



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Ciencias de la Nutrición Humana

**“Relación del polimorfismo C677T y A1298C del gen MTHFR,
homocisteína y vitaminas B2, B6, B12 y Folato con la presión
arterial en adultos jóvenes mexicanos”**

Tesis Individual

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestría en Ciencias de la Nutrición Humana

PRESENTA:

LN. Ana María Vega García

Expediente:

136575

DIRIGIDO POR:

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola

Querétaro, Qro; Diciembre 2017



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Ciencias de la Nutrición Humana

“Relación del polimorfismo C677T y A1298C del gen MTHFR, homocisteína y vitaminas B2, B6, B12 y Folato con la presión arterial en adultos jóvenes mexicanos”

Tesis Individual

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestría en Ciencias de la Nutrición Humana

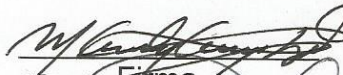
Presenta:

L.N. Ana María Vega García

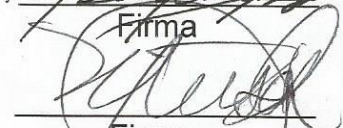
Dirigido por:

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola
Presidente


Firma

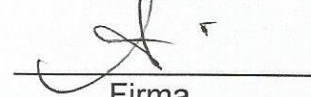
Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Secretario


Firma

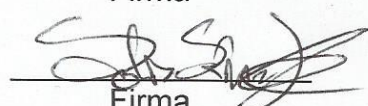
MNH. Karla Lucero Flores Viveros
Vocal

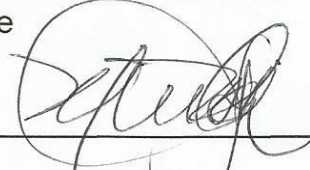

Firma

Dra. María del Carmen Mejía Vázquez
Suplente


Firma

Dr. Juan Carlos Solís Sáinz
Suplente


Firma



Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Director de la Facultad de Ciencias Naturales



Dra. en C. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Director de Investigación y Posgrado

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial esencial (HTA) es una enfermedad multifactorial en la que participan factores ambientales, genéticos e intrínsecos como raza y género en su desarrollo. Se sabe que el componente genético y variantes comunes tipo SNP desempeñan un papel determinante en el desarrollo de estas patologías multifactoriales. **Objetivo:** Relacionar los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR, homocisteína y vitaminas B2, B6, B12 y folato con la presión arterial de adultos jóvenes mexicanos. **Metodología:** Se utilizó una muestra de 1427 alumnos de la Universidad Autónoma de Querétaro, a los cuales se les recolectaron datos antropométricos, clínicos y de dieta, se les realizaron análisis bioquímicos los cuales incluyeron química de 6 elementos, determinación de óxido nítrico, homocisteína y se realizó una extracción de DNA para su posterior genotipado. **Resultados:** De acuerdo al diagnóstico de presión arterial se encontró que el 50.4% de todos los jóvenes evaluados tuvieron presiones arteriales dentro del rango normal. La prevalencia de todos los jóvenes con presión arterial alta (4.7%) fue muy baja y ligeramente mayor en los hombres. Por otro lado, la presión arterial alterada afectó al 37.9% de todos los jóvenes, con una prevalencia mayor en mujeres (38.8%). **Conclusiones:** Aunque la mayor parte de los participantes presentaron rangos de presión arterial normal, se pudo observar que el 37.9% ya presenta una alteración, si se analizan aquellos casos en los que el consumo está por debajo del requerimiento en el caso de vitaminas B12 y B2, se puede observar que más del 20% presenta alteraciones en la presión y en el caso de Folatos y B6 la prevalencia de esta afección aumenta por encima del 40%. La parte genética podría explicar las alteraciones de presión arterial y deficiencia de vitaminas del complejo B por lo que es necesario este tipo de análisis.

Palabras clave: SNP, C677T, A1298C, Vitaminas del complejo B, Adultos jóvenes, Presión arterial

SUMMARY

Introduction: Essential arterial hypertension (HBP) is a multifactorial disease involving environmental, genetic and intrinsic factors such as race and gender in its development. It is known that the genetic component and the common SNP type alternatives play a determining role in the development of these multifactorial pathologies. **Objective:** To relate the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene, homocysteine and vitamins B2, B6, B12 and folate with the blood pressure of young Mexican adults. **Methodology:** 1427 students from the Autonomous University of Querétaro were used, chemical analysis, clinical analysis and data analysis, biological analysis, analysis and chemical detection tests were used. an extraction of DNA was made for its subsequent genotyping. **Results:** We reached 50.4% of all young people evaluated with arterial pressures within the normal range. The prevalence of all young people with high blood pressure (4.7%) was very low and slightly higher in men. On the other hand, blood pressure was modified in 37.9% of all young people, with a higher prevalence in women (38.8%). **Conclusions:** Although most of the participants presented normal blood pressure ranges, it was observed that 37.9% already had an alteration, if it was analyzed that cases in which the consumption is below the requirement in the case of vitamins B12 and B2, it can be seen that more than 20% have alterations in pressure and in the case of Folate and B6 the prevalence of this condition increases above 40%. The genetic part could explain the alterations in blood pressure and vitamin B complex deficiency, which is why this type of analysis is necessary.

Keywords: SNP, C677T, A1298C, B-complex vitamins, Young adults, Blood pressure

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Querétaro mi alma mater, por permitirme estar en casa, crecer y formar parte de ella.

A la Dra. Aracely Anaya, mi madrina, por enseñarme a ser una persona profesional y también que “¡Si se puede!”, por guiarme y apoyarme durante todo este tiempo, por darme la oportunidad de trabajar en el laboratorio y siempre creer y confiar en mí. Gracias.

A todos aquellos que de manera directa o indirecta colaboraron con este trabajo, ya que sin los cuales no hubiese sido posible esta tesis.

En cuanto a las instituciones, quiero reiterar mi gratitud al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) por todo el apoyo que me brindó a lo largo del programa. Sin la beca de esta institución no hubiera sido posible llevar a cabo este bonito sueño profesional.

INDICE

	Página
Resumen	I
Summary	II
Agradecimientos	III
ÍNDICE	IV
Índice de Figuras	VI
Índice de Tablas	VII
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LITERATURA	2
2.1 Hipertensión Arterial	2
2.2 Polimorfismos de Nucleótido Simple	3
2.3 Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)	5
2.4 Homocisteína	7
2.5 Homocisteína y Óxido nítrico	8
2.6 Hiperhomocisteinemia	9
2.7 Polimorfismo de la MTHFR	10
III. JUSTIFICACIÓN	11
IV. HIPOTESIS	12
V. OBJETIVOS	13
5.1. OBJETIVO GENERAL	13
5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	13
VI. METODOLOGIA	13
6.1. TIPO DE ESTUDIO	13
6.2. PARTICIPANTES	13
6.3. RECLUTAMIENTO	14
6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
6.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSION	14
6.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	14

6.4 LOGISTICA	15
6.5 RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN	15
6.6 ANALISIS DE LABORATORIO	18
6.7 ANALISIS ESTADISTICO	20
VII. RESULTADOS Y DISCUSIONES	21
VIII. CONCLUSIONES	29
IX. BIBLIOGRAFIA	30

INDICE DE FIGURAS

FIGURA		Página
Fig. 1.	Polimorfismos de Nucleótido Simple	3
Fig. 2.	Genética Mendeliana	5
Fig. 3.	Metabolismo intracelular de la homocisteína.	6
Fig. 4.	Estructura de la homocisteína	7
Fig. 5.	Interacción de homocisteína y óxido nítrico	8
Fig. 6.	Porcentaje de personas según su diagnóstico de presión sistólica y diastólica	23
Fig. 7.	Prevalencias según el diagnóstico de presión arterial por grupo	23
Fig. 8.	Prevalencias de adecuación dietaria del requerimiento estimado promedio (EAR) de vitaminas del complejo B	24
Fig. 9.	Porcentaje de personas con bajo EAR de vitaminas y su diagnóstico de presión arterial	24
Fig. 10.	Comparación de análisis bioquímicos de acuerdo al diagnóstico de Presión Arterial	26
Fig. 11.	Comparación de acuerdo al diagnóstico de Índice de Masa Corporal y prevalencias del diagnóstico de Presión Arterial	27
Fig. 12.	Concentración de óxido nítrico de acuerdo al diagnóstico de presión arterial	28
Fig. 13.	Concentración de óxido nítrico de acuerdo al diagnóstico de presión arterial sistólica y diastólica	28
Fig. 14.	Concentración de óxido nítrico de acuerdo al diagnóstico de índice de masa corporal	29

INDICE DE TABLAS

TABLA		Página
Tabla 1.	Clasificación internacional para adultos de acuerdo a IMC	15
Tabla 2.	Clasificación para adultos de acuerdo a ICC	16
Tabla 3.	Interpretación del porcentaje de grasa en hombres	17
Tabla 4.	Interpretación del porcentaje de grasa en mujeres	17
Tabla 5.	Valores de referencia de EAR de acuerdo al OIM	18
Tabla 6.	Rangos de normalidad para análisis de Química Sanguínea	19
Tabla 7.	Características generales, antropométricas, dietarias y bioquímicas de la población	22
Tabla 8.	Características generales, antropométricas, dietarias y bioquímicas de la población de acuerdo al diagnóstico de presión arterial	25
Tabla 9.	Correlaciones de PA sistólica y diastólica con resultados de análisis bioquímicos	27

I. INTRODUCCIÓN

La regulación de la presión arterial (PA) es un proceso fisiológico complejo, en el que intervienen factores genéticos, epigenéticos y ambientales. La hipertensión arterial (HTA), definida como la elevación constante de la presión arterial, refleja un cambio importante en el delicado equilibrio que mantienen los diversos factores mencionados. En la enorme mayoría de los casos (95%), la HTA no depende de una causa única, sino que es de origen poligénico y multifactorial. Solo 5% de los casos de HTA tiene como causa la mutación de un gen único, que se transmite en la familia siguiendo un modelo mendeliano. Debido a su origen poligénico y multifactorial, la PA constituye una característica fenotípica cuantitativa que se distribuye en la población siguiendo la curva de Gauss, y el límite entre la normotensión y la hipertensión se establece arbitrariamente a partir de criterios que pueden variar a lo largo del tiempo.

Dada la íntima relación clínica de HTA primaria con otras patologías (como diabetes, aterosclerosis e hiperlipidemia, todas ellas componentes del síndrome metabólico), es de llamar la atención que los mismos genes que intervienen en estos fenotipos estén también implicados en HTA.

Hasta el momento se ha identificado unos 150 loci (lugares) cromosómicos que alojan genes directa o indirectamente relacionados con HTA. Estos genes codifican proteínas que influyen en cualquiera de los factores fisiopatológicos determinantes de HTA: contractibilidad miocárdica, volemia y resistencia vascular.

Ciertas variantes (polimorfismos) de estos genes se encuentran con mayor frecuencia en la población hipertensa que en la normotensa; por eso, son considerados alelos de riesgo.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial esencial (HTA) es una enfermedad multifactorial en la que participan factores ambientales, genéticos e intrínsecos como raza y género en su desarrollo (Luft, 2002). La HTA se define como una elevación de la presión sistólica igual o mayor a 140 mmHg, así como una elevación de la presión arterial diastólica igual o mayor de 90 mmHg. De hecho, un incremento incluso dentro del rango normal de la presión sistólica y diastólica tiene impacto continuo sobre enfermedades cardiovasculares (Lewington, 2002).

En 2010, la Organización Mundial de la Salud estimó que la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares fue de aproximadamente 17.5 millones a nivel mundial (OMS, 2013).

En la Encuesta Nacional de Salud 2016 del Instituto Nacional de Salud Pública de México, se documentó la estimación de 17 millones de hipertensos en población adulta, cifra con la que se alcanza la prevalencia de 25.5%, que ubica a la HTA como una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país (Barquera, et al., 2016).

Así, la HTA es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infarto agudo al miocardio, falla cardiaca, arritmia ventricular, nefropatías, ceguera, entre otros serios problemas de salud. Aunque la HTA es una de las enfermedades más comunes a nivel mundial, poco se ha logrado saber sobre cuál o cuáles son los mecanismos moleculares y genéticos involucrados en su desarrollo. Sin embargo, en las recientes décadas se ha observado que el estilo de vida, sobrepeso, obesidad e inactividad física, en conjunto con otros factores como la ingesta elevada de sal en la dieta, adicción al alcohol, el género, entre otros que contribuyen drásticamente en el aumento de su prevalencia (Allyn, et al., 1999).

No obstante, la HTA involucra otros eventos muy importantes en su fisiopatogenia, como la disfunción endotelial, el proceso inflamatorio y los factores genéticos.

Se ha estimado que el componente genético es muy importante para su desarrollo, de hecho varios estudios de heredabilidad muestran que entre 30% a 60% depende del componente genético para que se desarrolle HTA (Rafiq, 2010). Recientemente, con el uso de la tecnología de análisis de variantes genéticas del genoma completo, se han identificado diferentes polimorfismos que confieren susceptibilidad a desarrollar HTA.

2.2 Polimorfismos de Nucleótido Simple

Un polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polymorphism), es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina, timina, citosina o guanina) de una secuencia del genoma. Sin embargo, algunos autores consideran que cambios de unos pocos nucleótidos, como también pequeñas inserciones y deleciones pueden ser consideradas como SNP, siendo entonces más adecuado el término Polimorfismo de nucleótido simple (Muse & Gibson, 2004). Una de estas variaciones debe darse al menos en un 1% de la población para ser considerada como un SNP. Si no se llega al 1% no se considera SNP y sí una mutación puntual.

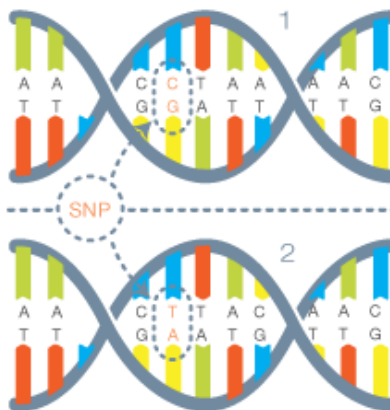


Fig. 1. Polimorfismos de Nucleótido Simple

Los SNP constituyen hasta el 90% de todas las variaciones genómicas humanas, y aparecen cada 1,300 bases en promedio, a lo largo del genoma humano. Dos tercios de los SNP corresponden a la sustitución de una citosina por una timina. Estas variaciones en la secuencia del ADN pueden afectar a la respuesta de los individuos a enfermedades, bacterias, virus, productos químicos, fármacos, etc.

Las enfermedades comunes como la Hipertensión Arterial (HTA), síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, asma y las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, entre otras, tienen un origen multifactorial, es decir, que para que se desarrollen se requiere de la participación e interacción de múltiples genes de baja penetrancia y factores ambientales encontrados en cada población (Cordovado, et al., 2012). Estas patologías complejas no tienen un patrón de herencia definido como sí lo tienen las enfermedades mendelianas (Altshuler, et al., 2000) (fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemofilia A, fenilcetonuria, cáncer de mama, anemia falciforme, etc.). A pesar de esto, se sabe que el componente genético y variantes comunes tipo SNP desempeñan un papel determinante en el desarrollo de estas patologías multifactoriales (Kimchi-Sarfaty, et al., 2007).

El primer borrador de la secuencia del genoma humano publicado por dos grupos independientes en 2001, no solo puso de manifiesto la secuencia de pares de bases que componen al ADN, la cartografía y un número reducido de genes, sino que también reportó una gran cantidad de variantes genéticas comunes. Por un lado, el consorcio público reportó 1.4 millones, mientras que el privado un poco más de 2 millones de variantes tipo SNP (Tahira, et al., 2009).

Un hallazgo sorprendente fue encontrar una gran similitud entre dos genomas humanos; cualquiera de estos comparten un 99.9% de identidad en su secuencia, mientras que el resto constituye la variabilidad genética y fenotípica entre individuos. La variabilidad genética se ha relacionado principalmente con los SNP, y estos con la susceptibilidad a padecer diversas enfermedades comunes (Ziller, 2013).

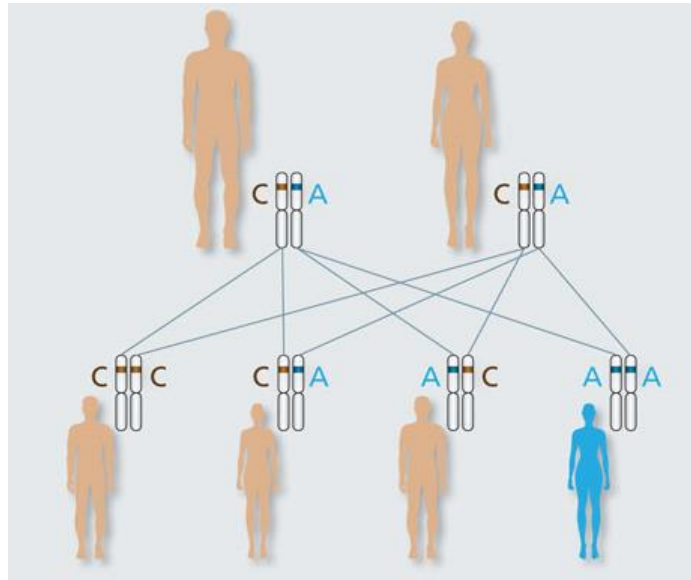


Fig. 2. Genética Mendeliana

Así, estos polimorfismos representan a los marcadores genéticos más ampliamente distribuidos en el genoma humano. Actualmente se han descrito más de 10 millones de SNP, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos, alcanzando una distribución de aproximadamente un SNP por cada 100-300 nucleótidos (Prodi, et al., 2004).

La base de datos de SNP constantemente se actualiza con nuevos genomas secuenciados. Dicha base de datos muestra el número de SNP ubicados en el genoma humano, el cambio de alelo de cada polimorfismo, su distribución alélica y genotípica en las diferentes poblaciones (caucásica, africana, asiática, mexicana, entre otras), así como también la ubicación de estos SNP dentro y fuera de la estructura de los genes (Wolpin & Rizzato, 2014). Algunos SNP desempeñan un papel biológico importante en el desarrollo de enfermedades comunes debido a que constituyen SNP funcionales, los cuales pueden afectar al gen, al ARNm de genes que sintetizan proteínas y a las mismas proteínas.

2.3 Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

La 5,10-MTHFR es una enzima que interviene en el metabolismo de la homocisteína, aminoácido sulfurado producto intermedio del metabolismo de la

metionina, que a su vez procede de las proteínas de la dieta. La homocisteína se metaboliza por dos vías posibles: remetilación o transulfuración (González-Porras, 2010).

1. Remetilación: la homocisteína se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes. Una de ellas es catalizada por la metionina sintetasa, que requiere al 5-metiltetrahidrofolato como donante de grupos metilo y la vitamina B12 como cofactor. Así, el 5-metiltetrahidrofolato es convertido en tetrahidrofolato por la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, entrando en el ciclo de los folatos para formar de nuevo 5-metiltetrahidrofolato.
2. Transulfuración: si hay un exceso de metionina o se precisa sintetizar cisteína, la homocisteína entra en la vía de la transulfuración uniéndose a un residuo de serina para formar cistationina catalizado por la cistationina- β -sintetasa que requiere vitamina B6 como cofactor (Fig. 3). La cistationina es hidrolizada posteriormente a cisteína, que se puede incorporar al glutatión o bien sufrir nuevas reacciones metabólicas hasta que el sulfato se excreta por la orina (González-Porras, 2010).

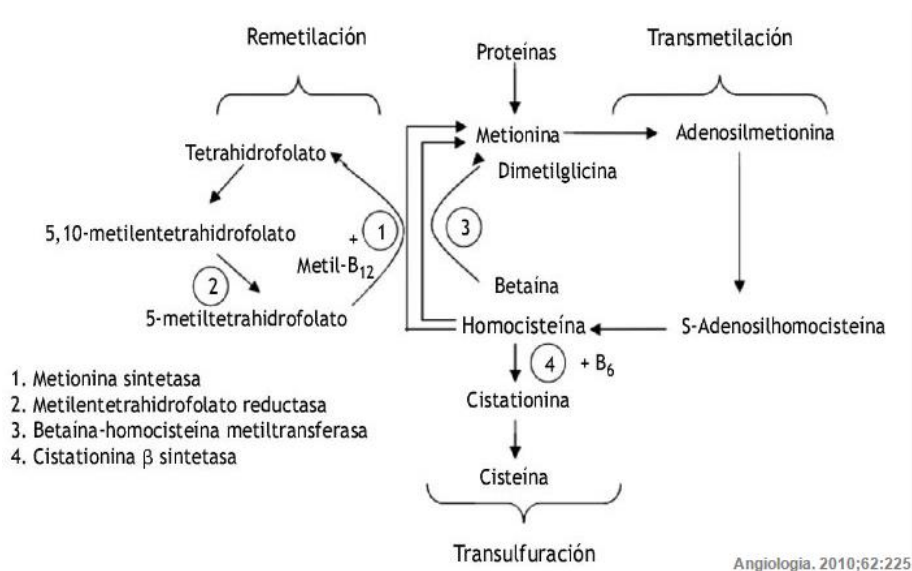


Fig. 3. Metabolismo intracelular de la homocisteína.

La metionina, luego de ser activada, sede su grupo metilo en una reacción catalizada por una metil-transferasa, y da lugar a la S-adenosilhomocisteína, la cual se reduce por hidrólisis de la adenosina, y se obtiene homocisteína libre.

2.4 Homocisteína

El grupo tiol en la estructura de la homocisteína (Figura 4), le confiere a este metabolito la posibilidad de múltiples interacciones y por tanto diversos destinos. Por oxidación 2 moléculas de homocisteína se condensan mediante la formación de un puente disulfuro, y se obtiene así la homocistina. La formación de puentes disulfuro puede ocurrir con otros metabolitos que posean grupo tiol, esto pasa fundamentalmente con la cisteína, y se obtienen disulfuros mixtos de homocisteína con cisteína libre o con restos de cisteína de péptidos y proteínas (Welch & Loscalzo, 1998). A esta última variante se le conoce como homocisteína ligada a proteína la forma predominante de la homocisteína circulante. Otra posibilidad es que por pérdida de una molécula de agua se obtenga la tiolactona de homocisteína (Ueland, 1995).

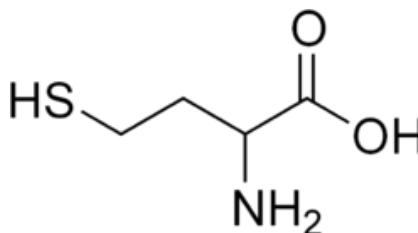


Fig. 4. Estructura de la homocisteína

Los términos homocisteína plasmática y homocisteinemia, se entiende por tal al conjunto o concentración en plasma de homocisteína libre, homocistina, disulfuros mixtos con cisteína, homocisteína ligada a proteína y tiolactona de homocisteína (Superko, 1995). Dentro de la concentración plasmática de homocisteína total, o sea, del referido pool, casi el 70 a 90 % corresponde a la ligada a proteína, de 5 a 10 % a la homocistina, de 5 a 10 % a homocisteína-cisteína, y sólo alrededor de 1 % a la homocisteína reducida (Welch & Loscalzo, 1998). La no

ligada a proteína es filtrada en los glomérulos renales, la mayor parte es reabsorbida en los túbulos renales, por lo que sólo muy pequeñas cantidades se excretan por la orina (Kronenberg, 1998).

La homocisteína es por tanto un producto normal del metabolismo de la metionina que no circula en grandes cantidades, pues puede ser reciclada a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía de formación de cisteína. Este metabolito en la circulación general y en los tejidos, por su grupo tiol tiende a formar puentes disulfuro, tanto entre sus moléculas como con las de otros compuestos de grupo SH de tal modo que puede considerarse a la homocisteína y los disulfuros que ella forma como pares redox.

2.5 Homocisteína y Óxido nítrico

Aparte de los destinos metabólicos descritos, resulta de interés una vía específica en células endoteliales que implica al óxido nítrico (Stamler, et al., 1993). Este interesante mensajero químico en presencia de oxígeno reacciona con el grupo sulfhidrilo de la homocisteína y forma la S-nitroso homocisteína, y así se bloquean las posibles reacciones de ese grupo (Figura 5).

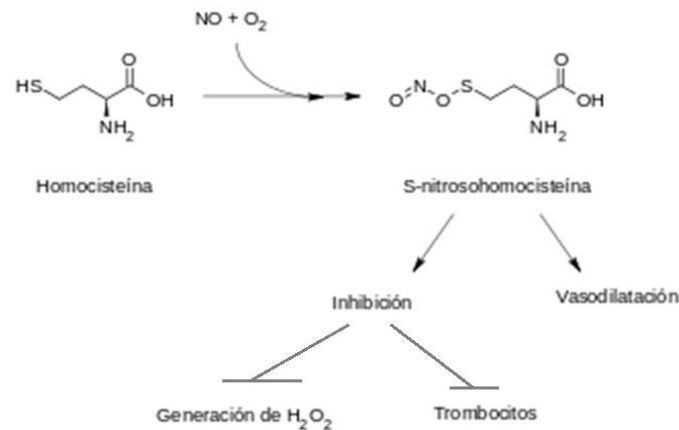


Figura 5. Interacción de homocisteína y óxido nítrico

La relación de homocisteína elevada y la poca producción de óxido nítrico, el cual se sabe que a nivel arterial es el responsable de la vasodilatación, se le

responsabiliza también de su capacidad de antitumorales y antibacteriana (Solomon, et al., 1992), pero a nivel gástrico tiene un papel manteniendo la adecuada irrigación de la mucosa gástrica, el exceso de homocisteína tiene como resultado la denudación de la capa endotelial, lo que favorece la entrada de bacterias a la mucosa como *Helicobacter pylori*. La cual está asociada a una mala absorción de B12 factor necesario para regular los niveles de homocisteína (Cohen, et al., 1997).

Uno de los datos interesantes es que los niveles elevados de homocisteína se correlacionan mejor con las deficiencias de ácido fólico y vitamina B12; el nivel de homocisteína retorna a su nivel normal dependiendo de la administración de la vitamina deficiente, si la deficiencia es por vitamina B12, ésta debe ser restituida primero o no se lograría normalizar el nivel de homocisteína con el ácido fólico únicamente. Los valores de vitamina B12 se encuentran marcadamente bajos, aún con dietas normales, lo cual nos indicaría que se puede tener una deficiencia de factor intrínseco asociado (Chaves Brenes & Salazar Sánchez, 2001).

2.6 Hiperhomocisteinemia

Desde hace más de 40 años se sabe que la hiperhomocisteinemia grave se asocia a arterioesclerosis y trombosis arterial prematura, pero no ha sido hasta hace unos años cuando la hiperhomocisteinemia leve-moderada se describe como factor de riesgo independiente de aterosclerosis y trombosis. A principios de la década de los sesenta, se encuentra la presencia de homocisteína en la orina de pacientes con retraso mental y trombosis arterial prematura, años más tarde, se demuestra que la enzima cistationina- β -sintetasa era deficiente en estos pacientes y que los trastornos tromboembólicos eran muy frecuentes (homocistinuria clásica tipo I). A finales de los sesenta, se concluye que los trastornos vasculares en este tipo de pacientes estaban asociados a los niveles elevados de homocisteína y posteriormente, se describe la homocistinuria por déficit de MTHFR (homocistinuria clásica tipo II) (D'Angelo, 1997).

Las alteraciones genéticas asociadas con hiperhomocisteinemia leve (16-24 mmol/l) o moderada (25-100 mmol/l) se describen más tarde, en la década de los noventa, fundamentalmente, la mutación C677T o variante termolábil de la MTHFR y el déficit heterocigoto de cistationina- β -sintetasa. La primera de ellas constituye la forma genética más común de hiperhomocisteinemia leve-moderada. La hiperhomocisteinemia no solo puede deberse a defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína, sino también a causas adquiridas. La causa adquirida más común es la carencia de folatos, piridoxina o cobalamina (González-Porras, 2010).

Los mecanismos por los cuales la hiperhomocisteinemia actúa como aterogénica y trombogénica son parcialmente conocidos:

- Incremento en la proliferación de las células musculares e inhibición de la síntesis de ADN endoteliales (Starkebaum, 1986; Tsai, 1994).
- Aumento de la respuesta vasomotora y reducción de la expresión de la trombomodulina (Lentz, 1996)
- Aumento de la expresión de factor tisular (Fryer, 1993)
- Inhibición de la expresión de heparan-sulfato (Nishinaga, 1993)
- Disminución de la liberación de óxido nítrico (Stamler, et al., 1993) y prostaciclina (Wang, 1993)
- Reducción de la unión del activador tisular del plasminógeno a su receptor endotelial (Hajjar, 1993)

Por tanto, las variantes de la MTHFR ocasiona una hiperhomocisteinemia leve-moderada, que a su vez ha sido relacionada con la Hipertensión (Ray, 1998).

2.7 Polimorfismos de MTHFR

El gen que codifica MTHFR está situado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.3). De las mutaciones de MTHFR conocidas detectado en este gen, dos tienen un efecto sobre la actividad enzimática: la variante C677T, en la cual la base nitrogenada citosina se sustituye por una timina en posición 677 y provoca la

sustitución de alanina por valina, y la variante A1298C, en la que se modifica el una alanina por una citosina en la posición 1298 y provoca la sustitución de glutamato por alanina.

Este cambio de aminoácido genera una variante de MTHFR termolábil, caracterizada por una reducción de hasta un 50 % de su actividad a 37 °C, en comparación con la variante normal. En consecuencia, se reduce la capacidad del metabolismo de la homocisteína y puede aparecer una hiperhomocisteinemia leve-moderada, sobre todo cuando las mutaciones se encuentran en homocigosis, y especialmente si se asocian bajas concentraciones séricas de folatos.

Los individuos con un genotipo 677TT homocigoto tienen una actividad de la enzima MTHFR del 30% en comparación con la normal, el genotipo 677CT heterocigoto tienen una actividad del 65% de la enzima, mientras que individuos homocigotos para el genotipo 1298CC tiene una actividad del 40%.

III. JUSTIFICACIÓN

Los niveles plasmáticos de homocisteína son modulados por factores nutricionales y genéticos, entre los que el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) recibe una especial atención.

Los sujetos que son homocigóticos para el polimorfismo C677T y A1298C tienen un leve aumento de riesgo para padecer hiperhomocisteinemia, especialmente si los sujetos tienen bajos niveles de folato en plasma (Brattström, 1998).

Estudios previos encontraron una asociación entre el polimorfismo de la MTHFR y el riesgo de infarto de miocardio (Ghazouani, 2009), hipertensión (Ilhan, 2008), y la enfermedad cerebrovascular (Moe, 2008; Kawamoto, 2005). Sin embargo, no se han confirmado estos resultados por otros.

Un meta-análisis, de casos-control observacional de 40 estudios informaron un mayor riesgo de infarto al miocardio de individuos con el genotipo MTHFR 677TT, además de que mostraba una significativa heterogeneidad entre Europa y América del Norte (Klerk, 2002).

En contraste, otro meta-análisis posterior (Lewis, 2005), no apoya esta asociación en población Europea, de América del Norte o Australia.

Aunque una alta frecuencia del alelo T ha sido demostrado en la población general mexicana comparado con personas de otros orígenes genéticos (Mutchinick, 1999), este polimorfismo mostró una correlación negativa con algunas enfermedades como la preeclampsia / eclampsia (Dávalos, 2005) el cáncer gástrico (Zúñiga, 2007), y los defectos del tubo neural (Dávalos, 2000).

Se demostró que C677T representa un riesgo independiente para otras enfermedades aterotrombóticas como accidente cerebrovascular en México (Isordia, 2010).

Datos no publicados concluyen que no existe asociación entre la presencia de los polimorfismos de la MTHFR y los factores de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles. Además de que es necesario realizar estudios posteriores donde se tomen en cuenta variables como aumentar el tamaño de la muestra, incluir participantes del sexo masculino, analizar otros SNPs relacionados a factores de riesgo y analizar la dieta (Bravo, 2015).

IV. HIPOTESIS

La presencia de los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR incrementa el riesgo de alteraciones en la presión arterial de jóvenes mexicanos.

V. OBJETIVOS

5.1 OBEJETIVO GENERAL

Relacionar los polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR, homocisteína y óxido nítrico, con la presión arterial de adultos jóvenes mexicanos

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar la valoración clínica-nutricia de los participantes
2. Estimar el consumo dietario de vitaminas B2, B6, B12 y folato
3. Determinar las concentraciones de óxido nítrico, homocisteína y vitaminas B2, B6, B12 y folato en plasma
4. Identificar las frecuencias alélicas y genotípicas de C677T y A1298C del gen MTHFR en los jóvenes participantes
5. Asociar C677T y A1298C del gen MTHFR con la presión arterial y las concentraciones de óxido nítrico, homocisteína y el consumo de vitaminas B2, B6, B12 y folato.

VI. METODOLOGÍA

6.1. TIPO DE ESTUDIO

Este estudio es de tipo observacional, transversal, descriptivo y correlacional, y se llevó a cabo en el Laboratorio de Nutrición Humana y la Clínica de Nutrición de la Facultad de Ciencias Naturales en la Universidad Autónoma de Querétaro.

6.2. PARTICIPANTES

Se invitó a alumnos de la Universidad Autónoma de Querétaro de ambos sexos entre 18 y 25 años, pertenecientes al programa SU SALUD a participar en el estudio. Se seleccionaron solo aquellos alumnos que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado.

6.3. RECLUTAMIENTO

La invitación a participar en el estudio se llevó a cabo por la difusión del objetivo del estudio de manera directa a los alumnos de nuevo ingreso cuando asistieron a su evaluación del programa SU SALUD en la clínica de nutrición “Dr. Carlos Alcocer Cuaron” en el campus Juriquilla de la Universidad Autónoma de Querétaro.

6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión establecidos para poder participar en este estudio fueron los siguientes:

- Alumnos de nuevo ingreso de la Universidad Autónoma de Querétaro
- Ambos sexos
- Edad entre 18 y 25 años
- Aparentemente sanos
- Que cuenten con todas las partes de su cuerpo

6.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mientras que los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes:

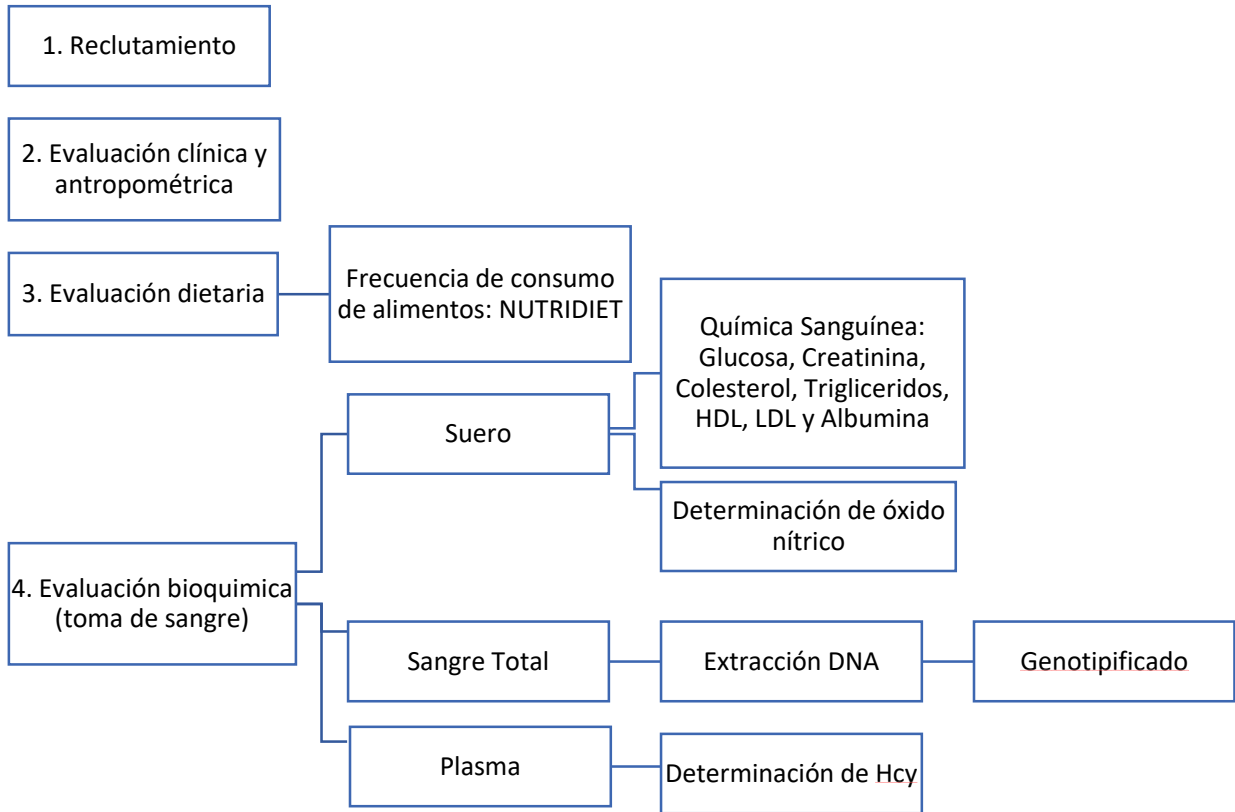
- Alumnos que no se realizaron toma de muestra sanguínea
- Alumnos que tengan alguna enfermedad metabólica
- Alumnas embarazadas o lactando
- Alumnos con alguna prótesis
- Alumnos que consuman algún tipo de suplemento

6.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Finalmente, los criterios de eliminación del estudio de los participantes fueron:

- Alumnos que no firmaron el consentimiento informado
- Alumnos con muestra insuficiente de sangre
- Alumnos que no contestaron los cuestionarios de dieta

6.4 LOGISTICA



6.5 RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN

Datos personales: Se obtuvo información como carrera y facultad dentro de la Universidad Autónoma de Querétaro, sexo y fecha de nacimiento, los cuales fueron corroborados con listas oficiales de alumnos inscritos en el programa de cada facultad.

Datos antropométricos: Las evaluaciones antropométricas se realizaron por medio de nutriólogos estandarizados en los métodos oficiales de la OMS. Para la medición de peso y composición corporal se utilizó el analizador de composición corporal SECA mBCA modelo 514, previamente estandarizado y calibrado. La estatura se midió con un estadímetro vertical de pared marca SECA modelo 206 y se realizaron mediciones por duplicado con un rango de error de 0.3mm. Con los

valores promedio de peso y estatura se calculó el índice de masa corporal (IMC), de acuerdo a la ecuación de Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{Peso en kg} / \text{Estatura, en m}^2$$

Cada participante fue clasificado de acuerdo a su índice de masa corporal utilizando valores de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2003), con la finalidad de obtener las prevalencias tanto de bajo peso, peso normal y sobrepeso u obesidad (**Tabla 1**). La circunferencia de la cintura y de cadera se realizó con una cinta métrica de fibra de vidrio con graduaciones en milímetros marca SECA, se realizaron mediciones por duplicado con un rango de error de 0.3mm. Con los valores promedio de circunferencia de cintura y cadera se calculó el índice cintura cadera (ICC) (Yusuf S, 2005) y se clasificó a los participantes según los valores corte para hombres y mujeres (**Tabla 2**).

$$\text{ICC} = \text{Perímetro de cintura (cm)} / \text{Perímetro de cadera (cm)}$$

Tabla 1. Clasificación internacional para adultos de acuerdo a IMC usando el criterio de Quetelet.

Clasificación	IMC (kg/m²)
Bajo Peso	< 18.49
Normal	18.5 - 24.99
Sobrepeso	25 - 29.99
Obesidad I	30 - 34.99
Obesidad II	35 - 39.99
Obesidad III	> 40

Tabla 2. Clasificación para adultos de acuerdo a ICC.

Puntos de corte		Interpretación
Hombres	Mujeres	
≤ 0.95	≤ 0.80	Riesgo bajo para la salud
0.96 a 1.0	0.81 a 0.85	Riesgo moderado para la salud
≥ 1.0	≥ 0.85	Riesgo alto para la salud

Los participantes se clasificaron tomando los valores de corte para grasa corporal (Gallagher D, 2003), tanto de hombres como de mujeres (**Tabla 3 y 4**).

Tabla 3. Interpretación del porcentaje de grasa en hombres usando el criterio de Gallagher

Porcentaje (%)	Interpretación
18 a 25	Aceptable
≥ 26	Elevada

Tabla 4. Interpretación del porcentaje de grasa en mujeres usando el criterio de Gallagher

Porcentaje (%)	Interpretación
25 a 31	Aceptable
≥ 32	Elevada

Historia clínica: La historia clínica se llevó a cabo por medio de un médico general, el cual se encargó de aplicar el cuestionario de historia clínica y tomar signos vitales como la presión sistólica y diastólica, pulso y frecuencia respiratoria. También se obtuvo información sobre el consumo de medicamentos y suplementos, además de hábitos como consumo de cigarro, alcohol y realización de actividad

física. Todo lo anterior para descartar a los participantes con alguna enfermedad presente.

Datos dietarios: el consumo dietario de los participantes se calculó mediante un cuestionario de frecuencias de alimentos semi-cuantitativo computarizado (NUTRIDIET v.23) el cual contiene 116 alimentos. A partir de este cuestionario dietario se evaluó la adecuación dietaria de las vitaminas B2, B6, B12 y folatos, así como la de los macronutrientes principales como el consumo de proteína, grasa y carbohidratos (fibra y azúcares). La adecuación dietaria de las vitaminas se estimó tomando como referencia los valores del requerimientos promedio estimado (EAR, Estimated Average Requirement) para las vitaminas del complejo B para hombres y mujeres (**Tabla 5**).

Tabla 5: Valores de referencia del EAR de acuerdo al Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias.

Vitamina	EAR Hombres	EAR Mujeres
B2, mg	0.9	1.1
B6, mg	1.1	1.1
B12, µg	2.0	2.0
Folatos, mg	320	320

Evaluación bioquímica: Se hizo una toma de muestra de sangre de cada uno de los participantes por punción venosa del brazo, en tubos vacutainer BD con gel. Estos se mantuvieron en condiciones de refrigeración para su posterior extracción de suero y plasma por centrifugación a 3000 rpm por 10 minutos. Una vez separados el de cada uno de los participantes.

6.6 ANALISIS DE LABORATORIO

Se realizaron los análisis de laboratorio a las muestras obtenidas de los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión los cuales incluyeron química sanguínea de 6 elementos en suero así como estimación de óxido nítrico, identificación de homocisteína en plasma y extracción de ADN en sangre total para su posterior genotipado.

Los resultados de química sanguínea se obtuvieron mediante la utilización del equipo MINDRAY BS-120 y reactivos de análisis, sueros control y calibradores SPINREACT, para glucosa se tomaron los rangos de normalidad que establece la Asociación Americana de Diabetes, para el perfil de lípidos se tomaron como valores de normalidad aquellos que estuvieran dentro de los rangos establecidos por la Adult Treatment Panel III (Pasternak, 2003), para albumina como para creatinina se tomaron como referencia los establecidos por los reactivos (**Tabla 6**).

Tabla 6. Rangos de normalidad para análisis de Química Sanguínea

Análisis	Rangos Normales	
Glucosa	60 – 110 mg/dL	
Triglicéridos	< 150 mg/dL	
Colesterol	< 200 mg/dL	
Creatinina	Mujeres	Hombres
	0.4 – 1.1 mg/dL	0.6 – 1.2 mg /dL
HDL	Mujeres	Hombres
	> 50 mg/dL	> 40 mg /dL
LDL	< 100 mg/dL	
Albumina	> 3.5 g/ dL	

Los resultados de óxido nítrico se obtuvieron mediante el desarrollo de un método para la evaluación simultánea de las concentraciones de nitrato y nitrito en un formato de placa de microtitulación, basado en el artículo de Miranda y col. con sus respectivas modificaciones. El principio de este ensayo es la reducción de nitrato por vanadio (III) combinado con la detección por la reacción ácida de Griess. (Miranda, et al., 2001)

La determinación de homocisteína se realizó por medio de cromatografía líquida de ultra resolución (UPLC) acoplado a ionización por electrospray (ESI) y espectrómetro de masas tandem (MS-MS) Waters modelo Xevo-TQS, utilizando una columna BEH C8.

Para la extracción de DNA se utilizó un kit comercial que utiliza columnas de centrifugación QIAamp MinElute para la purificación de ADN de alta calidad con volúmenes flexibles de elución, el cual consta de 4 pasos: La muestra se lisa en condiciones de desnaturalización con proteinasa K, el ADN se une a la membrana, los contaminantes fluyen y los contaminantes residuales se eliminan por lavado, el ADN puro y concentrado se eluye de la membrana. El procedimiento está diseñado para garantizar que no haya contaminación cruzada de muestra a muestra. Se homogenizaron todas las muestras a 15ng para su posterior amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Para el genotipado se utilizó un microchip de 96 pozos con sondas TaqMan y se analizó con el equipo Quantstudio de Thermofisher.

6.7 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables que incluyó media y desviación estándar, para conocer las características de la población a estudiar. Para el análisis de la comparación entre grupos se utilizó un análisis t-Student para ver diferencias por sexo y ANOVA para el análisis de las variantes de la MTHFR. Se realizó una Correlaciones de Pearson, para evaluar la relación entre el consumo

de vitaminas (B2, B6, B12 y folatos), óxido nítrico, homocisteína y presión arterial. Se consideró una significancia estadística de $p < 0.05$ y se utilizó el paquete estadístico SPSS v23.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Participaron 385 estudiantes de ambos sexos (224 mujeres y 161 hombres). Dentro de las características generales de los participantes (**Tabla 7**) se encontró que el índice de masa corporal de los hombres fue significativamente mayor al de las mujeres, así como también la presión sistólica y diastólica.

Se ha reportado que la grasa corporal es mayor en mujeres, mientras que la masa muscular en hombres, lo cual se sabe es debido a factores propios del sexo **Fuente especificada no válida.**

Con relación al consumo dietario general, se observó mayor ingesta calórica en hombres con relación a las mujeres, debidos también a mayor ingesta de proteína, lípidos y carbohidratos. La ingesta mayores de macronutrientes en hombres también afectó el consumo de vitaminas B, observándose nuevamente mayores valores reportados en hombres que en mujeres.

Dentro de las características generales bioquímicas se pudo observar que los parámetros estuvieron dentro de rangos normales, se encontró que los hombres tuvieron valores mayores a las mujeres en cuanto a glucosa, creatinina y triglicéridos, mientras que las mujeres mayores niveles de colesterol HDL.

En cuanto al análisis de presión arterial, se encontró que los jóvenes evaluados presentaron presión sistólica y diastólica alta con una prevalencia del 10.1% y 16.9% respectivamente, en el caso de presión sistólica y diastólica baja la prevalencia fue de 15.1% y 19.7% para cada caso mientras que para la presión sistólica y diastólica normal la prevalencia fue de 74.8% y 63.4% (**Figura 6**).

De acuerdo al diagnóstico de presión arterial se encontró que el 50.4% de todos los jóvenes evaluados tuvieron presiones arteriales dentro del rango normal, siendo mayor el porcentaje de hombres con PA normal (50.9%). La prevalencia de todos los jóvenes con presión arterial alta (4.7%) fue muy baja y ligeramente mayor

en los hombres. Por otro lado, la presión arterial alterada afectó al 37.9% de todos los jóvenes, con una prevalencia mayor en mujeres (38.8%). Finalmente, el 7% del total de la población presentó PA baja, afectando nuevamente en mayor porcentaje a las mujeres (9.8%) (**Figura 7**).

Con base en la adecuación dietaria de las vitaminas basadas en el EAR, se encontró que más del 90% de los jóvenes evaluados consumieron en cantidades adecuadas (\geq EAR) las vitaminas B2, B6, B12 y folatos, se pudo observar una prevalencia de menos del 7% de consumos bajos ($<$ EAR) de las vitaminas. (**Figura 8**).

Tabla 7. Características generales, antropométricas, dietarias y bioquímicas de la población.

Variable	Total			Mujeres			Hombres		
	Media	±	DE	Media	±	DE	Media	±	DE
Edad, años	19.0	±	1.4	19.0	±	1.4	19.0	±	1.4
Peso, kg	63.8	±	15.8*	58.4	±	13.5	71.4	±	15.6
Estatura, cm	164.7	±	8.8*	159.5	±	6.3	171.9	±	6.5
IMC, kg/m ²	23.3	±	4.5*	22.8	±	4.3	24.1	±	4.7
Cintura, cm	79.9	±	12.3*	76.9	±	11.2	84.2	±	12.5
Cadera, cm	95.8	±	8.8*	94.9	±	8.7	97.1	±	8.9
ICC	0.8	±	0.07	0.8	±	0.06	0.8	±	0.06
Grasa, %	26.5	±	9.3*	29.9	±	8.0	21.6	±	8.9
Masa muscular, Kg	46.0	±	9.1*	39.8	±	4.8	54.8	±	6.2
PA Sistólica, mmHg	106.4	±	14.9*	101.2	±	11.6	113.6	±	15.9
PA Diastólica, mmHg	69.8	±	11.2*	67.2	±	10.6	73.5	±	11.1
Energía, Kcal/d	2435.7	±	816.3*	2275.3	±	688.1	2658.8	±	923.7
Proteína, g/d	99.5	±	37.7*	91.4	±	29.5	110.7	±	44.5
Lípidos, g/d	80.6	±	33.8*	73.1	±	27.0	91.1	±	39.1
Carbohidratos, g/d	334.9	±	119.5*	323.6	±	112.8	350.5	±	127.0
B2, mg/d	2.5	±	0.9*	2.3	±	0.8	2.7	±	1.0
B6, mg/d	2.3	±	0.9*	2.2	±	0.8	2.4	±	0.9
B12, ug/d	7.5	±	6.6*	6.6	±	6.5	8.7	±	6.6
Folatos, ug/d	662.5	±	273.8	644.6	±	251.8	687.5	±	300.8
Glucosa, mg/dL	83.7	±	9.6*	82.1	±	8.8	85.9	±	10.3
Creatinina, mg/dL	0.9	±	0.1*	0.8	±	0.1	1.0	±	0.1
Triglicéridos, mg/dL	101.6	±	64.9*	92.0	±	51.6	114.8	±	78.0
Colesterol, mg/dL	157.3	±	30.4	155.3	±	28.5	160.1	±	32.8
Colesterol HDL mg/dL	53.3	±	12.5*	55.0	±	14.0	51.0	±	9.7
Colesterol LDL mg/dL	83.7	±	24.4	82.0	±	23.6	86.1	±	25.3
Óxido Nítrico, uM	17.4	±	13.4	17.8	±	13.9	16.9	±	12.7

IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura/cadera, PA: presión arterial, Kcal/d: Kilocalorías por día, g/d: gramos por día, ug/d: microgramos por día, mg/dL: miligramos por decilitro

*t-Student, DE: Desviación estándar. P<0.05

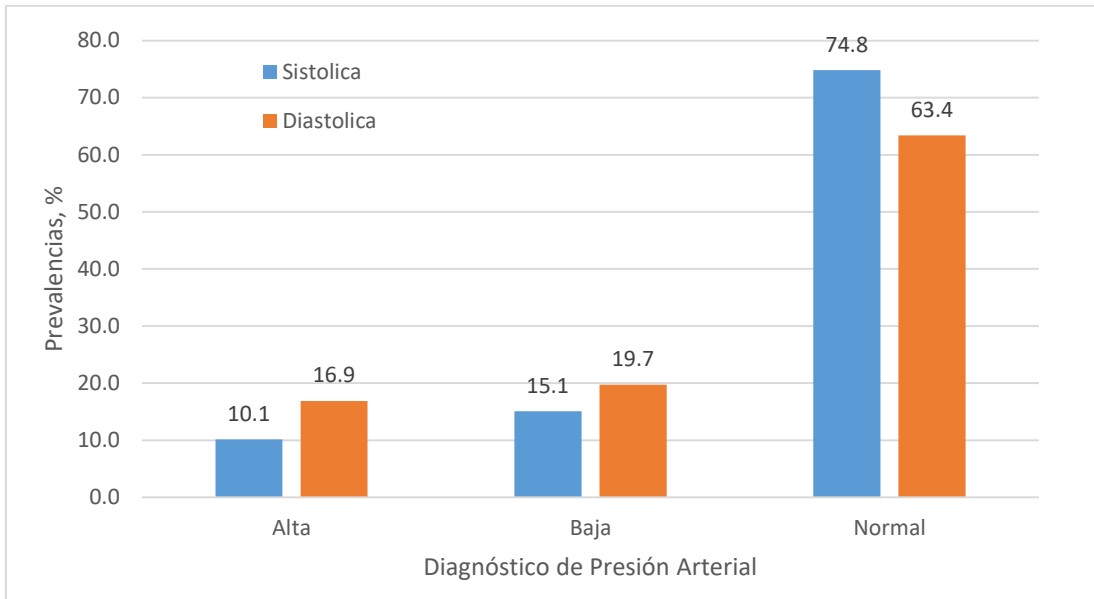


Figura 6. Porcentaje de personas según su diagnóstico de presión sistólica y diastólica.

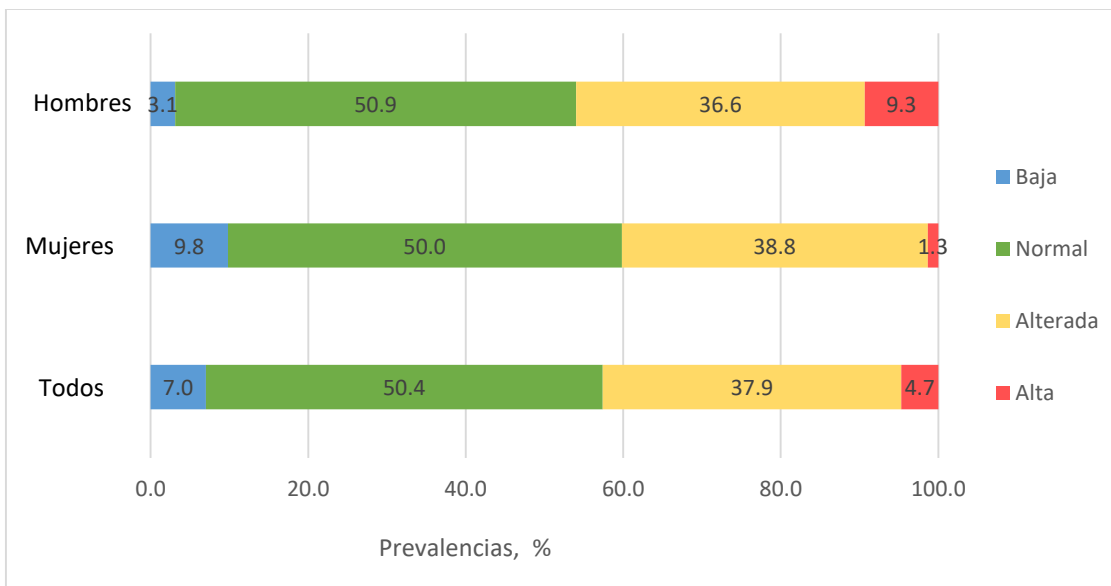


Figura 7. Prevalencias según el diagnóstico de presión arterial por grupo

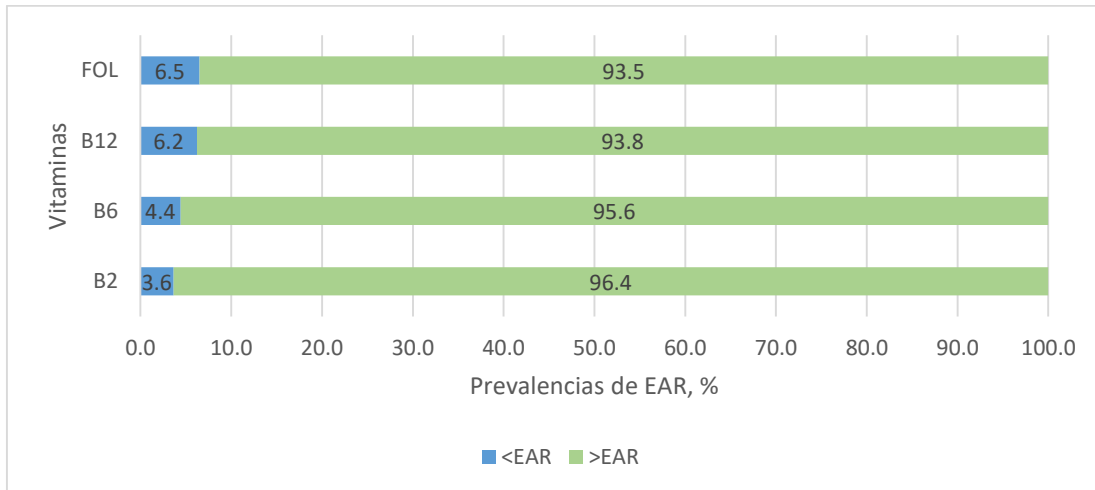


Figura 8. Prevalencias de adecuación dietaria del requerimiento estimado promedio (EAR) de vitaminas del complejo B.

Al analizar a los participantes con bajo EAR con respecto a sus diagnósticos de PA, se encontró que en la mayoría de los casos fue normal, aunque cuando la EAR para B12 fue baja, el 25% de ellos presentó PA alterada, mientras que el 4.2% PA baja, en el caso de <EAR de folatos el 40% presentó PA alterada, en EAR bajas en B6 se observó que el 47.1% tuvo PA alterada y el 5.9% PA baja y finalmente en el caso de EAR bajas para B2, el 21.4% presentó PA alterada y el 14.3% PA baja (Figura 9).

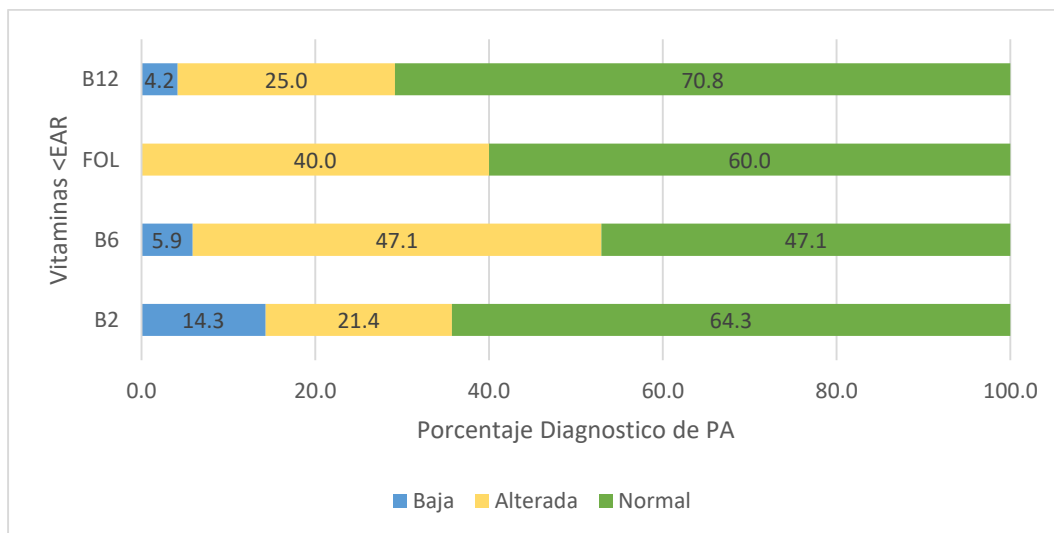


Figura 9. Porcentaje de personas con bajo EAR de vitaminas y su diagnóstico de presión arterial

De acuerdo a la comparación entre las características generales, antropométricas y dietarias ente grupos de diagnóstico de PA, se encontraron diferencias significativas en algunos de los parámetros evaluados, la tendencia fue al aumento de todos los parámetros conforme aumentó de la presión, aquellos jóvenes con diagnóstico de PA alterada y alta presentaron mayores valores en parámetros como peso, cintura, cadera, porcentaje de grasa, presión sistólica, presión diastólica y consumo de nutrientes comparados con los diagnósticos de normalidad y bajo para PA, lo cual concuerda con literatura que afirma que un incremento incluso leve de los valores de PA se relaciona con la elevación de parámetros antropométricos y dietarios (Lewington, 2002) (Tabla 8).

Tabla 8. Características generales, antropométricas, dietarias y bioquímicas de la población de acuerdo al diagnóstico de presión arterial

Variables	PA Baja			PA Normal			PA Alterada			PA Alta		
	Media	±	DE	Media	±	DE	Media	±	DE	Media	±	DE
Edad, años	19.2	±	1.3	18.9	±	1.5	18.9	±	1.3	19.5	±	1.7
Peso, kg	53.1	±	6.1*	63.5	±	14.5*	64.3	±	17.2	78.9	±	15.6*
Estatura, cm	161.0	±	6.5*	165.4	±	8.6	164.0	±	9.5*	169.4	±	6.4*
IMC, kg/m ²	20.6	±	2.5	23.0	±	4.0	23.7	±	5.0*	27.5	±	5.0*
Cintura, cm	72.4	±	5.5*	79.7	±	10.9	80.5	±	13.7	89.7	±	15.0*
Cadera, cm	90.4	±	5.1*	95.7	±	7.9	96.1	±	9.9	103.2	±	8.4*
ICC	0.80	±	0.04	0.83	±	0.06	0.83	±	0.07	0.86	±	0.09
Grasa, %	25.2	±	6.4	25.8	±	9.6	27.4	±	9.4	27.8	±	9.9
Masa muscular, Kg	39.5	±	5.3*	46.3	±	8.1*	45.6	±	10.1	57.3	±	8.1*
PA Sistólica, mmHg	85.3	±	4.9*	105.1	±	7.9	108.3	±	17.3	135.9	±	5.0*
PA Diastólica, mmHg	55.5	±	4.6*	68.3	±	3.3	71.8	±	14.5	91.3	±	4.0*
Energía, Kcal/d	2315.9	±	651.0	2421.7	±	852.3	2456.3	±	793.5	2598.0	±	853.1
Proteína, g/d	93.3	±	30.0	97.4	±	36.5	102.1	±	39.4	110.8	±	46.0
Lípidos, g/d	78.4	±	27.5	80.1	±	34.1	81.8	±	34.3	80.5	±	36.6
Carbohidratos, g/d	315.3	±	101.2	335.3	±	128.3	334.6	±	112.2	362.0	±	106.7
B2, mg/d	2.2	±	0.7*	2.5	±	0.9	2.5	±	1.0	2.8	±	0.9*
B6, mg/d	2.0	±	0.6*	2.3	±	0.9	2.3	±	0.9	2.7	±	0.9*
B12, ug/d	6.3	±	3.9	7.3	±	6.9	7.8	±	6.7	8.6	±	6.1
Folatos, ug/d	600.0	±	198.7*	652.5	±	276.9	675.1	±	282.1	761.1	±	254.5*

IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura/cadera, PA: presión arterial, Kcal/d: Kilocalorías por día, g/d: gramos por día, ug/d: microgramos por día, mg/dL: miligramos por decilitro

*ANOVA, DE: Desviación estándar. P<0.05

En la comparación de pruebas bioquímicas ente grupos de diagnóstico de PA, se encontraron diferencias significativas en los parámetros evaluados, la tendencia también fue al aumento de acuerdo al aumento de la presión, se encontraron mayores concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol, colesterol LDL y menores del colesterol HDL en aquellos jóvenes con alteraciones en la presión así como en aquellos con PA alta (**Figura 10**).

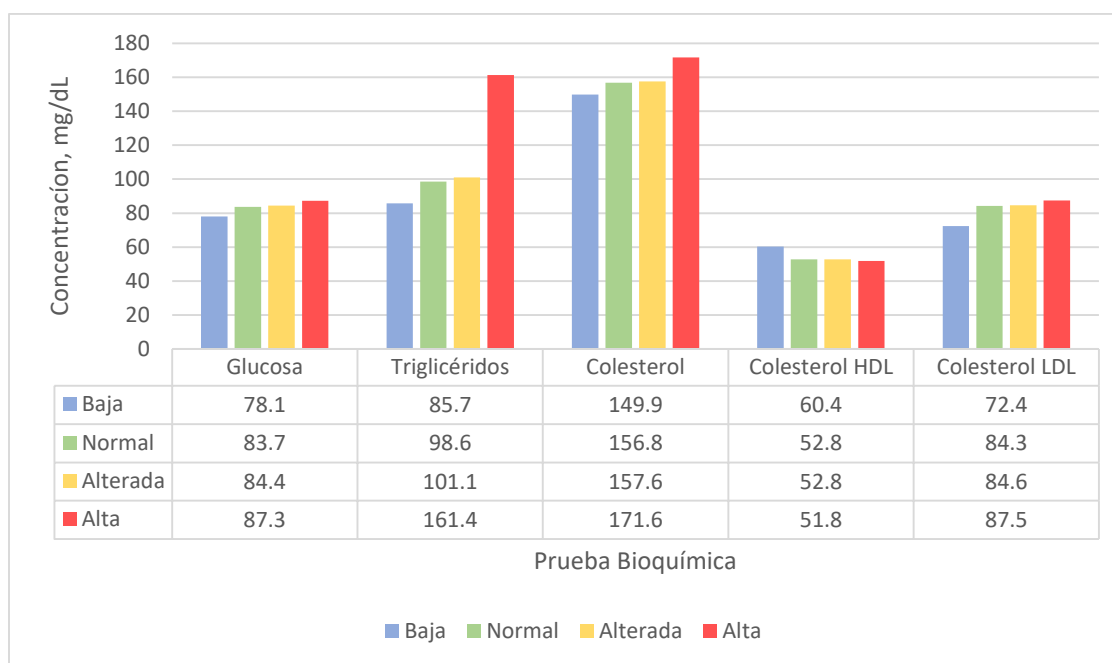


Figura 10. Comparación de análisis bioquímicos de acuerdo al diagnóstico de Presión Arterial.

En el análisis de correlación entre PA sistólica y diastólica con los diferentes análisis bioquímicos se encontró que existe una correlación significativamente positiva entre valores de glucosa, creatinina, colesterol, triglicéridos y colesterol LDL para ambas presiones arteriales, en el caso del colesterol HDL la correlación fue negativa significativamente (**Tabla 9**).

Al realizar un análisis de acuerdo a diagnósticos de IMC se pudo observar que al aumentar el IMC la presión arterial también se ve aumentada, presentándose más casos de presión arterial alterada (41.3%) y alta (41.9%) en aquellos jóvenes con índices de masa corporales diagnosticados como sobrepeso y obesidad, en el

caso de la presión arterial alta, se presentó en el 8.8% y 19.4% respectivamente para esta misma población (**Figura 11**).

Tabla 9. Correlaciones de PA Sistólica y Diastólica con resultados de análisis bioquímicos

Presión Arterial	Glucosa	Creatinina	Colesterol	Triglicéridos	HDL	LDL
Sistólica	0.319*	0.291*	0.138*	0.158*	- 0.109*	0.144*
Diastólica	0.161*	0.151*	0.123*	0.167*	- 0.120*	0.125*

*Correlación de Pearson. P<0.05

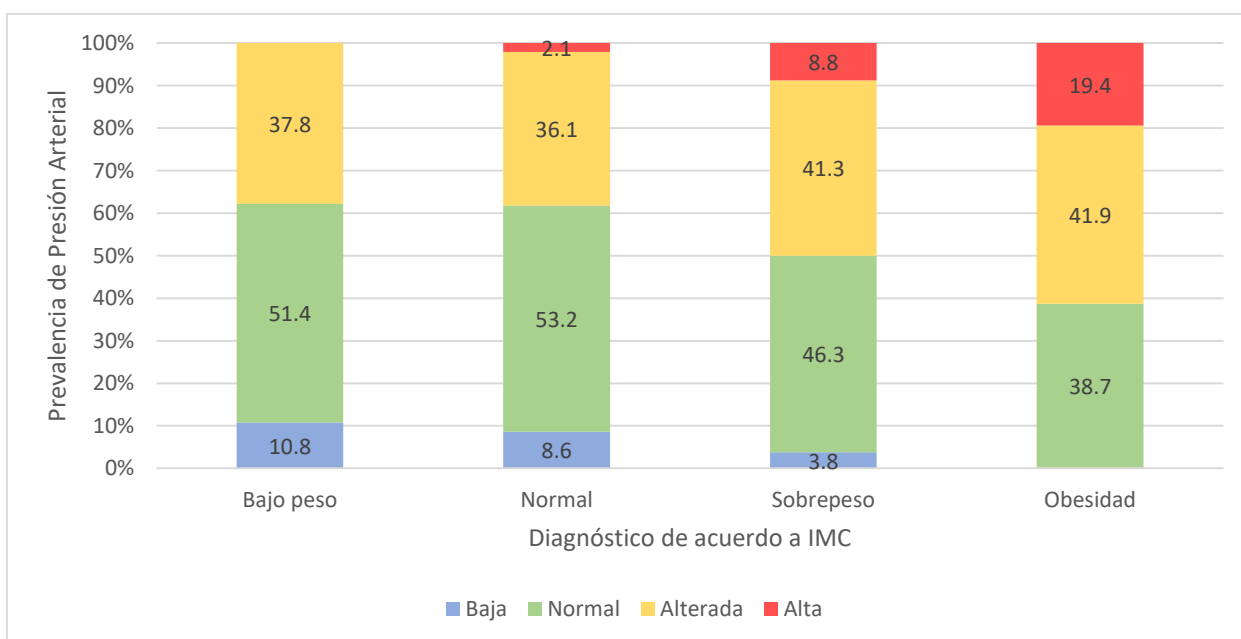
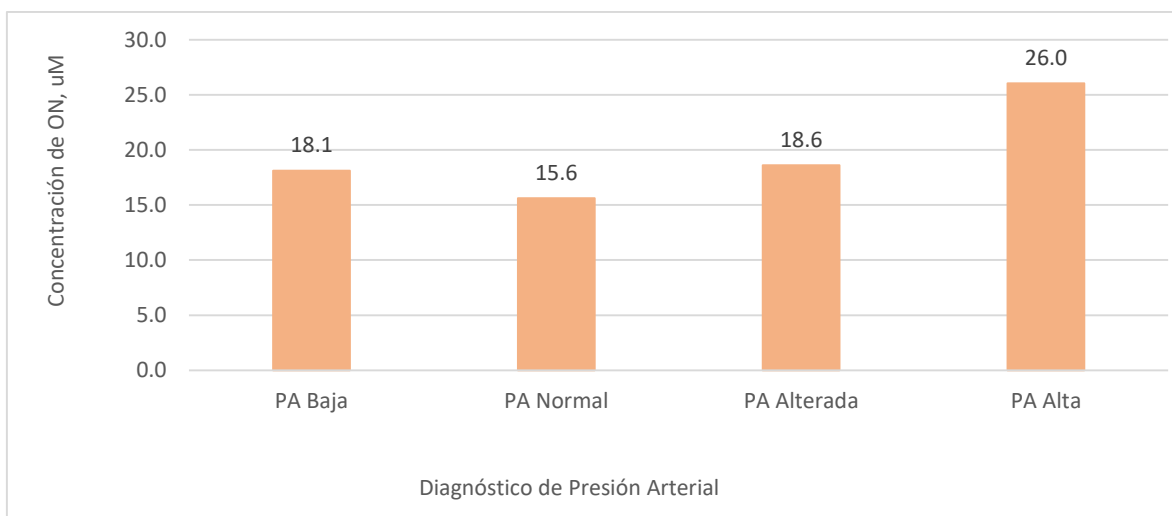


Figura 11. Comparación de acuerdo al diagnóstico de Índice de Masa Corporal y prevalencias del diagnóstico de Presión Arterial.

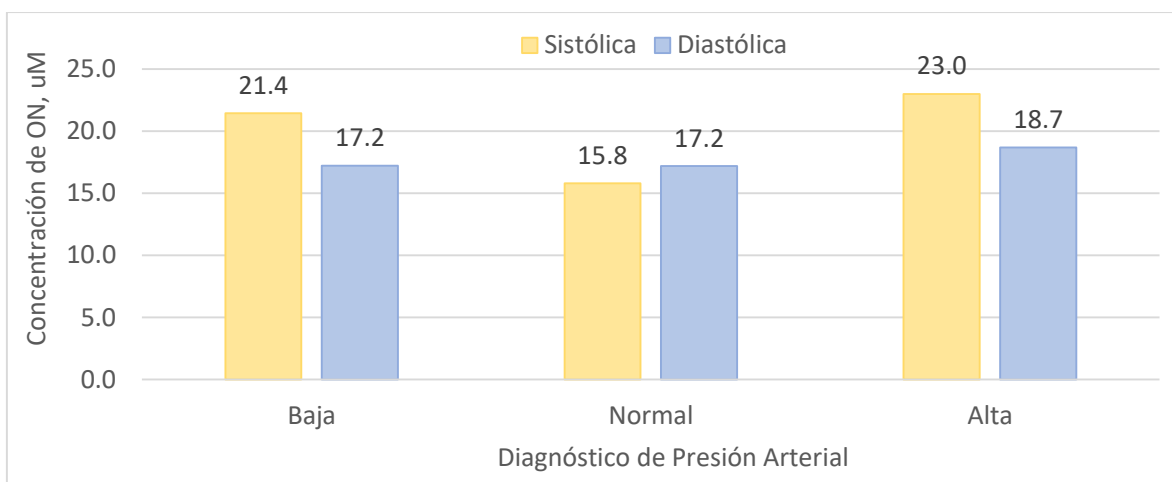
Dentro de los análisis de óxido nítrico se pudo observar que las concentraciones medias aumentaban conforme la presión arterial era mayor, en el caso de aquellos con presión arterial baja los valores se vieron aumentados (18.1 uM) en comparación con los sujetos con presión arterial normal (15.6 uM) (**Figura 12**).

Al analizar los resultados de óxido nítrico por PA Sistólica y PA Diastólica se pudo observar que se comportan de la misma manera, aquellos que presentan PA Sistólica y Diastólica alta tienen mayores concentraciones de óxido nítrico en comparación con la PA Sistólica y Diastólica normal (**Figura 13**).



*ANOVA, P<0.05

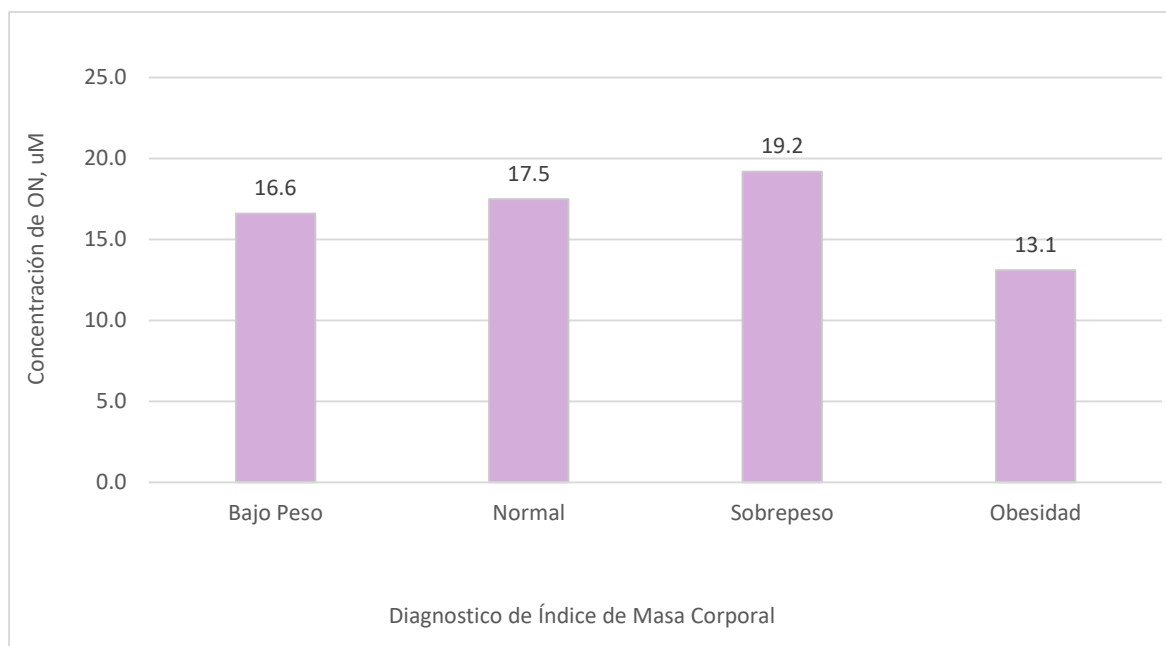
Figura 12. Concentración de óxido nítrico de acuerdo al diagnóstico de presión arterial



*ANOVA, P<0.05

Figura 13. Concentración de óxido nítrico de acuerdo al diagnóstico de presión arterial sistólica y diastólica

En el caso del análisis de acuerdo al Índice de Masa Corporal, el óxido nítrico se comportó de manera inesperada al ir aumentando sus concentraciones conforme el peso se incrementaba, pero al entrar en rangos de obesidad, este disminuía drásticamente (Figura 14).



*ANOVA, P<0.05

Figura 14. Concentración de óxido nítrico de acuerdo al diagnóstico de Índice de masa corporal

VIII. CONCLUSIONES

Aunque la mayor parte de los participantes presentaron rangos de presión arterial normal, se pudo observar que el 37.9% ya presenta una alteración.

En la estimación del consumo dietario de vitaminas del complejo B se pudo observar que más del 90% de los participantes tienen un consumo adecuado a lo requerido para su edad, sin embargo si se analizan aquellos casos en los que el consumo está por debajo del requerimiento en el caso de vitaminas B12 y B2, se

puede observar que más del 20% presenta alteraciones en la presión y en el caso de Folatos y B6 la prevalencia de esta afección aumenta por encima del 40%.

De acuerdo al análisis de Óxido Nítrico se pudo observar que las concentraciones aumentaban cuando la presión arterial era mayor, lo que nos podría indicar una relación positiva entre estos dos marcadores.

Son necesarios análisis de otros marcadores bioquímicos para determinar las concentraciones en plasma de homocisteína, vitaminas del complejo B e identificar alteraciones en la presión arterial debido a deficiencia de vitaminas.

La parte genética podría explicar las alteraciones de presión arterial y deficiencia de vitaminas del complejo B por lo que es necesario este tipo de análisis.

IX. BIBLIOGRAFIA

Allyn, L. y otros, 1999. Obesity–Induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity.. *Hypertension*, Volumen 33, p. 537–541.

Altshuler, D. y otros, 2000. An SNP map of the human genome generated by reduced representation shotgun sequencing. *Nature*, Volumen 407, pp. 513-516.

Barquera, S. y otros, 2016. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016.*, Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.

Brattström, W. O. e. a., 1998. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation*, Volumen 98, pp. 2550-2526.

Bravo, 2015. Asociación de los Polimorfismos de Nucleótido Sencillo de la Metileno-Tetrahidrofolato Reductasa rs1801131 y rs1801133 con Diabetes Mellitus,

Hipertensión Arterial y Síndrome Metabólico en Mujeres Queretanas Mayores de 40 años..

Chaves Brenes, L. & Salazar Sánchez, L., 2001. Homocisteína y enfermedad coronaria. *Rev. costarric. cardiol*, pp. 40-47.

Cohen, H., Weinstein, W. & Marin–Sorensen, M., 1997. Heterogeneous gastric status in food-cobalamin malabsorption: Some patients have normal acid secretion and gastric histology. *Am J Clin Nutr*, pp. 206-08.

Cordovado, S. y otros, 2012. CFTR mutation analysis and haplotype associations in CF patients. *Mol Genet Metab*, Volumen 105, pp. 249-254.

D'Angelo, S., 1997. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*, Volumen 90, pp. 1-11.

Dávalos., e. a., 2000. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Mexican mestizo neural-tube defect parents, control mestizo and native populations. *Ann Genet*, Volumen 43, pp. 89-92.

Dávalos, M. M.-A. e. a., 2005. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and factor V Leiden variant in Mexican women with preeclampsia/eclampsia. *Blood Cells Mol Dis*, Volumen 351, pp. 66-69.

Fryer, W. G. F. R., 1993. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb*, Volumen 13, pp. 1327-1330.

Gallagher D, S. M., 2003. Evaluation of body composition: practical guidelines.. *Prim Care*, 2(30), pp. 249-65.

Ghazouani, A. M. e. a., 2009. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Tunisian patients with severe coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*, Volumen 27, pp. 191-197.

González-Porras, P.-L. A. L., 2010. Influencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología*, 62(06), pp. 225-231.

Hajjar, 1993. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*, Volumen 91, pp. 2873-2879.

Ilhan, K. K. e. a., 2008. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res*, Volumen 39, pp. 125-130.

Isordia, A. M. e. a., 2010. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young Mexican-mestizo population. *Cerebrovasc Dis*, Volumen 29, pp. 454-459.

Kawamoto, K. O. e. a., 2005. An association of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, Volumen 14, pp. 67-74.

Kimchi-Sarfaty, C. y otros, 2007. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*, Volumen 315, pp. 525-528.

Klerk, V. C. e. a., 2002. MTHFR 677CT polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*, Volumen 288, pp. 2023-2031.

Kronenberg, F., 1998. Homocysteine lipoprotein and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, pp. 271-8.

Lentz, S. P. B. F. M. e. a., 1996. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest*, Volumen 98, pp. 24-29.

Lewington, e. a., 2002. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.. *Lancet*, Volumen 360, p. 1903-1913.

Lewis, E. D. S., 2005. Meta-analysis of MTHFR 677CT polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate?. *BMJ*, Volumen 331, pp. 1053-1070.

Luft, 2002. Hypertension as a complex genetic trait. *Semin Nephrol*, Volumen 22, p. 115–126.

Miranda, K., Espey, M. & Wink, D., 2001. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite.. *Nitric Oxide*, pp. 61-71.

Moe, W. D. S. e. a., 2008. Association of acute ischemic stroke with the MTHFR C677T polymorphism but not with NOS3 gene polymorphism in a Singapur population. *Eur J Neurol*, Volumen 15, pp. 1309-1314.

Muse & Gibson, 2004. *A Primer of Genome Science*. 2nd Edition ed. s.l.:Sinauer Associates.

Mutchinick, L. L. e. a., 1999. High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metab*, Volumen 68, pp. 461-467.

Nishinaga, O. S., 1993. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells.. *J Clin Invest*, Volumen 92, pp. 1381-1386.

OMS, 2003. *Evidence-based recommendations for policy-makers and health professionals*, Ginebra: Organizacion Mundial de la Salud.

OMS, 2013. *The World Health Report 2002– Reducing Risks, Promoting Healthy Life*, s.l.: s.n.

Pasternak, R., 2003. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin*, Volumen 3, pp. 393-398.

Prodi, D. y otros, 2004. Bitter Taste Study in a Sardinian Genetic Isolate Supports the Association of Phenylthiocarbamide Sensitivity to the TAS2R38 Bitter Receptor Gene. *Chemical Senses*, Volumen 29, p. 697–702.

Rafiq, A. R., 2010. Genome-wide association studies of hypertension: Have they been fruitful?. *J Cardiovasc Transl Res*, Volumen 3, p. 189–196.

Ray, 1998. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic diseases. *Arch Intern Med*, Volumen 158, pp. 2101-2106.

Solomon, H., Snyder & David, S. B., 1992. Funciones Biológicas del Oxido Nítrico. *Investigación y Ciencia*, pp. 12-20.

Stamler, J. y otros, 1993. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest*, pp. 308-18.

Starkebaum, H., 1986. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homo-cysteine. *J Clin Invest*, Volumen 77, pp. 1370-1376.

Superko, H., 1995. New aspects of risk factors for the development of atherosclerosis, including small low-density lipoprotein, homocysteine, and lipoprotein. *Curr Opin Cardiol*, pp. 347-54.

Tahira, T. y otros, 2009. Estimation of SNP allele frequencies by SSCP analysis of pooled DNA. *Methods Mol Biol*, Volumen 578, pp. 193-207.

Tsai, P. Y. H. H. S. e. a., 1994. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Volumen 91, pp. 6369-6373.

Ueland, P., 1995. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem*, pp. 340-2.

Wang, D. W., 1993. Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells. *Thromb Haemost*, Volumen 70, pp. 1047-1052.

Welch, G. & Loscalzo, J., 1998. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, pp. 1042-50.

Welch, G. & Loscalzo, J., 1998. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, pp. 1042-50.

Wolpin, B. & Rizzato, C., 2014. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pancreatic cancer. *Nature genetics*, Volumen 46, p. 994–1000.

Yusuf S, H. S. O. S., 2005. Obesity and the risk of miocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet*, pp. 1640-1650.

Ziller, G. M. D. T. K. D. J. R. B. B. G. M., 2013. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature*, Volumen 500, p. 477–481.

Zúñiga, V. A. a., 2007. C677T polymorphism of the MTHFR gene and the risk of developing distal gastric cancer in a Mexican population. *Rev Gastroenterol Mex*, Volumen 72, pp. 355-358.

