumo de retinol sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la DMO en mujeres postmenopáusicas

SNP	Variables de DMO (g/cm ²)	Genotipos			Consumo bajo de retinol ≤205.09		Genotipos			Consumo alto de retinol ≥443.87		Modelo
		T/T n=23	T/C n=28	C/C n=8	β (IC)	p	T/T n=25	T/C n=29	C/C n=6	β (IC)	p	
rs2978663	L2-L4	1.080 (0.171)	0.970 (0.146)	1.206 (0.227)	0.167 (0.036,0.297)	0.012**	1.087 (0.167)	1.038 (0.151)	1.003 (0.212)	-0.057 (-0.177,0.064)	0.357	R
		C/C n=47	C/T n=11	T/T n=1	β (IC)	p	C/C n=48	C/T n=12	T/T n=0	β (IC)	p	
rs1001179	Total	1.088 (0.092)	1.050 (0.094)	--	-0.002 (-0.048,0.043)	0.918	1.112 (0.096)	1.079 (0.110)	--	-0.043 (-0.084,-0.001)	0.043**	
	Fémur izquierdo	0.891 (0.139)	0.872 (0.165)	--	0.021 (-0.046,0.089)	0.538	0.939 (0.131)	0.879 (0.144)	--	-0.070 (-0.139,-0.001)	0.047**	A
	Triángulo de wards	0.737 (0.169)	0.725 (0.162)	--	0.024 (-0.058,0.107)	0.563	0.760 (0.133)	0.709 (0.138)	--	-0.070 (-0.135,-0.005)	0.035**	
	Trocánter	0.762 (0.127)	0.740 (0.133)	--	0.024 (-0.038,0.087)	0.445	0.796 (0.107)	0.732 (0.119)	--	-0.072 (-0.131,-0.012)	0.018**	

Solo se muestran las variables de DMO por modelo de herencia en donde hubo asociación estadísticamente significativa. DMO: densidad mineral ósea; IC: Intervalo de Confianza. A: modelo de herencia aditivo; R: modelo de herencia recesivo; Valor de p ajustado por IMC y edad. ** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla XVI. Efecto del consumo de β caroteno sobre la asociación del polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con la DMO en mujeres postmenopáusicas.

SNP	Variables de DMO (g/cm ²)	Consumo <u>bajo</u> de β caroteno					Consumo <u>alto</u> de β caroteno					Modelo
		Genotipos			$\leq 2,122.71$		Genotipos			$\geq 5,086.13$		
		T/T n=25	T/C n=26	C/C n=8	β (IC)	p	T/T n=26	T/C n=31	C/C n=3	β (IC)	p	
rs2978663	Total	1.092 (0.092)	1.120 (0.108)	1.102 (0.143)	-0.044 (-0.104,0.016)	0.150	1.060 (0.073)	1.058 (0.096)	1.137 (0.019)	0.093 (0.015,0.172)	0.019**	
	L2-L4	1.042 (0.166)	1.030 (0.176)	1.108 (0.288)	0.015 (-0.114,0.145)	0.816	1.023 (0.142)	0.963 (0.133)	1.268 (0.060)	0.283 (0.137,0.430)	0.000**	R
	Cuello f.	0.880 (0.123)	0.944 (0.143)	0.925 (0.175)	-0.030 (-0.116,0.057)	0.505	0.873 (0.098)	0.873 (0.137)	0.966 (0.071)	0.115 (0.003,0.228)	0.044**	

Solo se muestran las variables de DMO por modelo de herencia en donde hubo asociación estadísticamente significativa. DMO: densidad mineral ósea; IC: Intervalo de Confianza. R: modelo de herencia recesivo; Valor de p ajustado por IMC y edad. ** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla XVII. Efecto del consumo de vitamina C sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen *GSR* y rs4880 del gen *SOD2* con la DMO en mujeres postmenopáusicas

SNP	Variables de DMO (g/cm ²)	Genotipos			Consumo <u>bajo</u> de vitamina C ≤182.52		Genotipos			Consumo <u>alto</u> de vitamina C ≥189.47		Modelo
		T/T n=28	T/C n=24	C/C n=7	β (IC)	p	T/T n=27	T/C n=30	C/C n=3	β (IC)	p	
rs2978663	Triángulo de wards	0.723 (0.159)	0.746 (0.160)	0.808 (0.214)	0.044 (-0.065,0.153)	0.426	0.727 (0.115)	0.716 (0.156)	0.830 (0.047)	0.129 (-0.002,0.260)	0.053*	R
		G/G n=14	G/A n=33	A/A n=12	β (IC)	p	G/G n=15	G/A n=31	A/A n=14	β (IC)	p	
rs4880	Total	1.126 (0.075)	1.057 (0.110)	1.136 (0.072)	-0.044 (-0.090,0.001)	0.057*	1.093 (0.094)	1.067 (0.089)	1.102 (0.062)	-0.020 (-0.061,0.021)	0.334	D
	L2-L4	1.079 (0.114)	0.987 (0.186)	1.077 (0.121)	-0.085 (-0.170,-0.001)	0.048**	1.023 (0.184)	1.017 (0.157)	1.060 (0.162)	-0.007 (-0.099,0.086)	0.887	

Solo se muestran las variables de DMO por modelo de herencia en donde hubo asociación estadísticamente significativa o tendencia (*). DMO: densidad mineral ósea; IC: Intervalo de Confianza. D: modelo de herencia dominante; R: modelo de herencia recesivo; Valor de p ajustado por IMC y edad. ** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla XVIII. Efecto del consumo de vitamina E sobre la asociación de los polimorfismos rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la DMO en mujeres postmenopáusicas

SNP	Variables de DMO (g/cm ²)	Genotipos			Consumo <u>bajo</u> de Vitamina E ≤6.39		Genotipos			Consumo <u>alto</u> de vitamina E ≥10.36		Modelo
		T/T n=21	T/C n=34	C/C n=4	β (IC)	p	T/T n=25	T/C n=28	C/C n=7	β (IC)	p	
rs2978663	Fémur derecho	0.903 (0.131)	0.919 (0.129)	1.029 (0.206)	0.101 (0.001,0.202)	0.049**	0.915 (0.121)	0.919 (0.172)	0.931 (0.098)	0.009 (-0.077,0.095)	0.837	R
	Triángulo de wards	0.723 (0.150)	0.725 (0.133)	0.860 (0.262)	0.148 (0.035,0.262)	0.011**	0.753 (0.129)	0.749 (0.183)	0.782 (0.112)	0.023 (- 0.073,0.119)	0.640	
rs1001179		C/C n=47	C/T n=11	T/T n=1	β (IC)	p	C/C n=48	C/T n=10	T/T n=2	β (IC)	p	
	Total	1.101 (0.095)	0.067 (0.101)	--	-0.147 (-0.293,-0.001)	0.048**	1.104 (0.100)	1.074 (0.088)	1.084 (0.031)	0.080 (-0.021,0.181)	0.122	R

Solo se muestran las variables de DMO por modelo de herencia en donde hubo asociación estadísticamente significativa. DMO: densidad mineral ósea; IC: Intervalo de Confianza. R: modelo de herencia recesivo; Valor de p ajustado por IMC y edad. ** Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

8. DISCUSIÓN

La osteoporosis se caracteriza por la disminución de la densidad mineral ósea y el deterioro de la microarquitectura del hueso causando fragilidad en los huesos y mayor predisposición a fractura (Cervellati et al., 2014). Los síntomas son difíciles de identificar, por lo que las personas no empiezan su tratamiento a tiempo para prevenir fracturas, es por eso que una forma de prevenir esta afección es mediante la evaluación de los factores de riesgo (Jang et al., 2017). Entre los factores de riesgo asociados con esta patología se encuentran la raza, el género, la edad, fracturas previas, la genética y el estrés oxidativo.

El estrés oxidativo se caracteriza por el desequilibrio en la producción de especies reactivas de oxígeno, promoviendo la inhibición de la diferenciación de los osteoblastos y estimulando la formación de osteoclastos y la resorción ósea (Abdollahi, Larijani, Rahimi, & Salar, 2005). Algunos de los factores que afectan los osteoclastos y por ende aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno son el fumar, deficiencia nutricional, no consumir antioxidantes, el consumo excesivo de lípidos y la genética; los polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión S reductasa) pueden mermar la capacidad antioxidante de las mismas.

Algunos estudios han descrito asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2* y rs2979663 del gen *GSR* con la densidad mineral ósea pero se desconoce si dicha asociación es modificada por el consumo de antioxidantes.

Expuesto lo anterior, para este estudio se planteó el objetivo de analizar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

Para determinar la DMO de las participantes se utilizó la densitometría dual de rayos X. Los valores de DMO en g/cm^2 obtenidos en la población analizada se muestran en la tabla XIX, también se muestra lo reportado por otros autores. Con respecto al estudio realizado por Velázquez-Cruz, y colaboradores (2014) con 425 mujeres postmenopáusicas de Morelos los valores de cuello femoral, dual de fémur y triángulo de Wards son similares en ambos estudios. En otro estudio realizado en México por Delezé y colaboradores (2000), se incluyeron 4,460 mujeres provenientes de 10 ciudades diferentes del país, al norte se tomaron en cuenta Mexicali, Monterrey, Obregón, Hermosillo y Durango; Guadalajara, León, la ciudad de México y Puebla del centro del país y al sureste la ciudad de Mérida; ellos incluyeron mujeres sanas de 20 a 90 años de edad a las cuales se les midió la DMO en la espina lumbar y fémur proximal por DXA obteniendo que las mujeres del norte del país tienen ligeramente mayor DMO en espina lumbar 1.089 g/cm^2 siguiendo las mujeres del centro con 1.065 g/cm^2 , siendo las mujeres del sur con menos DMO 1.013 g/cm^2 . De igual manera sucedió con los datos de DMO en cuello femoral. Los datos obtenidos en cuello femoral de las mujeres del norte se asocian a los encontrados en nuestro estudio, sin embargo en nuestra población los resultados de DMO en espina lumbar se asocian más a los reportados en las mujeres del centro. Estos autores hacen énfasis en que los resultados entre las poblaciones varían ya que las mujeres del centro de México tienen menor estatura que las del norte, pero son más altas que las del sur. Se debe tener cautela al comparar los resultados de estos estudios ya que los rangos de edad de las participantes son diferentes.

Las DMO también se compararon con las reportadas en otros países; Con respecto a las poblaciones como la eslovena (Mlakar et al, 2012) y brasileña (França et al., 2015), los valores de DMO que se encontraron en nuestra población son mayores en las regiones dual de fémur, cuello

femoral y DMO total, siendo la brasileña la que tiene menor DMO ya que el estudio se realizó en mujeres de más edad y con osteoporosis. En otro estudio realizado en hombres y mujeres coreanos (Jang et al., 2017) con edad promedio de 62 años los valores de DMO en dual de fémur, cuello femoral y trocánter son menores que los reportados en nuestra población, esto puede deberse a las características de cada población y su estilo de vida.

De lo anterior se puede concluir que la variabilidad en las DMO depende de la región geográfica (que influirá en cultura y estilo de vida particular), de las edades y características genéticas de cada población, lo que posiblemente repercute en las asociaciones que se analizan en este tipo de estudios.

Tabla XIX. Densidad mineral ósea en distintas poblaciones

Variables	Este estudio (2017)	Velázquez-Cruz, et al. (2014)	Delezé et al. (2000)			Mlakar et al. (2012)	Jang et al. (2017)	França et al. (2015)
Grupo de estudio	178 MPM	425 MPM	4,460 Mujeres			468 MPM	3,312 Hombres y Mujeres	156 MPM con osteoporosis
Población	Mexicana (Nuevo León)	Mexicana (Morelos)	1,307 del norte del país (Mexicali, Monterrey, Obregón, Hermosillo y Durango)	2,228 Centro del país (Guadalajara, León, CDMX y Puebla)	925 Sur del país (Mérida)	Eslovena	Coreana	Brasileña
Edad	57 años	62 años	20 a 90 años			63 años	62 años	68 años
DMO (g/cm²)								
Total	1.089 (0.093)	----	----	----	----	----	----	0.945 (0.115)
Dual de fémur	0.955 (0.138)	0.927 (0.133)	----	----	----	0.841 (0.142)	0.778 (0.003)	0.742 (0.109)
L2-L4	1.039 (0.166)	0.997 (0.151)	1.089 (0.18)	1.065 (0.17)	1.013 (0.19)	----	----	----
Cuello femoral	0.893 (0.126)	0.878 (0.125)	0.895 (0.14)	0.864 (0.14)	0.844 (0.14)	0.697 (0.125)	0.628 (0.002)	0.648 (0.092)
Triangulo de Wards	0.734 (0.146)	0.708 (0.142)	----	----	----	----	----	----
Trocánter	0.764 (0.118)	----	----	----	----	----	0.566 (0.002)	----

MPM: mujeres postmenopáusicas; DMO: densidad mineral ósea; g/cm²: gramos sobre centímetros cuadrados.

El segundo objetivo de este trabajo fue determinar el consumo de antioxidantes del grupo de estudio utilizando un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos.

Se ha descrito que uno de los mecanismos de defensa utilizado para contrarrestar el efecto del estrés oxidativo es el consumo de antioxidantes tales como el β caroteno, la vitamina A, C y E; es por ello que se midió el consumo de estos nutrientes en nuestro grupo de estudio. Los resultados que se encontraron se compararon con otros estudios y se muestran en la tabla XX.

En los mexicanos, la ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina A expresada en equivalentes de retinol (RE) es de 570 RE al día; este valor es inferior al encontrado en este estudio; con respecto al consumo de vitamina C se recomienda 75 mg/día, muy por debajo de los 206.2 mg/día encontrados en este estudio y de vitamina E el IDR es de 13 mg/día, siendo alto en comparación a los 9.9 mg/día reportados por nuestra población. Las variaciones en estas cifras pueden atribuirse a que el IDR hace referencia a valores de aplicación colectiva de una población, es decir, sirve como guía que surge de las necesidades nutricias de cada grupo de edad, sin embargo el apego a estas recomendaciones puede variar entre la población debido a las condiciones de cada sujeto (Suverza-Fernandez, 2010).

Comparando nuestros resultados con los reportados por Romieu et al. (1999), ya que se utilizó el mismo cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y se siguió la misma metodología para su evaluación, se encontró que el consumo de β caroteno, vitamina C y E en nuestro estudio están por encima de lo reportado en la población del centro del país (tabla XX), estas diferencias en los resultados se pueden atribuir al rango de edad en la población de estudio y que a pesar de ser el mismo país los hábitos alimenticios varían según la región (Romieu et al., 1999).

Los resultados del consumo de β caroteno, vitamina C y E obtenidos en nuestra población son mayores al reportado en población estadounidense (Zhang et al., 2005; Wolf et al., 2005; Shani et al., 2009), sin embargo, el consumo de retinol es menor (Wolf et al., 2005). Así mismo los resultados obtenidos con las vitaminas A, C, E y Retinol son mayores a los reportados en población japonesa (mujeres postmenopáusicas) y coreana (hombres).

A pesar de que en estos estudios se utilizó la misma herramienta para determinar el consumo de nutrientes los resultados varían en cada población, esto se debe a que los cuestionarios de frecuencia de consumo solo evalúan los nutrientes para los cuales fueron diseñados ya que no hay un cuestionario de utilidad universal, además la lista de alimentos que se incluyen es cerrada por lo que se pueden omitir algunos alimentos en el diseño (Suverza-Fernandez, 2010); así mismo, la herramienta utilizada en este estudio es específica para determinar el consumo de antioxidantes y los alimentos seleccionados son los de mayor frecuencia en la población mexicana.

Tabla XX. Frecuencia de consumo de alimentos

VARIABLES	Nuestro estudio (2017)	Romieu et al. (1999)	Zhang et al. (2005)	Sugiura M et al. (2011)	Mi-Ran, et al (2015)	Sahni et al. (2009)	Wolf et al. (2005)
Grupo de estudio	178 MPM	110 mujeres	991 hombres y mujeres	293 MPM	95 Hombres	540 MPM	11,393 MPM
Población	Mexicana (Nuevo León)	Mexicana (CDMX) ¹	Estadounidense (Utah)	Japonesa	Koreana	Estadounidense (Boston)	Estadounidense (Pittsburg, Birmingham y Tucson)
Edad (años)	57	34	76	60	19-59	75	50-79
Herramienta	sFFQ	sFFQ	FFQ	FFQ	FFQ	FFQ	FFQ
Vitamina A (IU)	12,880 (8700.68)	---	---	---	---	---	---
Vitamina A (RAE)	904.3 (535.5)	---	---	---	705.9 (61.9)	---	---
Caroteno (RE)	1,157.9 (864.7)	---	---	---	---	---	---
Retinol (RE)	325.3 (322.8)	---	---	281 (259)	---	---	469.1 (322.6)
β caroteno (mcg)	5,653.3 (4,275)	1,257 (812)	---	---	---	4,777 (3,245)	2,764 (1,814.3)
Vitamina C (mg)	206.2 (134.7)	113.4 (77.9)	149 (70)	170 (161)	85.6 (9.2)	---	83.6 (48.6)
Vitamina E (mg)	9.9 (4.8)	5.26 (2.48)	10 (5)	8.1 (7.8)	13.5 (0.8)	---	7.8 (3.8)

Los valores de los antioxidantes están expresadas en medias y desviación estándar; MPM= mujeres postmenopáusicas; UI: unidades internacionales; RAE: equivalentes de la actividad del retinol; RE: equivalentes de retinol; mcg: microgramos; mg: miligramos; sFFQ: cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos; FFQ: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. *El dato indica la IDR para mexicanos

Como ya se describió en la sección de antecedentes, el mecanismo de defensa antioxidante endógeno hace referencia a las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, entre otras. Polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes disminuyen su capacidad antioxidante (Mlakar et al., 2012), por lo que en el tercer objetivo de este estudio se analizaron los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* mediante el uso de la técnica de PCR en tiempo real.

Las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos encontradas se compararon con las de otras poblaciones. Los resultados de las frecuencias genotípicas del polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* en nuestra población de estudio indican que el genotipo de mayor frecuencia es el GA con 52.8%, concordando con los resultados obtenidos en un estudio realizado mujeres del centro de México cuya frecuencia es de 57% (Hernández-Guerrero, 2016), estos datos también son similares con lo reportado en un estudio realizado en 1185 mujeres danesas por Soerensen et al. (2009) con 49.7% de frecuencia en el genotipo heterocigoto, así como en otro estudio realizado en Portugal por Costa-Pereira et al (2017) con 46.4%, sin embargo, su alelo de mayor frecuencia es el A con 74.4% al igual que lo reportado en la población danesa (A: 50.1%), a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio ya que el alelo de mayor frecuencia es el G con 53.37%, siendo el alelo A el de menor frecuencia con 46.62%, concordando con las frecuencias alélicas reportadas en residentes de Los Ángeles con ancestría mexicana, difiriendo a lo reportado en las frecuencias alélicas en residentes del sudoeste de E.U.A con ancestría africana, china y japonesa (figura 7).

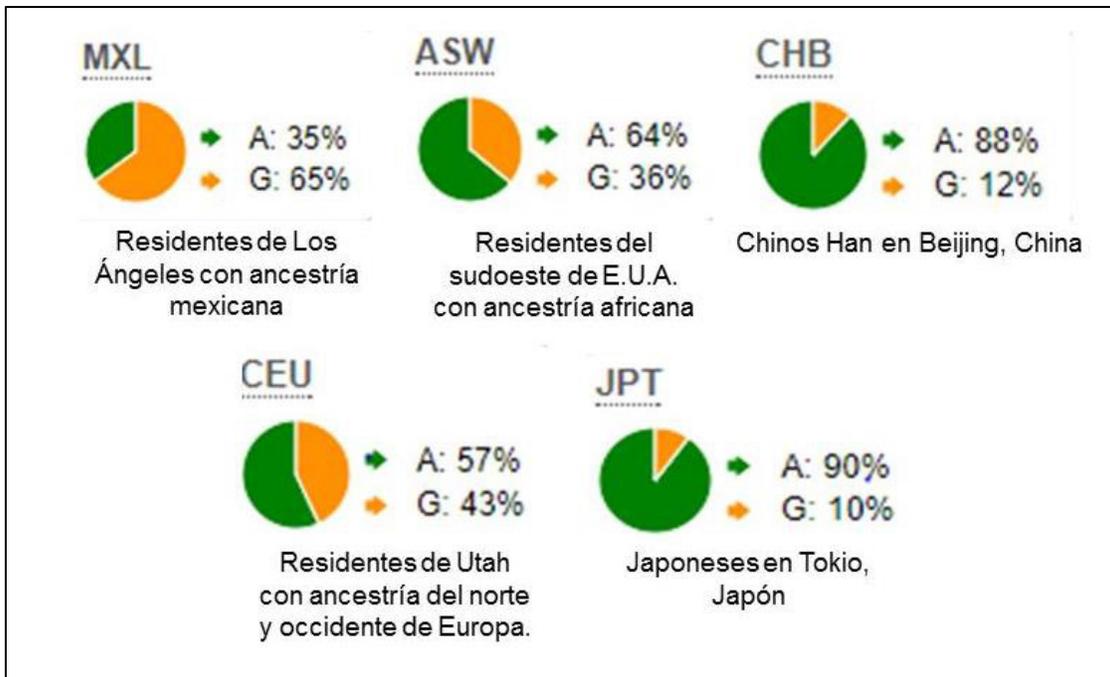


Figura 7. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* en diferentes poblaciones (Ensembl genome browser 90", 2017).

Con respecto a las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs2978663, el genotipo de mayor frecuencia en la población de estudio es el T/C con 48.3%, siendo el alelo T el de mayor frecuencia con 66.85% y el alelo C el de menor frecuencia con 33.14%, estos resultados corresponden con los reportados en mujeres postmenopáusicas de Eslovenia siendo el genotipo T/C el de mayor frecuencia con 44%, diferente a lo reportado por ENSEMBLE (figura 8).

En nuestra población las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* indican que el genotipo de mayor frecuencia es el CC con 81.5%, resultado que concuerda con lo reportado por Hernández-Guerrero (2016) en mujeres del centro de México. En la población de estudio el alelo C es el de mayor frecuencia con 89.88% y el alelo de menor frecuencia es el T con 10.11%, similar a lo reportado en ENSEMBLE con residentes del sudoeste de E.U.A con ascendencia africana, chinos y japoneses difiriendo con los residentes de Utah con ascendencia europea y residentes de L.A. con ascendencia mexicana (figura 9).

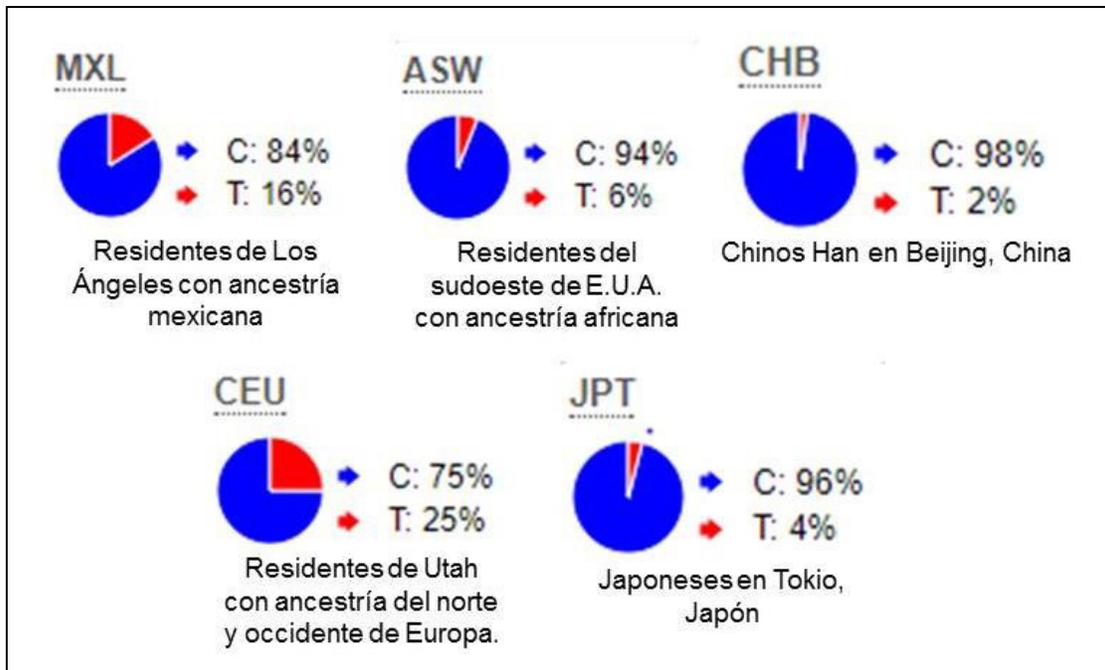


Figura 8. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* en diferentes poblaciones. (Ensembl genome browser 90", 2017).

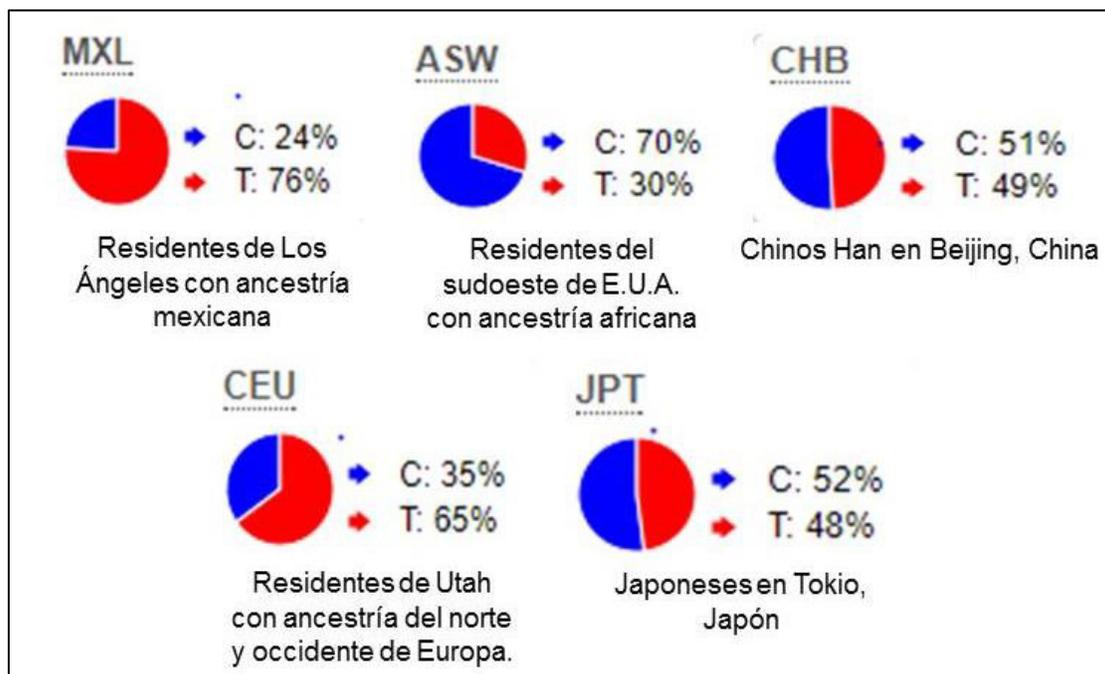


Figura 9. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* en diferentes poblaciones (Ensembl genome browser 90", 2017).

Para cumplir el cuarto objetivo del estudio, se analizó la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con las variables de DMO de las mujeres postmenopáusicas.

El polimorfismo rs4880 se ha asociado con diversas patologías, el alelo A se ha asociado con aterosclerosis (Kakko et al., 2003) y cáncer de pulmón (Wang et al 2016; Soerensen et al., 2009) mientras que el alelo G se ha asociado con cáncer de próstata, colorrectal y enfermedad de Crohn (Costa-Pereira et al. 2017). En el presente estudio se analizó la asociación que existe entre el polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* con la DMO y no se encontró asociación entre estas variables (tabla IX). En la India se realizó un estudio que incluyó 180 individuos de los cuales 82 no tenían osteoporosis y 98 tenían osteoporosis, se evaluó la DMO mediante DXA en espina lumbar y fémur proximal y se analizó el estado total oxidante (TOS) y estimaron los niveles en plasma de la enzima SOD. Los resultados obtenidos indicaron que la frecuencia de la variante alélica G predominó en el grupo de personas con osteoporosis, por lo que concluyen que el alelo G es el que confiere el riesgo a padecer la enfermedad. Otro estudio realizado en 449 mujeres postmenopáusicas de Eslovenia (Mlakar et al 2012), en donde analizó la asociación entre polimorfismos genéticos seleccionados de los genes *GSR*, *SOD1*, *CAT* y *SOD2* con valores de densidad mineral ósea en cuello femoral, espina lumbar y cadera total reporta que no hay asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* con la densidad mineral ósea. Sin embargo, se ha descrito que los altos niveles de H_2O_2 favorecen la diferenciación de células osteoblasticas a osteoclastos disminuyendo la diferenciación a osteoblastos propiciando la disminución de la DMO (Sánchez-Rodríguez et al., 2007).

En el estudio antes mencionado realizado en mujeres eslovenas, se demuestra una posible conexión entre la osteoporosis y el estrés oxidativo, ya que encontraron asociación estadísticamente significativa entre DMO en cadera total y el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR*, en donde las mujeres que tienen al menos una copia del alelo C tienen mayor DMO que las que tienen el T. En este estudio, a diferencia del realizado en población eslovena, se encontró tendencia a aumentar la DMO en lumbares L2-L4 y Wards media ($p=0.097$ y $p=0.078$) bajo el modelo de herencia recesivo, es decir, las mujeres con al menos una copia del alelo T tienen mayor DMO que las mujeres con el alelo C. Sin embargo, más estudios de asociación son necesarios ya que muy poco se ha estudiado sobre este polimorfismo, así mismo este hallazgo nos demuestra que los resultados obtenidos en otras poblaciones no pueden ser extrapolados a la nuestra.

Con respecto al polimorfismo rs1001179 del gen *CAT*, se ha estudiado su asociación con cáncer de próstata, en donde el alelo T es el que confiere el riesgo a la enfermedad y a la progresión tumoral y metástasis en hombres turcos (Tefik, Kucukgergin, Sanli, Oktar, Seckin & Ozsoy, C. (2013). También se ha asociado con diabetes mellitus, un estudio reveló que los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que presentan el genotipo TT tienen mayor riesgo a padecer complicaciones por la enfermedad, ya que estos pacientes tienen menores cantidades séricas de catalasa y de HDL, así como niveles de glucosa altos (Góth et al., 2012). Este polimorfismo ha sido mayormente asociado con diferentes tipos de cáncer y enfermedades crónicas degenerativas, sin embargo no se ha descrito asociación con densidad mineral ósea. En este estudio se asoció por primera vez este polimorfismo con DMO en población del noreste del país sin encontrar asociaciones estadísticamente significativas y se sugiere realizar estudios en otras regiones del país con el fin de conocer si sucede lo mismo.

Por último, diversos factores dietéticos han sido asociados con la densidad mineral ósea, sin embargo éstos se han enfocado en el consumo de calcio o vitamina D. En estos trabajos se destaca la asociación entre el consumo dietético y la DMO; no obstante, puede haber otros factores (como el consumo de antioxidantes) que pueden influenciar la DMO reduciendo los efectos del estrés oxidativo que puede estar asociado con la pérdida ósea (Wolf et al., 2005). Por lo anterior, el quinto objetivo de este estudio fue analizar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación que existe entre los polimorfismos analizados con la DMO en mujeres postmenopáusicas. Para el cumplimiento de este objetivo se procedió a dividir el consumo de antioxidantes en terciles, considerando el primero y el tercero como bajo y alto, respectivamente, por cada antioxidante (tablas XII-XVIII).

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre los polimorfismos analizados con la DMO. En el caso del polimorfismo rs4880 del gen *SOD2* no hubo asociación con alguna variable de DMO, sin embargo el consumo bajo de vitamina C modifica esta asociación disminuyendo la DMO en L2-L4 y generando una tendencia a disminuir la DMO total bajo el modelo de herencia dominante (tabla XVII).

Con respecto a la asociación entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con la DMO solo se encontraron dos tendencias en L2-L4 y triángulo de Wards bajo el modelo de herencia recesivo, sin embargo el consumo alto de vitamina A, caroteno, β caroteno y vitamina C ejerce un efecto protector sobre la asociación de los polimorfismos con la DMO, así como el bajo consumo de vitamina E. El alto consumo de vitamina A (RE) también ejerce un efecto sobre la asociación del polimorfismo con la disminución de la DMO en L2-L4 (tabla XIII), A pesar de los resultados tan diversos que se han encontrado sobre el consumo de vitamina A y la DMO, aún no se ha descrito un nivel

específico de consumo de retinol en el cual la salud ósea se vea comprometida, sin embargo los niveles de consumo obtenidos de nuestra población de estudio pueden servir como referencia para estudios futuros para determinar consumo alto o bajo en la población del noreste del país.

Con respecto a los resultados obtenidos del polimorfismo del gen *CAT*, se encontraron diversas asociaciones del efecto de antioxidantes sobre la asociación entre el polimorfismo rs1001179 del gen *CAT* con la DMO que no se presentaron en la asociación del polimorfismo con las variables de DMO, por ejemplo, el consumo alto de vitamina A (IU) ejerce un efecto de protección entre el polimorfismo con DMO L2-L4, sin embargo el efecto del alto consumo de retinol y el consumo bajo de vitamina E sobre la asociación del polimorfismo fue de disminución de la DMO bajo el modelo aditivo y recesivo, respectivamente.

Diversos estudios han demostrado la asociación positiva entre la DMO y el consumo de la vitamina C. El consumo bajo de esta vitamina se asociado con la disminución de la DMO en cuello femoral y cadera total (Wolf et al., 2005). Dicha asociación es posible ya que la vitamina C es esencial para la hidroxilación y formación de colágeno, el cual, es necesario para el depósito de cristales de fosfato cálcico para la formación de hueso, así como también puede actuar reduciendo los efectos de los radicales libres implicados en la pérdida de hueso (Wang, Villa, Marcus & Kelsey, 1997). Así mismo la vitamina E es una vitamina liposoluble que inhibe la peroxidación lipídica destruyendo las especies reactivas de oxígeno. Estudios han relacionado el consumo de esta vitamina relacionado con el aumento del riesgo de fractura de cadera en fumadores (Melhus, Michaelsson, Holmberg, Wolk & Ljunghall, 1999; Zhang et al., 2005) ya que esta vitamina se ha asociado con la regulación de los osteoclastos (Fujita et al., 2012).

Este estudio es el primero que se conoce en donde se busca analizar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes con la DMO y en mujeres postmenopáusicas del estado de Nuevo León; aunque estos resultados solo son representativos para esta población, esta investigación puede abrir el camino para que se realicen este tipo de estudios, por lo que se sugiere mayor investigación al respecto para en un futuro poder otorgar en la consulta dietas personalizadas según la carga genética del individuo, haciendo la consulta más efectiva y aumentar la calidad de vida de la población.

9. CONCLUSIONES

Dados los resultados anteriores, se establecen las siguientes conclusiones:

Los valores de densidad mineral ósea en mujeres del Norte del país son muy similares a lo reportado en otras poblaciones mexicanas.

La ingesta de vitamina A y C de la población de estudio es mayor que la ingesta diaria recomendada para población mexicana.

La ingesta de vitamina E de la población de estudio es menor que la ingesta diaria recomendada para población mexicana.

Este es el primer reporte sobre las frecuencias de los genotipos de los polimorfismos de los genes *SOD2*, *GSR* y *CAT* en mujeres del noreste de México.

Los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2* y rs1001179 del gen *CAT* no mostraron estar asociados con la DMO.

Se encontró tendencia a asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs2978663 del gen *GSR* con DMO L2-L4 y triángulo de wards.

Existe un efecto en el consumo de antioxidantes sobre la asociación entre los polimorfismos rs4880 del gen *SOD2*, rs2978663 del gen *GSR* y rs1001179 del gen *CAT* con la DMO en mujeres postmenopáusicas del noreste del país.

Esta investigación puede servir de utilidad como referencia para estudios posteriores en los que se analicen polimorfismos en genes que codifican para enzimas antioxidantes con variables de DMO en mujeres postmenopáusicas, así también, para estudios que involucren la influencia del consumo de antioxidantes sobre esta asociación.

10. REFERENCIAS

- Abdollahi, M., Larijani, B., Rahimi, R., & Salar, P. (2005) Role of oxidative stress in osteoporosis. *Future Drugs Ltd*, 2(5), 787-796.
- Baek, K.H., Oh, K.W., Lee, W.Y., Lee, S.S., Kim, M.K., Kwon, H.S. and Kang, M.I. (2010) Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Calcif. Tissue Int.* 87 226-235
- Banfi, G., Iorio, E. L., & Corsi, M. M. (2008). Oxidative stress, free radicals and bone remodeling. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(11), 1550–1555. doi. 10.1515/CCLM.2008.302.
- Behfar, A. A., Sadeghi, N., Oveisi, M. R., Jannat, B., Hajimahmoodi, M., Jamshidi, A. R.,..., & Rastegary, P. (2008). The plasma antioxidant activity of superoxide dismutase enzyme in osteoporosis. *Acta Medica Iranica*, 46(6), 441–446.
- Botre, C., Shahu, A., Adkar, N., Shouche, Y., Ghaskadbi, S., & Ashma, R. (2015). Superoxide dismutase 2 polymorphisms and osteoporosis in asian Indians: A genetic association analysis. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 20(4), 685–697. doi. 10.1515/cmb-2015-0041.
- Cade, J. E., Burley, V.J., Warm, D. L, Thompson R. L., & Margetts B. M. (2004) Food-frequency questionnaires: a review of their design, validation and utilization. *Nutrition Research Reviews*. 17(1),5-22.
- Castelo-Branco, C. (2009). *Osteoporosis y Menopausia* (2da ed.). España: Editorial Médica Panamericana.
- Cervellati, C., Bonaccorsi, G., Cremonini, E., Romani, A., Fila, E., Castaldini, M. C., ... , Massari, L. (2014) Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal

osteoporosis. *BioMed research international*. doi: 10.1155/2014/569563.

Clark, P., Tamayo, J. A., Cisneros, F., Rivera, F. C., & Valdés, M. (2013). Epidemiology of osteoporosis in Mexico. Present and future directions. *Revista de Investigacion Clinica*, 65(2), 183–191.

Costa-Pereira, C., Duraes, C., Coelho, R., Gracio, D., Silva, M., Peixoto, A., ... , & Magro, F. (2017) Association between Polymorphisms in Antioxidant Genes and Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* 12(1): e0169102. doi:10.1371/journal.pone.0169102.

Curtis, E., Moon, R., Dennison, E., Harvey, N., & Cooper, C. (2015). Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clinical Medicine*, 15(6), s92-s96. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.15-6-s92>

Delezé, M., Cons-Molina, F., Villa, A. R., Morales-Torres, J., González-Doshi, S. B., & Agarwal, A. (2013). The role of oxidative stress in menopause. *Journal of Mid-Life Health*, 4(3), 140–146. doi. 10.1016/j.mrrev.2005.11.001.

Dickey, L. (1988). *Composition of foods*. [Washington, D.C]: U.S. Dept. of Agriculture, Human Nutrition Information Service.

Ensembl genome browser 90. (2017a). *rs4880 (SNP)*. Recuperado el 24 de Octubre del 2017, de http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=6:159692340-159693340;v=rs4880;vdb=variation;vf=4645

Ensembl genome browser 90. (2017b). *rs2978663 (SNP)*. Recuperado el 24 de Octubre del 2017, de http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=8:30707928-30708928;v=rs2978663;vdb=variation;vf=2278949

Ensembl genome browser 90. (2017c). *rs1001179 (SNP)*. Recuperado el 24 de Octubre del 2017, de

http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=11:34438184-34439184;v=rs1001179;vdb=variation;vf=721130

Escamilla-Méndez, A.D. (2016). Asociación del polimorfismo 844ins68 del gen de la cistationina B sintasa (CBS) y de los polimorfismos A1298C y C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.

Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, I., Alobera-Gracia M. A., Canto-Pingarrón, M., & Blanco-Jerez L. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 11(2), 92-98.

França, N. A. G., Camargo, M. B. R., Lazaretti-Castro, M., Peters, B. S. E., & Martini, L., A. (2015) Dietary patterns and bone mineral density in Brazilian postmenopausal women with osteoporosis: a cross-sectional study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1-6.

Fujita, K., Iwasaki, M., Ochi, H., Fukuda, T., Ma1, C., Miyamoto, T., ..., & Takeda, S. (2012) Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nature Medicine*, 18, 589–594. doi:10.1038/nm.2659

Garzón-Alvarado, D. A. (2004). *Análisis por elementos finitos del proceso de regeneración ósea*. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia.

Ghattas, M. H., & Abo-Elmatty, D. M. (2012). Association of Polymorphic Markers of the Catalase and Superoxide Dismutase Genes with Type 2 Diabetes Mellitus. *DNA and Cell Biology*, 31(11), 1598–1603. doi. 10.1089/dna.2012.1739.

Giusti, B., Vestrini, A., Poggi, C., Magi, A., Pasquini, E., Abbate, R., & Dani, C. (2012). Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants. *Free Radical Research*, 46(9), 1130–1139. doi.

10.3109/10715762.2012.692787

González, J. G., Calva, J. J, ...Elizondo, J. (2000). Geographic differences in bone mineral density of mexican women. *Osteoporosis International*, 11, 562-569.

Góth L, Nagy, T, Kósa Z, Fejes Z, Bhattoa H, P., Paragh, G, Káplár, M. (2012) Effects of rs769217 and rs1001179 polymorphisms of catalase gene on blood catalase, carbohydrate and lipid biomarkers in diabetes mellitus. *Free Radical Research*, 46(10): 1249–1257

Han C, Kim M-J, Ding D, Park H-J, White K, Walker L, et al. (2017) GSR is not essential for the maintenance of antioxidant defenses in mouse cochlea: Possible role of the thioredoxin system as a functional backup for GSR. *PLoS ONE* 12(7): e0180817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180817>

Hebert-Schuster, M., Fabre, E. E. & Nivet-Antoine, V. (2012) Catalase polymorphisms and metabolic diseases. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 15(4), 397-402.

Hu, Y. J., & Diamond, A. M. (2003). Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Research*, 63(12), 3347–3351.

Jang H, D., Hong, J, Y., Han, K., Lee, J, C., Shin, B, J., Choi, S, W., ..., Bang, C. (2017) Relationship between bone mineral density and alcohol intake: A nationwide health survey analysis of postmenopausal women. *PLoS ONE* 12(6). doi.org/10.1371/journal.pone.0180132

Kakko S, Paivansalo M, Koistinen P, Kesaniemi YA, Kinnula VL, & Savolainen MJ. (2003) The signal sequence polymorphism of the MnSOD gene is associated with the degree of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 168, 147–152.

Lean, J.M., Davies, J.T., Fuller, K., Jagger, C.J., Kirstein, B., Partington, G.A., & Chambers, T.J. (2006) A crucial role for thiol antioxidants in estrogen deficiency bone loss. *J. Clin. Invest.* 112, 915-923.

Lee, Y. H., Rho, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D., & Song, G. G. (2006). Meta-analysis of genome-wide linkage studies for bone mineral density. *Journal of Human Genetics*, 51(5), 480–486. doi. 10.1007/s10038-006-0390-9.

Lewiecki, E. M., Watts, B. N., McClung, M. R., Petak S. M., Bachrach L. K., Shepherd J. A., & Downs, R. W. (2004). Official positions of the international society for clinical densitometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 3651-3655. doi. 10.3803/jkes.2005.20.1.1

Li, H., Kantoff, P. W., Giovannucci, E., Leitzmann, M. F., Gaziano, J. M., Stampfer, M. J., & Ma, J. (2005) Manganese superoxide dismutase polymorphism, prediagnostic antioxidant status, and risk of clinical significant prostate cancer. *Cancer Research*. 65(6), 2498-504.

Maggio, D., Barabani, M., Pierandrei, M., Polidori, M. C., Catani, M., Mecocci, P., ..., Cherubini, A. (2003). Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: Results of a cross-sectional study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(4), 1523–1527. doi. 10.1210/jc.2002-021496.

Mannervik, B. (1987) The enzymes of glutathione metabolism: an overview. *Biochemical Society transaction*. 15(4):717-8.

Marotte, C., & Zeni, S. N. (2013). Especies reactivas de oxígeno y su efecto sobre la actividad de las células óseas. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 47(4), 661-674.

Martínez-Abundis, E., Sánchez-Rodríguez, M. A., & Hafidi-Bentlakder, E. M. (2005). Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioquímica*, 30(3), 82-89.

Melhus, H., Michaelsson, K., Holmberg, L., Wolk, A., and Ljunghall, S. (1999) Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *Journal of bone and mineral research*. 14, 129–135.

Mi-Ran, C., Jeong-Hwa, H., Hye-Jin, L., Yoo K, P. & Myung-Hee K. (2015) Purple grape juice supplementation in smokers and antioxidant status according to different types of GST polymorphisms, *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 56(1): 49–56. doi: [10.3164/jcbrn.14-1](https://doi.org/10.3164/jcbrn.14-1)

Mlakar, S. J., Osredkar, J., Prezelj, J., & Marc, J. (2010). The antioxidant enzyme GPX1 gene polymorphisms are associated with low BMD and increased bone turnover markers. *Disease Markers*, 29(2), 71–80. doi:10.3233/DMA-2010-0728.

Mlakar, S. J., Osredkar, J., Prezelj, J., & Marc, J. (2012). Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 19(3), 368–376. doi. 10.1097/gme.0b013e31822d5b10.

Mohamed, I, N., Borhanuddin, B., Shuid, A, N., & Fozzi, N, F, M. (2012) Vitamin E and Bone Structural Changes: An Evidence-Based Review, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012: 250-584. doi: [10.1155/2012/250584](https://doi.org/10.1155/2012/250584)

Molag, M. L., Vries, J. H. M., Ocké, M. C., Dagnelie, P. C., Van Den Brandt, P. A., Jansen, M. C. J. F., ... , Van't Veer, P. (2007) Design Characteristics of Food Frequency Questionnaires in Relation to Their Validity. *American Journal of Epidemiology*, 166 (12), 1468–1478

Muñoz-Torres, M., Varsavky, M., & Aviles-Pérez, M. D. (2010). Osteoporosis. Definición. Epidemiología. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2(3), S5–S7.

Murray R, K., Granner, D, K., Mayes, P, A., & Rodwell, V, W. (2001). *HARPER Bioquímica Ilustrada* (15ª ed.) México: McGraw Hill.

Ntais, C., Polycarpou, A., & Ioannidis, J. P. A. (2005). Association of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(1), 176–181.

O'Brien, K. O. (2013). Osteoporosis: Nutritional Factors. En *Encyclopedia of Human Nutrition*, 3, 418–424. doi. 10.1016/B978-0-12-375083-9.00221-X

Oveisi, M. R., Sadeghi, N., Jannat, B., Hajimahmoodi, M., Hadjibabaie, M., & Behfar, A. (2011). Evaluation of antioxidants in bone mineral density of iranian osteoporotic women. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 14(2), 158–166.

Panduru, N. M., Cimponeriu, D., Cruce, M., Ion, D. A., Mota, M., Serafinceanu, C.,..., Covic A.C. (2010). Association of +35A/C (intron3/exon3) polymorphism in SOD1-gene with diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51(1), 37–41.

Promislow, J, H., Goodman-Gruen, D., Slymen, D, J., & Barrett-Connor, E. (2002) Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study, *Journal of Bone And Mineral Research*, 17(8):1349-58.

Ragab, S. M., Badr, E. A., & Ibrahim, A. S. (2016). Evaluation of Glutathione-S-Transferase P1 Polymorphism and its Relation to Bone Mineral Density in Egyptian Children and Adolescents with Beta-Thalassemia Major. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 8(1), 1–10. doi: 10.4084/MJHID.2016.004. eCollection 2016.

Ralston, S. H., & Uitterlinden, A. G. (2010). Genetics of Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 31(5), 629–662, doi. 10.1210/er.2009-0044.

Rao, L. G. (2005). Will Tomatoes Prevent Osteoporosis? *Endocrinology Rounds*, 5(2),

Ravn-Haren, G., Olsen, A., Tjnneland, A., Dragsted, L. O., Nex, B. A., Wallin, H., ... Vogel, U. (2006). Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis*, 27(4), 820–825. doi. 10.1093/carcin/bgi267.

Rivas, A., Romero, A., Mariscal-Arcas, M., Monteagudo, C., López, G., Lorenzo, M. L., ... Olea-Serrano, F. (2012). Association between dietary antioxidant quality score (DAQs) and bone mineral density in Spanish women. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1886–93. doi. 10.3305/nh.2012.27.6.6039.

Rodriguez-Piñeiro, M. I. (2007). *Efecto de la diferencia electrolítica de la dieta sobre la homeostasis ácido-base y el metabolismo óseo en perros beagle*. (Tesis doctoral, Universidad de Santiago de Compostela: Facultad de Veterinaria de Lugo) Recuperado de: https://minerva.usc.es/xmlui/bitstream/handle/10347/2340/9788497508889_content.pdf;jsessionid=CFC1DA162F5E5C4618FE08566B4CF532?sequence=1

Romieu, I., Parra, S., Hernández, J. F., Madrigal, H., Willett, W., & Hernández, M. (1999). Questionnaire assessment of antioxidants and retinol intakes in Mexican women. *Archives of Medical Research*, 30(3), 224–239. doi. 10.1016/S0188-0128(99)00017-2.

Ross, M. H. & Pawlina, W. (2013). *Histología texto y atlas color con biología celular y molecular* (6ª ed.). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Rupérez, A. I., Gil, A., & Aguilera, C. M. (2014). Genetics of oxidative stress in obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(2), 3118–3144. doi. 10.3390/ijms15023118.

Sabet, E. E., Salehi, Z., Khodayari, S., Zarafshan, S. S., & Zahiri, Z. (2014). Polymorphisms of glutathione peroxidase 1 (GPX1 Pro198Leu) and catalase (CAT C-262T) in women with spontaneous abortion. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 60(5), 304–7. doi. 10.3109/19396368.2014.892651.

Sahni, S., Hannan, M. T., Gagnon, D., Blumberg, J., Cupples, A., Kiel, D. P., & Tucker K. L. (2008) High Vitamin C Intake Is Associated with Lower 4-Year Bone Loss in Elderly Men. *The journal of nutrition*. 138(10):1931-8.

Sahni, S., Mangano, K. M., McLean, R. R., Hannan, M. T., Kiel, D. P. (2015) Dietary approaches for bone health: lessons from the Framingham Osteoporosis Study. *Current osteoporosis reports*, 13(4): 245–255. doi:10.1007/s11914-015-0272-1.

Sánchez-Rodríguez, M. A., Ruiz-Ramos, M., Correa-Muñoz, E., & Mendoza-Núñez, V. M. (2007). Oxidative stress as a risk factor for osteoporosis in elderly Mexicans as characterized by antioxidant enzymes. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8, 124. doi. 10.1186/1471-2474-8-124.

Secretaría de Salud [SSA] (1988). *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*. Recuperado el 21 de Agosto de 2016 de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

Secretaría de Salud [SSA] (2013) *Diagnóstico y Tratamiento de Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas*. Recuperado el 01 de Octubre del 2017 de <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

Sepúlveda-Saavedra, J. (2012). *Texto atlas de histología: biología celular y tisular*. México: Editorial McGraw Hill.

Sharma, T., Islam, N., Ahmad, J., Akhtar, N., & Beg, M. (2015). Correlation between bone mineral density and oxidative stress in

postmenopausal women. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(4), 491-7. doi: 10.4103/2230-8210.159053.

Sigma Aldrich. (2011). Mitochondrial Stress and ROS. Recuperado el 18 de Febrero del 2016 de: <http://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biofiles/mitochondrial-stress-and-ros.html>

Sivoňová, M., Waczulíková, I., Dobrota, D., Matáková, T., Hatok, J., r Račay, P., & Kliment, J. (2009). Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1, T1, P1 and the risk of prostate cancer: a case-control study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 8, 28-32. doi. [10.1186/1756-9966-28-32](https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-32)

Sociedad Española de Reumatología [SER] (2010). *Manual de Enfermedades óseas* (2da ed.): Editorial Médica Panamericana

Soerensen, M., Christensen, K., Stevnsner, T., & Christiansen, L. (2009) The Mn-superoxide dismutase single nucleotide polymorphism rs4880 and the glutathione peroxidase 1 single nucleotide polymorphism rs1050450 are associated with aging and longevity in the oldest old. *Mechanisms of Ageing and Development* 130, 308–314.

Sohal, R. S., & Weindruch, R. (1996). Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, 273(5271), 59–63. doi. 10.1126/science.273.5271.59.

Srinivasan, S., Koenigstein, A., Joseph, J., Sun, L., Kalyanaraman, B., Zaidi, M. & Avadhani, N.G. (2010) Role of mitochondrial reactive oxygen species in osteoclast differentiation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1192, 245-252

Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Ando, F., Shimokata, H., & Yano, M. (2011) Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporosis International*, 22(1):143-52. doi: 10.1007/s00198-010-1239-9.

Sun, L., Peng, Y., Sharrow, A. C., Iqbal, J., Zhang, Z., Papachristou, D. J., ..., & Zaidi, M. (2006) FSH directly regulates bone mass. *Cell*, 125(2):247-60.

Sutton, A., Imbert, A., Igoudijil, A., Descatoire, V., Cazanave, S., ... , Degoul, Françoise. (2005) The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenetics and Genomics*. 15, 311–319.

Suverza-Fernández, A. (2010). El ABCD de la Evaluación del estado de Nutrición. 1a ed. México: McGraw-Hill, pp.240-245.

Tangney, C. C., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Morris, M. C. (2004). Reasonable estimates of serum vitamin e, vitamin c, and β -cryptoxanthin are obtained with a food frequency questionnaire in older black and white adults. *The Journal of Nutrition*, 134 (4), 927–934.

Tefik, T., Kucukgergin, C., Sanli, O., Oktar, T., Seckin, S., & Ozsoy, C. (2013) Manganese superoxide dismutase Ile58Thr, catalase C-262T and myeloperoxidase G-463A gene polymorphisms in patients with prostate cancer: relation to advanced and metastatic disease. *BJU International*, 112, doi:10.1111/bju.12176.

Tortora G., J., & Derrickson, B. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología* (13^a ed.). México: Editorial Médica Panamericana

Velázquez-Cruz, R., Jiménez-Ortega, R. F., Parra-Torres, A. Y., Castillejos-López, M., Patiño, N., Quiterio, M., ..., Salmerón, J. (2014) Analysis of association of MEF2C, SOST and JAG1 genes with bone mineral density in Mexican-Mestizo postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15,400.

Wang, C. D., Sun, Y., Chen, N., Huang, L., Huang, J. W., Zhu, M., ... , & Ji, Y. L. (2016) The Role of Catalase C262T Gene Polymorphism in the Susceptibility and Survival of Cancers .*Scientific Reports*. DOI: 10.1038/srep26973

Wang, M. C., Villa, M. L., Marcus, R., & Kelsey J. L. (1997) Associations of Vitamin C, Calcium and Protein with Bone Mass in Postmenopausal Mexican American Women. *Osteoporosis International*, 7:533-538.

Willet, W. C., Sampson, L., Stampfer, M. J., Rosner, B., Bain, C., Witschi, J., ... Speizer, F. E. (1985) Reproducibility and validity of a semiquantitative Food frequency questionnaire. *American Journal of Epidemiology*. 122(1), 51-65.

Wolf, R. L., Cauley, J. A., Pettinger, M., Jackson, R., Lacroix, A., Leboff, M., ... , & Wactawski-Wende, J. (2005) Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82:581– 8

Yuzhalin, A. E., & Kutikhin, A. G. (2012). Inherited variations in the SOD and GPX gene families and cancer risk. *Free Radical Research*, 46(5), 581–99. doi. 10.3109/10715762.2012.658515.

Zárate, A., Basurto, L., & Saucedo, R. (2010). El tejido óseo se incorpora a la constelación hormonal, *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 48(1), 1–5.

Zhang, J., Munger, R. G., West, N. A., Cutler, D. R., Wengreen, H. J. & Corcoran, C. D. (2005) Antioxidant Intake and Risk of Osteoporotic Hip Fracture in Utah: An Effect Modified by Smoking Status, *American Journal of Epidemiology*, 163 (1), 9–17. doi: 10.1093/aje/kwj005

Zhang, J., Munger, R. G., West, N. A., Cutler, D. R., Wengreen, H. J., & Corcoran, C. D. (2005) Antioxidant Intake and Risk of Osteoporotic Hip Fracture in Utah: An Effect Modified by Smoking Status. *American Journal of Epidemiology*, 163 (1), 9-17.

11. ANEXOS

ANEXO A. Carta de Consentimiento Informado

Monterrey, Nuevo León a _____ de _____ del año _____

Por medio de la presente Yo: _____ autorizo mi participación en el proyecto de investigación titulado “Asociación del polimorfismo 844ins68 del gen Cistationina β -sintasa (*CBS*) y de los polimorfismos A1298C y C677T del gen Metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas”. El objetivo de este estudio es identificar la asociación del polimorfismo 844ins68 del gen Cistationina β -sintasa (*CBS*) y de los polimorfismos A1298C y C677T del gen Metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

- Completar la ficha de datos personales, así como un cuestionario de frecuencia alimentaria.
- Permitir la extracción de una muestra de 10ml de sangre.
- Evaluación de la densidad mineral ósea por medio la absorciometría de **rayos X** de doble energía (DEXA).

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

- Por la toma de muestra de sangre: malestar, dolor y formación de hematoma en el sitio del piquete de la vena.
- Por la evaluación de composición corporal, al ser un método simple, rápido y no invasivo no requiere preparación especial y se considera que no tiene efectos secundarios y sus riesgos son considerados mínimos.

Con lo anterior se generará información para este y estudios posteriores. Entiendo que conservo el derecho de retirarme o retirar mi muestra biológica en cualquier momento que lo considere conveniente. El investigador principal, Lic. Nut. Angélica Deniss Escamilla Méndez

con cédula profesional 8543624 (celular 8117424780) ha confirmado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir la anterior, el investigador utilizará para la creación de la base de datos, número de folio (NO empleará mi nombre) para identificarme y de esa forma conservar mi anonimato.

Nombre y firma de la participante

Nombre y firma del investigador responsable

Testigo 1

Testigo 2

ANEXO B. Cuestionario de frecuencia alimentaria semi-cuantitativa

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA SEMI-CUANTITATIVA	
Nombre: _____	
Folio: _____ Fecha: ___/___/___ Hora: _____	
<p>Productos lácteos</p> <p>Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos lácteos?</p> <p>1. Leche entera</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>2. Una rebanada de queso fresco</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>3. Una rebanada de queso asadero</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>4. Una rebanada de queso mozzarella</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>5. Una cuchara de queso crema</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>6. Una cuchara de crema ácida</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>7. Una taza de yogur</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>8. Una cuchara de mantequilla</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>

<p>9. Una cuchara de margarina</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>10. Una cuchara de nieve</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>13. Un vaso de jugo de naranja</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>14. Una rebanada de melón</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>Frutas Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió las siguientes frutas?</p> <p>11. Un plátano</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>12. Una naranja</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>15. Una manzana</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>16. Una rebanada de sandía</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>

<p>17. Una rebanada de piña</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>22. 10 fresas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>18. Una rebanada de papaya</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>23. Un durazno o nectarina</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>19. Una rebanada de pera</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>24. ½ taza de uvas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>20. Un mango</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>25. Un higo</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>21. Una mandarina</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>26. 9 ciruelas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>

<p>27. Una rebanada de mamey</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>28. Un zapote</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>31. Una rebanada de jamón</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>32. Un plato de carne</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>Huevo y carnes Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió...?</p> <p>29. Un huevo de galina</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>33. Un plato de cerdo (incluye carnitas)</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>30. Una pieza de pollo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>34. Un plato de atún</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>35. Una pieza de costilla de cerdo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>

<p>36. Una salchicha para hotdog</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>41. Un plato de sardinas</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>37. Una rebanada de tocino</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>42. Un plato de cordero</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>38. Una rebanada de hígado de res</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>Vegetales Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos vegetales?</p>
<p>39. Una salchicha</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>43. Un tomate cocido</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>40. Un plato de pescado fresco</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>44. Un tomate crudo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>

<p>45. Un plato de frijoles cocidos</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>50. ½ taza de nopales</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>46. Una papa</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>51. ½ taza de espinacas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>47. ½ taza de zanahorias</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>52. ½ de calabacita</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>48. Una hoja de lechuga</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>53. ½ aguacate</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>49. ¾ de elote</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>54. ½ taza de flor de calabaza</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>

<p>55. ½ taza de coliflor</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>59. Una cucharita de chile picante o salsa</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>56. ½ taza de ejotes</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>60. Una cucharita de pimienta verde picante o salsa</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>57. ½ taza de chícharos</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>61. Una cucharita de chile seco</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>58. Un plato de habas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>Panes, pasta y cereales</p> <p>Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos?</p>
	<p>62. Una tortilla de maíz</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>

<p>63. Una rebanada de pan blanco</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>68. Un plato de cereal</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>
<p>64. Una pieza de pan de bolillo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>	<p>69. Una rebanada de pastel</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>
<p>65. Una pieza de pastelería</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>	<p>70. Una cucharadita de mermelada</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>
<p>66. Un plato de arroz cocido</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>	<p>71. Una cucharadita de cocoa en polvo o chocolate en barra</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>
<p>67. Un plato de pasta</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>	<p>72. Una bolsa chica de papitas</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones</p>

<p>Bebidas</p> <p>Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos?</p> <p>73. Una lata de soda</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>74. Una taza de café regular</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>75. Una taza de café instantáneo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>76. Una taza de atole</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>77. ¿Consumes bebidas alcohólicas? Especifique cuales: _____</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>78. Por favor enliste cualquier otro alimento que no esté en este cuestionario y que haya comido al menos una vez por semana durante el año pasado.</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>79. ¿Cuántas cucharaditas de azúcar le añade a los alimentos, durante el día (incluya café, atole, malteadas, etc) ?.</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>80. ¿Qué tipo de aceite utiliza? (X)</p> <p>Maíz _____ Girasol _____ Soya _____ Cártamo _____ Mantequilla _____ Margarina _____ Manteca _____ Otro _____</p>
---	---

<p>81. ¿Usualmente consume la piel del pollo? SI _____ NO _____</p> <p>82. ¿Usualmente consume la grasa que se encuentra en la carne de puerco, res, etc? SI _____ NO _____</p> <p>83. ¿Cuál es el cereal que consume frecuentemente? _____</p>	<p>84. ¿Consume suplementos? SI, antes _____ ¿Cuándo? _____ SI, actualmente _____ ¿Desde cuándo? _____ NO _____</p> <p>85. ¿Qué suplementos vitamínicos utiliza? _____ _____ _____</p> <p>86. ¿Sus hábitos alimenticios han cambiado en el último año? SI _____ ¿Por qué? _____ _____ NO _____</p>
<p style="text-align: center;">Hora de término _____</p>	

RESUMEN CURRICULAR

Lic. Nut. Celeste Alejandrina Alcaraz Reza

Candidata para el Grado de Maestra en Ciencias en Nutrición

Tesis: EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs4880 DEL GEN *SOD2*, rs2978663 DEL GEN *GSR* Y rs1001179 DEL GEN *CAT* CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Campo de estudio: Nutrigenética

Datos personales:

Lugar de nacimiento: Monterrey, Nuevo León, México.

Fecha de nacimiento: 09 de Agosto de 1993

Estado civil: Soltera

Nombre del padre: Luis Felipe Alcaraz Santos

Nombre de la madre: Celeste Reza Garcia

Formación académica: Licenciatura en Nutrición, egresada de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León, 2010-2015.

Experiencia profesional: Asesoría y evaluación nutricional en consulta privada del 2015 a la fecha.

Participación en congresos: 7

Reconocimientos: Tercer lugar como expositor de trabajos libres en la categoría de Nutrición Clínica en el VII Congreso de Nutriología FaSPyN con el cartel: "Variante alélica Pro12Ala del gen *PPARG* y su asociación con la DMO en mujeres postmenopáusicas".



Otorga el presente
RECONOCIMIENTO

a:

**C.A. ALCARAZ REZA, M. VILLARREAL GARCÍA, A.D. ESCAMILLA MÉNDEZ, R.
VELÁZQUEZ CRUZ, E. RAMÍREZ LÓPEZ, Z. JIMÉNEZ SALAS**

por obtener el 3º Lugar como expositor de trabajos libres en la categoría de
Nutrición Clínica con el cartel:

**Varlante alélica Pro12A1a del gen PPARG y su asociación con la DMO en mujeres
postmenopáusicas**

en el

VII Congreso de Nutriología FaSPyN

llevado a cabo por la Facultad de Salud Pública y Nutrición de
la Universidad Autónoma de Nuevo León los
días 6 y 7 de octubre de 2016.

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León a 7 de octubre de 2016


MSP. HILDA IRENE NOVELO HUERTA
Directora de la Facultad de Salud
Pública y Nutrición, Universidad
Autónoma de Nuevo León.


MTRO. RAFAEL DÍAZ GARCÍA
Presidente de la Asociación Mexicana de
Miembros de Facultades y Escuelas
de Nutrición. A.C.

XLI
Congreso
Nacional
de

Genética Humana

León, Guanajuato 9 - 12 Noviembre 2016



ASOCIACIÓN MEXICANA
DE GENÉTICA HUMANA, A.C.

La Asociación Mexicana de Genética Humana

Otorga la presente constancia a:

Alcaraz Reza Celeste Alejandrina, Escamilla Méndez Angélica,
Velázquez Cruz Rafael, Jiménez Ortega Frank R, Campos
Góngora Eduardo, Ramírez López Erik, Jiménez Salas Zacarias

Por la presentación del trabajo libre en modalidad Cartel:

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO Pro12A1a DEL GEN
PPARG CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS**

León, Guanajuato, noviembre 10 de 2016

DRA. DORIS DEL C. PINTO ESCALANTE
Presidente AMGH

DR. RODRIGO RUBI CASTELLANOS
Secretario AMGH

Ciudad de México, a 27 de Junio de 2016

Dr. Esteban Gilberto Ramos Peña
Subdirector de Investigación, Innovación y Posgrado
Facultad de Salud Pública y Nutrición
Universidad Autónoma de Nuevo León
Monterrey, México

Estimado Dr. Ramos:

Como investigador de Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), a través de este medio le hago saber la aceptación oficial para la realización de una estancia de investigación de la estudiante Celeste Alejandrina Alcaraz Reza quien cursa la Maestría en Ciencias en Nutrición, de la UANL, con el número de matrícula 1474988.

Dicha estancia se realizará del 27 de junio del presente año y durante ella la estudiante realizara diversas actividades académicas acordes con su línea de investigación bajo un plan elaborado para este fin, que permitirá el enriquecimiento de su trabajo de tesis.

Confiamos que a través de este tipo de actividades sea el inicio de proyectos de colaboración entre su universidad y el INMEGEN.

ATENTAMENTE

Dr. Rafael Velázquez Cruz
Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo
Instituto Nacional de Medicina Genómica

C.c.p.- Dr. en C. Zacarias Jiménez Salas. Responsable del Lab. De Genética y Biología Molecular.
Fac. de Salud Pública y Nutrición

XXXII CONGRESO NACIONAL DE NUTRICIÓN AMMFEN

"Innovación en Nutrición:
Cambio de Conducta y Calidad de Vida"

4, 5, 6, 7 de abril 2017
Puerto Vallarta



La Asociación Mexicana de Miembros
de Facultades y Escuelas de Nutrición, A.C.

Otorga la presente

Constancia

a: CELESTE ALEJANDRINA ALCARAZ REZA

Por su valiosa participación en el congreso
"Innovación en nutrición cambio de conducta y calidad de vida"
Realizado en Puerto Vallarta, Jalisco México.
del 4 al 7 de abril 2017

Por la formación y desarrollo del nutriólogo

Mtra. Rafael Díaz García
Presidente de la AMMFEN

Mtra. En Cs. Berenice Sánchez Caballero
Coordinadora General del Comité
Organizador, Universidad de Guadalajara

CONGRESISTA

AMMFEN405



LA SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA

Otorga la presente constancia a:

Celeste Alcaraz Reza

Por su participación en el LVI Congreso Internacional celebrado en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León del 29 de noviembre al 3 de diciembre de 2016

Con el TRABAJO LIBRE:

Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR γ y su relación con la composición corporal en mujeres postmenopáusicas

La Sociedad lo felicita e invita a seguir con sus trabajos en el futuro

Dr. Moisés Mercado Atri
Secretario

Dr. Miguel Agustín Fernández del Castillo
Presidente

Dr. Alejandro Romero Zazueta
Tesorero



Folio de participación: 8172



1ST INTERNATIONAL SYMPOSIUM
MEXICO IN THE
BIOMEDICAL
RESEARCH
Working towards a
healthier Mexico

The organizing committee grants the present certificate to: *Celeste A. Alcaraz Reza*

for her active participation with a poster presentation
*Association of polymorphisms in genes that code for antioxidant enzymes
with body composition in postmenopausal women*
in this **symposium** which was held on April the 27th and 28th, 2017 at the
Mexican Embassy in Berlin, Germany.

Dr. Ana Luisa Piña Hernández

RED GLOBALMX
CAPITULO ALEMANIA

Dr. Héctor A. Cabrera Fuentes

RED GLOBALMX
CAPITULO SINGAPUR

Stephanie Proskauer Peña, MD

RED GLOBAL MX
REPUBLICA GRIECA

Dante V. Ortiz-Figueroa, MD. MSc.

CAPITULO
RED DE TALENTOS
FRANCIA

SRE

SECRETARÍA DE
RELACIONES EXTERIORES



INSTITUTO DE LOS
MEXICANOS EN
EL EXTERIOR



RED GLOBALMX
MEXICANOS CALIFICADOS



INNOVATION MATCH MX 2016-2017
2^o Foro Internacional de
Talento Mexicano

"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

DR. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
P R E S E N T E.

Ciudad de México a 16 de diciembre de 2016
Oficio No: INMG-DED-SFA-237-2016
Asunto: Constancia de término de estancia temporal

Por este medio hago constar que la alumna **Celeste Alejandrina Alcaraz Reza** efectuó una estancia temporal de investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, ubicado en Periférico Sur No. 4809 Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, Del. Tlalpan, en México, Distrito Federal.

La alumna colaboró en el Consorcio de Oncogenómica y Enfermedades Óseas, bajo la tutoría directa del Dr. Rafael Velázquez Cruz, Investigador en Ciencias Médicas del Instituto.

El periodo de la estancia de investigación fue del 28 de noviembre al 16 de diciembre de 2016.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, le envío un cordial saludo.

Atentamente

Lic. Ana Laura Escobedo Ramos
Subdirectora de Formación Académica



C.c.p. Dr. José Humberto Nicolini Sánchez – Subdirector de Investigación Básica del INMEGEN. Presente.
Dr. Rafael Velázquez Cruz – Investigador en Ciencias Médicas del INMEGEN y Tutor de la alumna. Presente.
Expediente del alumno,
Mutatis.

La Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
a través de la Subdirección de Investigación otorga
la presente

CONSTANCIA

a:

Lic. Celeste Alejandrina Alcaraz Reza, Dr.C. Erik Ramirez López, Dr.C. Rafael Velázquez Cruz,
Lic. Esther Eloisa Ramirez Villarreal, MC Angélica Deniss Escamilla Méndez,
Dr.C. Eduardo Campos Góngora, Dr.C. Zacarias Jiménez Salas

por la presentación en CARTEL del trabajo titulado:

**"VARIANTES ALÉLICAS DE LOS POLIMORFISMOS RS4880 DEL GEN SOD2, RS2978663 DEL GEN GSR Y RS1001179 DEL GEN CAT EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS"**

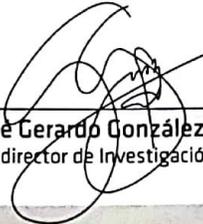


XXIX CONGRESO NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**"Translational Medicine,
From Bench to Bedside"**

Llevado a cabo del 4 al 7 de Octubre de 2017
en Monterrey, N.L. México
"Alere Flammam Veritatis"


Dr. med. Edelmiro Pérez Rodríguez
Director


Dr. med. José Gerardo González González
Subdirector de Investigación


Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas
Secretario de Fomento a la Investigación


Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinadora XXIX Congreso Nacional
de Investigación en Medicina

La Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León

Otorga el presente reconocimiento

A:

Dr. Zacarías Jiménez Salas MCN. Celeste Alejandrina Alcaraz Reza
MCN. Esther Eloisa Ramirez Villarreal Dr. Erik Ramírez López

Por haber obtenido el **PRIMER** lugar en la
Categoría VI. Enfermedades Nutricionales y Odontológicas
CONCURSO ESTATAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2017

Título de la Investigación:

“El consumo de antioxidantes modifica la asociación de los polimorfismos rs4880 del gen SOD2, rs2978663 del gen GSR Y rs1001179 del gen CAT y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas”



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
SECRETARIO DE SALUD
DEL ESTADO DE NUEVO LEÓN

Monterrey, Nuevo León Octubre 2017