



Universidad
de **Guanajuato**

Universidad de Guanajuato

Campus León

División de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina y Nutrición

Licenciatura en Nutrición

**DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO FGF-21 *rs499765* Y
TM6SF2 *rs58542926* EN POBLACIÓN MEXICANA CON
ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y
SUJETOS SANOS**

Tesis que para obtener el grado de
Licenciado en Nutrición presenta:

Karen Andrea Escoto López

Dra. María Monserrat López Ortíz
Directora de Tesis

León, Gto. A 8 de Marzo de 2019.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEORICO.....	2
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS	13
OBJETIVO GENERAL.....	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
Tipo de estudio.....	14
Población de estudio.....	14
Tamaño de la muestra.....	15
Tipo de muestreo.....	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de no inclusión.....	16
Procedimiento metodológico.....	16
Variables.....	22
Análisis estadístico.....	25
Aspectos éticos.....	26
RECURSOS	26
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN.....	41

CONCLUSION..... 44

RECOMENDACIONES 44

BIBLIOGRAFÍA..... 45

ANEXOS..... 52

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DEL HÍGADO GRASO	2
TABLA 1. GENES MODIFICADORES DEL NAFLD	6
FIGURA 2. ESTUDIOS GWAS SOBRE EL NAFLD	7
FIGURA 3. ESQUEMA DEL ROL TM6FS2 EN LA SÍNTESIS DEL VLDL.....	8
TABLA DE VARIABLES	22
TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	24
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.....	28
TABLA 3. CONSUMO ALIMENTARIO EVALUADO POR LA ENCUESTA SNUT EN LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO	30
GRÁFICA 2. PREVALENCIA DE <i>FGF-21 rs499765</i> EN SUJETOS CONTROL Y SUJETOS CON NAFLD	31
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE SUJETOS CONTROL Y SUJETOS CON NAFLD, SEGÚN LOS GENOTIPOS PARA <i>FGF-21 rs499765</i>	33
TABLA 5. CONSUMO ALIMENTARIO EVALUADO POR SNUT EN LOS PARTICIPANTES CON NAFLD DEL <i>FGF-21 rs499765</i>	34
GRÁFICA 3. PREVALENCIA DE <i>TM6SF2 rs58542926</i> EN LA MUESTRA TOTAL DE PARTICIPANTES	35
GRÁFICA 4. PREVALENCIA DE <i>TM6SF2 rs58542926</i> EN SUJETOS CONTROL Y SUJETOS CON NAFLD.....	35

GRÁFICA 5. ASOCIACIÓN DE *TM6SF2 rs58542926* CON INSULINA EN SUJETOS CONTROL Y SUJETOS CON NAFLD.....36

GRÁFICA 6. ASOCIACIÓN DE *TM6SF2 rs58542926* CON HOMA EN SUJETOS CONTROL Y SUJETOS CON NAFLD.....37

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE SUJETOS CONTROL Y SUJETOS CON NAFLD, SEGÚN LOS GENOTIPOS PARA *TM6SF2 rs58542926*.....39

TABLA 7. CONSUMO ALIMENTARIO EVALUADO POR SNUT EN LOS PARTICIPANTES CON NAFLD DEL *TM6SF2 rs58542926*.....40

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD por sus siglas en inglés) es definido como la acumulación de grasa a nivel hepático, en ausencia de consumo excesivo de alcohol. Su patogenia es relacionada a la presencia de síndrome metabólico y obesidad ⁽²⁻⁴⁾.

La enfermedad es silenciosa y no se presentan síntomas, su diagnóstico se realiza principalmente por medio de biopsia hepática o estudios de imagen; aunque se han probado diversos biomarcadores séricos, para su diagnóstico. Por lo que es una entidad en la mayoría de los casos asintomática, en las fases iniciales, por lo que los síntomas pueden presentarse hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad ⁽⁵⁻⁷⁾.

Se ha demostrado que, uno de los factores determinantes de esta patología es la genética del individuo, por lo que se ha identificado variantes genéticas asociadas al desarrollo de esteatosis hepática, tales como, los genes *TM6SF2* y *PNPLA3*, en los cuales se han identificado polimorfismos en un sólo nucleótido que confieren en un mayor riesgo hacia el desarrollo y progresión de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de los polimorfismos *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* en población mexicana con hígado graso no alcohólico debido que se ha observado que no hay información al respecto y que no se han estudiado estos polimorfismos en esta población de interés.

MARCO TEORICO

Las enfermedades digestivas representan de los problemas más frecuentes en la atención sanitaria, más de la mitad de los pacientes que acuden a consulta es por motivos de este tipo de enfermedades como enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diverticulosis o diverticulitis, estreñimiento, diarrea, síndrome de intestino irritable, reflujo gastroesofágico, litiasis biliar, hepatitis e hígado graso no alcohólico. ⁽¹⁾

La enfermedad de hígado graso no alcohólico, conocido como NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) por sus siglas en inglés se caracteriza por una excesiva acumulación de intrahepática de lípidos mayor al 5% del peso total del hígado; comprende un amplio espectro de alteraciones que van desde la esteatosis simple (esteatosis sin presencia de inflamación), la cual confiere susceptibilidad a desarrollar inflamación en el tejido hepático (Esteatohepatitis no alcohólica o NASH por sus siglas en inglés), que conlleva al deterioro de la estructura y fisiología hepática, caracterizada por el desarrollo de fibrosis, progresando hasta cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular (Ver *Figura 1*) ⁽²⁻⁴⁾.

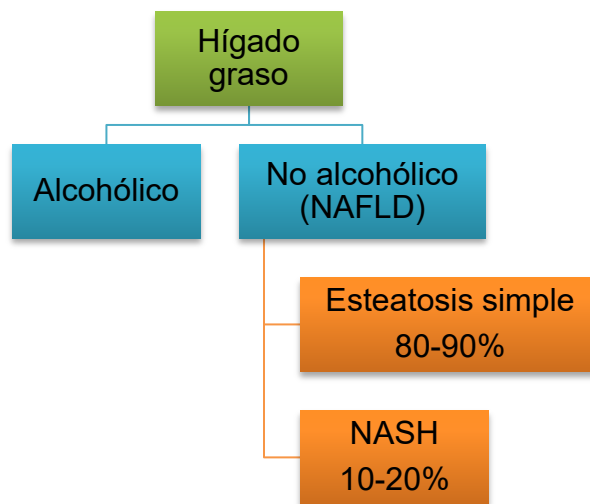


Figura 1. Clasificación del hígado graso ⁽²⁾.

Se puede observar los tipos de hígado, además que el 80-90% de la población pueden presentar esteatosis simple mientras que el 10-20% pueden presentar NASH.

Actualmente, NAFLD es una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica y se ha descrito que el NAFLD se asocia de manera significativa con el síndrome metabólico y sus comorbilidades. También se ha encontrado que existe relación con síndrome de ovario poliquístico, enfermedades endocrinas, apnea del sueño y resección pancreatoduodenal ^(2,5-7).

Además de los factores mencionados anteriormente, la microbiota intestinal tiene un papel en el desarrollo de NAFLD. La permeabilidad intestinal tiene una función importante en estimular una respuesta hepática adaptativa dirigida a perseverar la homeostasis frente a antígenos proveniente de la circulación de la vena porta, existiendo factores externos e internos ⁽⁸⁾.

Respecto a los factores externos, se sabe que un desequilibrio intestinal conocido como disbiosis intestinal es el resultado de un aumento de patógenos y la liberación de diversos mediadores como endotoxinas y patrones moleculares que contribuyen a la inflamación local y sistémica, además de estos cambios, el acceso a moléculas como lipopolisacáridos, cuya liberación en la circulación portal produce una respuesta inmunológica en el hígado. Estos mediadores proinflamatorios que son producidos a nivel luminal realizan cambios en las proteínas; como en la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) mediada por la vía factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B, por sus siglas en inglés) aumenta la permeabilidad intestinal. También el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) promueve la liberación de neutrófilos adheridos al endotelio vascular, siendo el resultado de radicales libres y síntesis de óxido nítrico, por lo que hay vasodilatación local y permeabilidad intestinal ⁽⁸⁾.

Mientras que los factores internos que provocan disbiosis intestinal es por medio de patologías como síndrome metabólico o enfermedad de Crohn, pero también por medio de alergias por alimentos con hipersecreción de la inmunoglobulina E (IgE), que se encuentra asociada con mecanismos proinflamatorios ⁽⁸⁾.

Así que, los factores externos e internos circulan por la vena porta y son transportados al hígado y son distribuidos entre los espacios de células de revestimiento sinusoidal y los hepatocitos, dado que estas moléculas son capaces de activar una serie de cascadas de señalización ocasionando respuestas proinflamatorias. Estos efectos ocurren después de su interacción con los receptores tipo Toll (TLR, Toll like receptors) que se encuentran en las células de Kupffer del hígado, estas células sintetizan y liberan mediadores proinflamatorios como interleucina- 8 beta (IL-1 β) y TNF- α , por lo tanto, hay hiperactividad de la NADPH oxidasa de las células de Kupffer, amplifican estímulos de proliferación o apoptosis que determinan el destino celular incluyendo las vías de señalización de NF-kB y de las quinasas c-Jun N-terminal (JNK) ⁽⁸⁾.

La prevalencia del NAFLD a nivel mundial va del 10 al 30% en países sub y desarrollados siendo la enfermedad hepática más frecuente, observándose que un 50-75% en personas con diabetes tipos II, 50% con dislipidemia y un 90% en pacientes con obesidad llegan a presentar NAFLD. Europa presenta una prevalencia del 12 a 18%, mientras que en Estados Unidos va del 27 a 38% ⁽⁹⁻¹²⁾. La prevalencia en México es de 14 a 34% entre la edad de 15 y 80 años llegan a presentar NAFLD, incrementando su presencia 4.6 veces en población con obesidad. Se ha identificado en la Ciudad de México el 22.8% de las personas con síndrome metabólico padecen hígado graso no alcohólico ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Por lo que, las personas con NAFLD no suelen percatarse de la enfermedad, debido a que es en la mayoría de los casos asintomática y frecuentemente presentan pruebas de funcionamiento hepático en rangos normales, por lo que a menudo es diagnosticada por accidente, durante estudios de rutina; sin embargo el estándar de oro para su correcto diagnóstico y estratificación es la biopsia hepática; presentando el inconveniente de ser un estudio invasivo y que confiere riesgos al paciente; sin embargo existen métodos imagenológicos validados para establecer su diagnóstico, tales como la elastografía transitoria, siendo un estudio no invasivo, disponible, económico y brinda información útil para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Las pruebas de función hepática sirven como biomarcador para detectar alteraciones hepáticas, contando los niveles de ALT (Alanina aminotransferasa) y AST (Aspartato aminotransferasa), pero pueden llegar a al carecer de suficiente sensibilidad o especificidad para NAFLD ⁽¹⁸⁾.

Al ser NAFLD una entidad estrechamente relacionada a la obesidad, se ha correlacionado muy bien algunos parámetros de composición corporal, como lo es un incremento en las reservas de grasa corporal total, con el desarrollo de NAFLD, e incluso como un factor de riesgo a la progresión de la enfermedad. Otros parámetros relacionados son los relacionados al síndrome metabólico, tales como las hiperglucemias resistencia a la insulina, dislipidemia y alteraciones en la tensión arterial ⁽¹⁴⁾.

Entre estos factores fisiopatológicos vinculados con la presencia del NAFLD también se encuentran las mutaciones del *PNPLA3* y la carga genética ⁽¹⁹⁾. Existiendo evidencia de que el componente genético influye en el NAFLD:

Un estudio en adultos con NAFLD cuyos parientes presentaban NASH, se descubrió una relación entre 7 de las 8 familias estudiadas ⁽²⁰⁾. Otro estudio que se realizó para corroborar fue en un grupo de niños con NAFLD comparándose con sus padres y hermanos, mientras tenían a otro grupo de niños con las mismas características, pero sin presentar NAFLD siendo también comparados. Encontrándose que NAFLD es más frecuente entre los niños con padres y hermanos con la enfermedad que los que no la padecen (59% a 78% contra 17% a 37%) ⁽²⁰⁻²²⁾.

En Finlandia se estudió a gemelos monocigotos y dicigotos con obesidad mostrando una correlación de la ALT y niveles séricos de insulina, se demostró que fueron más altas en los gemelos monocigotos que en los gemelos dicigotos ⁽²³⁾.

Además de los anteriores, la presencia de NALFD es más frecuente en los hispanos con un 45%, un 33% en caucásicos y un 24% en afroamericanos, presentándose que el riesgo de enfermedades metabólicas y las características socioeconómicas están asociadas con la NAFLD, ya que reportaron que hubo diferencias en la distribución de

la acumulación de grasa y resistencia a la insulina, encontrando variación en el polimorfismo *PNPLA3* ⁽⁵⁾.

Después de la publicación de la secuencia del genoma humano, Lander se enfocó en categorizar la variación del ADN humano, creando una hipótesis acerca del “común de enfermedad/variante común” (CD/CV), proponiendo la susceptibilidad de la enfermedad relacionándose con los efectos combinados a los múltiples polimorfismos, por lo que las personas afectadas tienen una relación con los alelos causales en común ⁽⁵⁾ (Ver tabla 1):

Los modificadores genéticos de NAFLD	
Metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina	<i>ENPP1; IRS1; SLC2A1; TCF7L2; PPARG.</i>
Esteatosis	Importación o síntesis de lípidos hepáticos: <i>SLC27A5. LPIN1</i> Exportación u oxidación de lípidos hepáticos en esteatosis: <i>PNPLA3; NR1I2; PPARA; PEMT; MTTP; APOC3; APOE.</i>
Esteatohepatitis	Estrés oxidativo: <i>HFE; GCLC; GCLM; ABCC2; SOD2.</i> Respuesta a la endotoxina: <i>TLR4; CD14.</i> Citocinas: <i>TNF; IL6.</i>
Fibrosis	<i>KLF6</i>

Tabla 1. Genes modificadores del NAFLD ⁽⁵⁾

ENPP1= Ectonucleotide Pyrophosphatase 1, IRS1= Insulin receptor substrate 1, SLC2A1= Solute Carrier Family 2 Member 1, TCF7L2= Transcription Factor 7 Like 2, PPARG = Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma, SLC27A5= Solute Carrier Family 27 Member 5, PNPLA3= Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, NR1I2= Nuclear Receptor Subfamily 1 Group I Member 2, PPARA= Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha, PEMT= Post-editing machine translation, MTTP= Microsomal triglyceride transfer protein, APOC3= Apolipoproteína C-III, APOE= apolipoproteína E, HFE= hemocromatosis hereditaria, GCLC= Glutamate-cysteine ligase catalytic, GCLM = Glutamate-Cysteine Ligase Modifier, ABCC2= ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2, SOD2= Superoxide dismutase 2, mitochondrial, TLR4= Toll-like receptor 4, CD14= cluster of differentiation 14, TNF= tumor necrosis factor, IL6= Interleucina-6, KLF6= factor 6 Kruppel-like.

Se ha identificado varios factores genéticos relacionados con el desarrollo de enfermedad hepática, atribuyéndose que los polimorfismos de un solo nucleótido *PNPLA3*, *NCAN*, y *LYPLAL1* (*Lysophospholipase-like 1*) se encuentran vinculados con

el desarrollo de la esteatosis, inflamación lobular y/o fibrosis, observándose que al sustituir la isoleucina a metionina en la posición 148 del *rs738409* del gen *PNPLA3*, se relaciona con el aumento de grasa hepática, progresando a fibrosis hepática y al carcinoma hepatocelular ^(19,24-25).

El estudio de asociación del genoma (Genomewide association studies, GWAS) ha demostrado el papel que realiza *PNPLA3* sobre la enfermedad, identificando como un gen importante para su desarrollo. Se resaltan tres estudios importantes demostrados con diferente color (Ver *figura 2*), encontrando los genes vinculados con el NFALD, pero en los tres concuerdan que el gen más sobresaliente es el *PNPLA3* con el desarrollo de la enfermedad, examinado la acumulación de triglicéridos a nivel hepatocelular junto con índices bioquímicos en población adulta como pediátricos analizando los niveles de ALT y AST ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

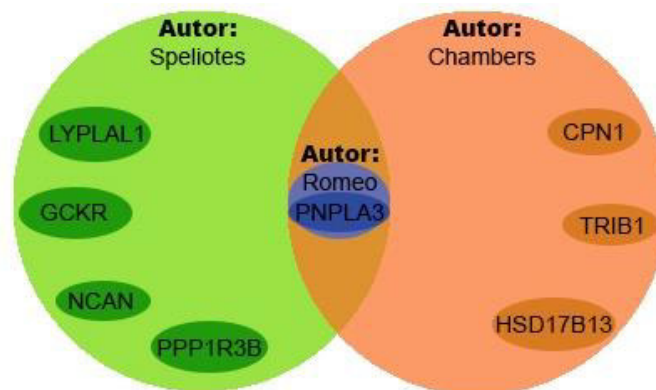


Figura 2: Estudios GWAS sobre el NAFLD.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; CPN1, cadena catalítica de carboxipeptidasa; HSD17B13, 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 13; GCKR, proteína reguladora de glucoquinasa; LYPLAL1, proteína 1 similar a lisofosfolipasa; NCAN, proteína núcleo neurocana; PPP1R3B, subunidad reguladora 3B de proteína fosfatasa; PNPLA3, proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa tipo patatina; TRIB1, tribbles homólogo 1 ⁽⁵⁾.

TM6SF2

Se han realizado estudios acerca de la variante E167K del gen Transmembrana 6 súper familia miembro 2 (Transmembrane 6 superfamily member 2, *TM6SF2*) que está relacionado a esteatosis y alteración de los lípidos hepáticos, aminotransferasas séricas y lipoproteínas llegando a alterar la expresión del gen *TM6SF2*, causando inflamación y

fibrosis ^(3,19). La variante se encuentra sustituida de una adenina a una guanina en el nucleótido codificante 499, que sustituye al glutamato con lisina ⁽²⁹⁾.

En un análisis univariante, se observó que el *TM6SF2 rs58542629* se encuentra relacionada con la presencia de NAFLD, debido que el *TM6SF2 rs58542629* es mediada por los alelos T de los triglicéridos y colesterol siendo relacionada con el aumento de triglicéridos hepáticos, por lo que predispone a la fibrosis hepática, mientras que los alelos C promueven la excreción de VLDL ⁽³⁰⁻³¹⁾.

Para entender la función biológica y los mecanismos patógenos de la enfermedad relacionados con *TM6SF2* que se expresa en el retículo endoplásmico (RE) y en el complejo de Golgi, se especula que actúa bajo la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTTP por sus siglas en inglés) para facilitar la lipidación de la partícula de VLDL naciente mediante la transferencia de lípidos neutros. La síntesis de VLDL (Ver figura 3) comienza en (RE) con la adición contranlacional de fosfolípidos apo B. Posteriormente se añade TG a la partícula de VLDL que va requerir MTTP, así que la partícula de VLDL parcialmente lipidada se empaqueta en vesículas de COP II y se exporta al complejo de Golgi. Siguiendo los siguientes pasos:

1. *TM6SF2* promueve esta lipidación, transportando lípidos neutros a la partícula de VLDL mediante la transferencia de lípidos a MTTP.
2. Después a LD neutro en la luz del RE
3. O directamente a la partícula VLDL naciente
4. y 5. Alternativamente, *TM6SF2* podría participar en la transferencia de lípidos a la partícula en el camino hacia dentro del complejo de Golgi ⁽³²⁻³⁴⁾.

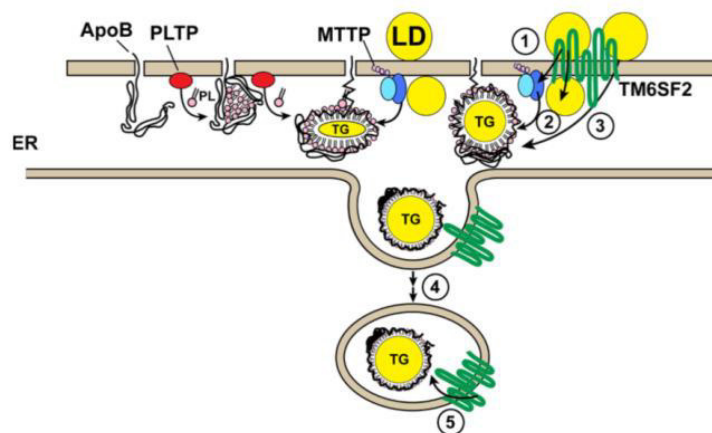


Figura 3. Esquema del rol *TM6SF2* en la síntesis del VLDL ⁽³⁴⁾

Un estudio en ratones demostró que la inactivación del gen conduce a la acumulación de lípidos en los enterocitos, otro sitio de expresión de *TM6SF2* y de síntesis/secreción de lipoproteínas que contienen apoB. Por razones no claras, los lípidos se acumulan en el estroma de las vellosidades del intestino delgado, encontrando que la expresión de *TM6SF2* es alta en las tres regiones del intestino delgado, en contraste con otras proteínas implicadas en la absorción de lípidos. Por lo que *TM6SF2* puede tener una actividad independiente de su función en la formación de lipoproteínas que contienen apoB. ⁽³⁵⁾.

FGF-21

Mientras que el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (*FGF-21*) es un miembro de la superfamilia que se expresa principalmente en el hígado y en el timo, siendo este último en menor medida. Es una hormona hepática que tiene una amplia gama de acciones endocrinas desempeñando un papel importante en la regulación de funciones de tejido y órganos con relevancia endocrina, como también siendo un regulador en los procesos metabólicos. Se ha visto que es un regulador endógeno importante para el metabolismo sistémico de glucosa y lípidos, llegándose a demostrar que *FGF-21* mejora la captación de glucosa a través de la insulina en los ratones y en adipocitos humanos in vitro ⁽³⁷⁻³⁸⁾.

Los niveles séricos de *FGF-21* aumentan en ratones y humanos con sobrepeso y obesidad. Estudios previos han relacionado la elevación de *FGF-21* con daño hepático crónico, sobre todo en la acumulación de grasa en el hígado y aumento de triglicéridos y disminución del colesterol HDL, por lo que se puede utilizar como un biomarcador de NAFLD ⁽³⁷⁻³⁸⁾.

Se realizó un estudio en población China determinando las características clínicas del NAFLD, siendo índice de masa corporal (IMC), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) y los niveles de proteína *FGF-21*, este último se ha encontrado como un biomarcador para detectar síndrome metabólico y diabetes tipo II. Se encontró que el polimorfismo *rs499765* se

encuentra co-relacionado con el biomarcador de los niveles de la proteína en suero y las diferentes variantes modifican la cantidad de FGF-21 en suero ⁽³⁸⁾.

Un estudio de Sookoian S, Castaño G y et al se incluyeron 361 sujetos, de los cuales fueron 135 controles y 226 con NAFLD compartiendo las mismas características. El objetivo del estudio era demostrar que el gen *TM6SF2* modula la gravedad de la enfermedad. Se les realizó exámenes de sangre y aplicando los lineamientos de acuerdo al National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III de Scott M, Diane B, Clark L, et al ⁽³⁹⁾ y un análisis de prueba genotípica relacionándose con el gen *TM6SF2*. Sin embargo se encontró que el gen no se encuentra asociado con los grados de avance de la enfermedad ($P=0.027$). Por lo que concluyeron que el gen *TM6SF2* se encuentra asociada con un pequeño efecto sobre las probabilidades de la enfermedad ⁽⁴⁰⁾.

Krawczyk M, Rau M y et al con 515 pacientes con NAFLD entre los cuales 320 pacientes se les realizó una biopsia hepática, ensayos en PCR para las variantes *PNPLA3*, *TM6SF2* y *MBOAT7*. Los resultados que se obtuvieron fueron que los portadores de los alelos *PNPLA3* y *TM6SF2* mostraron aumento de AST y ALT ($P<0.05$). El *PNPLA3* se relacionó con los grados de esteatosis ($P<0.001$) y los estadios de fibrosis ($P<0.001$), mientras que el *TM6SF2* solo con los grados de esteatosis ($P=0.003$) ⁽⁴¹⁾.

Mientras que Luukkonen P, Zhou Y y et al reclutaron 90 pacientes entre ellos sometidos a cirugía bariátrica. Una semana previa a la cirugía se les realizó mediciones antropométricas y pruebas sanguíneas. Se dividió el grupo basándose en su genotipo (*TM6SF2 E147K*, *TM6SF22EK/KK* y *TM6SF2EE*), observándose que existe correlación con las vías de ácidos grasos, triglicéridos y metabolismo VLDL. Llegando a concluir que los genes se encuentran relacionados con las vías de lípidos ($P= <0.001$) ⁽⁴²⁾.

En la investigación de Musso G, Cipolla U y et al se evaluó el efecto del polimorfismo *TM6SF2* en el metabolismo postprandial de lipoproteínas, oxidación de los nutrientes en pacientes con NAFLD. Contó con 120 pacientes, de los cuales 60 fueron personas

sanos y los otros 60 con NAFLD. En conclusión el polimorfismo se asocia con la oxidación de nutrimentos, glucosa y niveles lipídicos ($P= 0.006$)⁽⁴³⁾.

Los investigadores Eslam M, Mangia A y et al asociaron los exomas del polimorfismo TM6SF2 E167K como determinante de la esteatosis hepática en NAFLD. El análisis se realizó en 3260 pacientes con enfermedad hepática viral, no virales y pacientes sanos. Se encontró que en los sujetos con NAFLD presentaron alteraciones en los lípidos séricos y en la esteatosis hepática ($p= 0.02$), reduciendo la expresión de proteínas de transferencia de triglicéridos microsomales. Por lo que se concluyó que el gen promueve la esteatosis y alteraciones lípidicas⁽⁴⁴⁾.

JUSTIFICACIÓN

NAFLD tiene una alta prevalencia en México y a nivel mundial, siendo la más común entre las enfermedades hepáticas, los mecanismos fisiopatológicos de ésta no se han esclarecido.

Por lo general, NAFLD es una entidad benigna, sin embargo, algunos sujetos presentan riesgo incrementado sobre la progresión de la enfermedad, aumentando la morbi mortalidad asociada a esta entidad; por lo que se ha estimado que en población estadounidense, NAFLD se posiciona como la tercera causa para la indicación de trasplante hepático, lo que ocasiona una gran utilización de recursos económicos al sector salud.

Por lo anterior, y dado el incremento a nivel mundial y en México de la prevalencia de sobrepeso y obesidad, y sus comorbilidades asociadas como lo es la NAFLD, es importante identificar los factores de riesgo a desarrollarla, para así esclarecer los mecanismos moleculares, que favorecen la instauración de esta enfermedad y su progresión; siendo así que se han propuesto polimorfismos de un sólo nucleótido como variantes asociadas al desarrollo de NAFLD, independientemente de otros factores. El polimorfismo en *PNPLA3* se ha relacionado con la instauración y progresión de NAFLD.

Es de suma importancia identificar estas variantes genéticas y su prevalencia en esta población de pacientes en el ámbito de nuestro país, debido a que la evidencia en México es limitada, además de que, identificar la frecuencia de estas alteraciones genéticas, abre paso al desarrollo de nuevos tratamientos y abordajes para detectar una enfermedad y utilizarla como biomarcador que permita su diagnóstico preventivo, siendo menos invasiva que otros biomarcadores, pero dependiendo de las alteraciones genéticas de la población.

En el estudio de las variantes de riesgo, es siempre relevante identificar las posibles asociaciones con los fenotipos característicos de las enfermedades, en este caso NAFLD, siendo aquí donde el profesional de la nutrición puede contribuir mediante las

determinaciones y mediciones que apoyen desde el aspecto clínico la relevancia con el aspecto genético.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los polimorfismos de riesgo del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* son más prevalentes en personas con hígado graso no alcohólico en comparación con sujetos sanos en población mexicana?

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Las personas con hígado graso no alcohólico presentan una mayor prevalencia de los polimorfismos de riesgo del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* que se asocia con el desarrollo de esteatosis en comparación con sujetos sanos en población mexicana.

Hipótesis nula

Las personas con hígado graso no alcohólico no presentan una mayor prevalencia de los polimorfismos de riesgo del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* que se asocia con el desarrollo de esteatosis en comparación con sujetos sanos en población mexicana.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de los polimorfismos del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* en una cohorte de pacientes con hígado graso no alcohólico y su relación con el desarrollo de esteatosis hepática en comparación con sujetos sanos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la frecuencia de los polimorfismos del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* en una cohorte de pacientes con hígado graso no alcohólico y sujetos sanos.
- Correlacionar la presencia de los polimorfismos del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* con el desarrollo de esteatosis hepática de pacientes con hígado graso no alcohólico en comparación con sujetos sanos con:
 - Parámetros bioquímicos (Glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL) y niveles séricos de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (ALT y AST).
 - Resistencia a la insulina determinada por el índice HOMA-IR.
 - Índice de masa corporal (IMC).
 - Índice cintura-cadera (ICC).
 - Masa grasa y masa libre de grasa obtenidas por la composición corporal mediante impedancia bioeléctrica.
 - Ingestión de energía y nutrientes por medio del cuestionario de frecuencia de alimentos “Sistema de Evaluación de Hábitos y Consumo de Nutrientes” (SNUT).
 - CAP y kPa obtenidos por el estudio de elastografía transitoria (FibroScan Echosens®).

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio

Observacional, comparativo, correlacional, de corte transversal prospectivo.

b) Población de estudio

Población de 18 a 60 años con y sin padecimiento de NAFLD.

c) Tamaño de la muestra

Para estimar la muestra del protocolo se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Dónde:

$$\rightarrow N=156 \quad \rightarrow p=8\% \quad \rightarrow q=92\% \quad \rightarrow d=5\% \quad \rightarrow Z=1.9$$

Se eligió esta fórmula debido a que se conoce el número de pacientes que asisten en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) a consulta de hígado graso al año siendo un número de 156 aproximadamente. Además, se investigó la frecuencia de los polimorfismos en artículos, encontrándose que en el estudio de Sookoian S, Castaño G, Scian R, et. al; 2015⁽³⁸⁾ presentan una población 361 pacientes adultos argentinos, 135 fueron sujetos control y 226 fueron sujetos con NAFLD, con un porcentaje del 8% de frecuencia del alelo menor del polimorfismo rs58542926 en el gen TM6SF2.

El intervalo de confianza es del 95% y la precisión de la estimación para el nivel de confianza es del 5%. Por lo que se requiere una muestra de 78 individuos sanos y 78 con NAFLD. Considerando un porcentaje de pérdidas del 10%.

d) Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia.

e) Criterios de inclusión

Casos: NAFLD

- Hombre/Mujer de 18 a 60 años
- Diagnosticados con NAFLD medido por elastografía transitoria (FibroScan Echosens®).
- Ausencia de consumo excesivo de alcohol evidenciado por cuestionario AUDIT

- IMC de $>25 \text{ kg/m}^2$

Controles: Sanos

- Hombre/Mujer de 18 a 60 años
- Con un grado de esteatosis 0, evidenciado por elastografía transitoria (FibroScan Echosens®)
- Ausencia de consumo excesivo de alcohol evidenciado por cuestionario AUDIT
- IMC $< 24.9 \text{ kg/m}^2$

f) Criterios de no inclusión

- Diagnosticados con diabetes
- Mujeres embarazadas
- Virus de hepatitis B o C
- Enfermedades autoinmunes
- Alguna otra enfermedad hepática
- Medicamentos hepatotóxicos de manera crónica (Prednisona, Valproato, etc.)
- Consumo de ácido ursodesoxicólico, selenio metionina, metadoxina, omega 3 en presentación farmacológica, prebióticos, vitamina E u alguno fármaco suplementos para disminuir el grado de esteatosis.
- Fármacos hipoglucemiantes.
- Recibiendo tratamiento nutricional para sobrepeso/obesidad o NAFLD.

g) Procedimiento metodológico

1. Se presentó y aprobó el proyecto ante el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) con el folio GAS-1897-16/19-1.
2. Se invitó a población abierta a participar en el estudio y se les comentó que si conocían a personas interesadas en participar les comentarían que asistieran

al departamento de gastroenterología para conocer más información sobre proyecto.

3. Se les entregó el consentimiento informado (ANEXO 1) donde se explicó en qué consistía el protocolo, lo que se planeaba realizar con sus muestras sanguíneas y en qué consistía su aceptación voluntaria para participar en el estudio cumpliendo con las normas y estándares éticos en investigación humana.
4. Una vez que el paciente aceptó participar, la pasante de nutrición, citó a los participantes en el laboratorio de Gastroenterología del INCMNSZ, y ahí se les entregó el “Cuestionario auto aplicable AUDIT para consumo de alcohol” (ANEXO 2) ⁽⁴³⁾ el cual cuenta con 10 preguntas y cada respuesta tiene un puntaje que va del 0 al 4, al obtener un resultado mayor de 8 significa que el sujeto tiene un alto consumo de alcohol. Estos resultados se capturaron en la base de datos.
5. Una vez aceptados por el criterio de ausencia de consumo excesivo de alcohol evidenciado por cuestionario AUDIT; la pasante les agendó una fecha para la toma de muestra y realizó los preparativos de material y equipo para la misma en el laboratorio. Se les solicitó que se presentarán a la toma de muestra sanguínea en ayuno de 12 horas, se tomaron 3 muestras en el laboratorio de Gastroenterología del INCMNSZ con la ayuda de MC María Sarah Sixtos Alonso y el cDr Niko Alain Cruz Sancén.
6. Obtenidas las muestras se dejaron reposar entre 10 a 15 minutos y después se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm para extraer suero, plasma y leucocitos colocándolos en 3 tubos eppendorf de 1.5 ml cada una etiquetada conforme a la fecha, tipo de muestra y número de identificación del paciente.
7. Se congelaron las muestras a -70° C previamente para la extracción del ADN.
8. Se realizaron determinaciones de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, ALT, AST del suero de las muestras obtenidas previamente, para ello se descongelan las muestras a -4°C hasta su medición. El día de la medición se mantuvieron las muestras en hielo para conservarlas estables durante el proceso de medición, en el cual se agregan 200 µL de una muestra de suero

a cada recipiente adaptado al equipo COBAS c111 junto con los reactivos correspondientes que miden cada parámetro anteriormente mencionados por medio de colorimetría. Una vez obtenidos los resultados se les entregaron al investigador encargado.

9. De las mismas alícuotas de suero, tratadas como se describió en el punto anterior, se realizó un ensayo inmuno enzimático (ELISA), utilizando el kit de Human Insulin de Millipore, para determinar la cuantificación de los niveles de insulina, fue revelado mediante el lector de microplacas EPOCH 2, de la compañía Biotek. Los resultados se expresaron en UI/mL, el cual se utilizó para determinar resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR, ingresando los datos de glucosa e insulina a una calculadora web. (<https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance>).
10. La pasante de nutrición pesó y midió la talla del paciente por medio de una báscula con estadímetro marca SECA, la circunferencia de cintura y cadera por medio de una cinta métrica marca Lufkin, estandarizada por la nutrióloga del departamento de gastroenterología con nivel ISAK 1 ⁽⁴⁴⁾. Las mediciones se hicieron por triplicado con un margen de error de <0.5 cm y en la báscula 0.1 kg. Una vez obtenidos el peso, la talla, circunferencia de cintura y cadera, se calculó el IMC (índice de masa corporal) dividiendo el peso en kilogramos entre talla en metros (m) al cuadrado, clasificando al paciente de acuerdo a los puntos de corte de IMC de la OMS ⁽⁴⁵⁾ y el ICC (índice cintura-cadera) dividiendo cintura en cm entre cadera en cm. Y se realizó una impedancia eléctrica para conocer su composición corporal por medio del equipo RJL Systems modelo QUANTUM IV 2009, que cuenta con una corriente eléctrica de 50 KHz. Se pidió al paciente que se quitará el material de metal que portara, que se presentara con 4 horas de ayuno y que se colocara en posición supina sobre la camilla, mientras las pasantes de nutrición le colocaron los electrodos en la mano, muñeca, pie y tobillo y se realizó la medición y se anotó los resultados de reactancia, resistencia y ángulo de fase para obtener los resultados e ingresarlos en el programa del equipo

mencionado y obtener los resultados de masa grasa en kilogramos, masa grasa en porcentaje, masa libre de grasa en kilogramos y masa libre de grasa en porcentaje. Estos resultados se pasaron a la base de datos.

11. Después de realizar las mediciones anteriores, la pasante de nutrición solicitó las citas para los participantes en la clínica de hígado en INCMNSZ para que les realizaran el estudio de elastografía transitoria (FibroScan Echosens®).
12. El día de la cita, las pasantes de nutrición les aplicaron a los participantes, un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos “Sistema de Evaluación de Hábitos y Consumo de Nutrientes” (SNUT) (ANEXO 3) ⁽⁴⁵⁾ creado por el Instituto Nacional de Salud Pública y validado en población mexicana; el cual consta de 104 ítems de fácil comprensión para el paciente en el cual registran su consumo de alimentos por días, semanas o al mes, marcando el número de veces que consume los alimentos enlistados divididos en 10 grupos. Este cuestionario no pudo ser aplicado a todos los participantes del estudio por falta de tiempo y solo se aplicaron a 13 pacientes. Posteriormente los datos obtenidos se ingresaron al software SNUT, que reportó el consumo de kilocalorías totales por día, porcentaje y gramos de hidratos de carbono, lípidos y proteínas por día; estos datos fueron capturados en la base de datos.
13. Una vez que el paciente contestó la encuesta SNUT, se acompañó al estudio de elastografía transitoria (FibroScan Echosens®), que evalúa la presencia de hígado graso (Grado 1, 2 o 3) medido por CAP por medio de ondas ultrasónicas a través de la grasa hepática, a mayor grasa hay mayor puntuación del CAP que va de los 100 dB/m a > 400 dB/m, por lo que < 238 dB/m= grado 0 (S0), 238 a 260 dB/m= grado 1 (S1), 260 a 290 dB/m= grado 2 (S2) y >290 dB/m= grado 3 (S3). También mide fibrosis hepática (Grado 1, 2, 3 y 4), genera una pantalla de video una imagen a la onda elástica, esto es porque el hígado es elástico y se presenta con un valor de rigidez hepática medido en kilopascales (kPa). Los valores de elasticidad que detecta el equipo van de los 2.5 a 75 kPa, en el que <7.6 kPa= F0-F1 (Grado 0-1), 7.7-9.4 kPa= F2 (Grado 2), 9.5-14 kPa= F3 (Grado 3) y >14 kPa = F4 (Grado 4).

De la interpretación de resultados se encargó el médico en turno entregando los resultados por escrito al paciente y al investigador.

Técnica de extracción de ADN estandarizada por el laboratorio de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán:

14. A la par de la extracción de sangre para obtener suero, con la misma punción se recolectaron dos tubos de 4 mL con anticoagulante, centrifugados 10 minutos a 3000 rpm, para separar los componentes sanguíneos, y se extrajo mediante pipeta desechable la capa de leucocitos, la cual se mantuvo a -80°C, hasta su procesamiento. Al momento de procesar se descongeló en hielo una alícuota de la capa de leucocitos, para la extracción de ADN genómico para la determinación del polimorfismo mencionado mediante PCR tiempo real. Se utilizó la siguiente metodología:

- a. En un tubo de 15 mL adicional 1.5 mL de sangre total y 1.5 mL de TKM1 con tritón. Agitar en vórtex por 2 minutos. (Repetir 3 veces).
- b. Centrifugar a 3000 rpm por 10 minutos.
- c. Eliminar el sobrenadante y resuspender en 1.5 mL de TKM1 sin tritón (Repetir 3 veces).
- d. Agitar hasta disolver el botón y centrifugar a 3000 rpm por 10 minutos.
- e. Eliminar el sobrenadante y resuspender totalmente el botón en 500 µL de TKM2 más 30 µL de SDS al 10%.
- f. Digestión: Dejar reposar por 10 minutos a 55°C hasta que quede transparente, en caso de que no sea así, dejar 5 minutos más.
- g. Agregar 300 µL de NaCl 6M. Mezclar por vórtex.
- h. Centrifugar 11500 rpm por 5 minutos.
- i. Dividir sobrenadante en 2 tubos eppendorf aproximadamente 525 µL cada uno.
- j. Aplicar 900 µL de ETOH hasta que se llene.
- k. Agitar por inversión, obteniendo las hebras de ADN suspendidas
- l. Centrifugar 12000 rpm por 10 minutos a 4°C.
- m. Decantar ETOH sin desprender el botón.

- n. Lavado: Aplicar 700 μ L de ETOH al 75% frío para eliminar el exceso de sales. Mezclar con vórtex.
- o. Centrifugar 14000 rpm por 5 minutos a 4°C.
- p. Decantar sobrenadante sin desprender el botón y quitar el exceso de gasa.
- q. Colocar los tubos eppendorf en el Speed Vac por 10 a 15 minutos.
- r. Resuspender el ADN en 200 a 250 μ L de agua inyectable.
- s. Reposar por 3 horas a 65°C
- t. Refrigerar
- u. Realizar la secuenciación en PCR de tiempo real, se siguió la siguiente metodología:
 - i. Descongelar las muestras en una capa de hielo, a la par con los reactivos correspondientes para el análisis del polimorfismo a estudiar.
 - ii. Prender el equipo LightCycler 2.0 de Roche® y programar el análisis siguiendo las instrucciones del fabricante de los reactivos:
 - 1. Desnaturalización a 95°C de un 1 ciclo en 10 minutos.
 - 2. Amplificación a 60°C de 45 ciclos de 1 minuto.
 - 3. Melthing Curve: 95°C de 1 ciclo de 1 minuto
40°C de 1 ciclo de 1 minuto.
85°C en continuo en 30 segundos
 - 4. Cooling program a 40°C de 1 ciclo en 30 segundos.
 - iii. Programar chequeo al equipo para comprobar que se encuentre en buen funcionamiento.
 - iv. Calcular la cantidad de agua (H₂O) especial para PCR, mix, sonda (*FGF-21 rs499765* o *TM6SF2 rs54582629*) y cloruro de magnesio (MgCl₂) y la cantidad de ADN de acuerdo al número de muestras a analizar, obteniendo una sumatoria total de 13 μ L entre los reactivos de PCR y la cantidad de ADN.

- v. De acuerdo con el cálculo de los reactivos anteriores (H₂O, mix, sonda y MgCl₂), pasar las cantidades a un tubo eppendorf, mezclarlos y rotarlo como “mix” y la fecha en que se preparó.
 - vi. De acuerdo al número de muestras a analizar, colocar en cada capilar especial para el equipo LightCycler 2.0 de Roche® la cantidad de mix preparado previamente más la cantidad de ADN
 - vii. Centrifugar los capilares en 2 segundos y colocarlos en un carrito especial para el equipo LightCycler 2.0.
 - viii. Colocar el carrito e iniciar el análisis de PCR en tiempo real y esperar 1 hora aproximadamente para observar los resultados.
 - ix. Identificar los alelos de riesgo que se desean estudiar de acuerdo a cada polimorfismo.
 - x. Anotar los resultados obtenidos.
15. Una vez que se concluyeron las mediciones y determinaciones se capturaron los resultados en una base de datos para su posterior análisis estadístico.
16. Se analizaron los resultados obtenidos y redactaron las conclusiones del estudio.
17. Se entregaron los resultados a los participantes del estudio por medio de correo electrónico o personalmente.

h) Variables

Tabla de variables:

Tabla de variables					
Variable	Clasificación	Tipo	Escala	Indicador	Unidad de medida
Glucosa	Dependiente	Cuantitativa	Razón	mg/dL	mg/dL
Triglicéridos	Dependiente	Cuantitativa	Razón	mg/dL	mg/dL
Colesterol total	Dependiente	Cuantitativa	Razón	mg/dL	mg/dL
HDL	Dependiente	Cuantitativa	Razón	mg/dL	mg/dL
LDL	Dependiente	Cuantitativa	Razón	mg/dL	mg/dL

Variable	Clasificación	Tipo	Escala	Indicador	Unidad de medida
ALT	Dependiente	Cuantitativa	Razón	U/L	U/L
AST	Dependiente	Cuantitativa	Razón	U/L	U/L
Resistencia a la insulina	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Unidad	Unidad
IMC	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	<p>*<18.5 Kg/m² = <u>bajo peso.</u></p> <p>*18.5 Kg/m² a 24.9 Kg/m² = <u>peso normal</u></p> <p>*25 Kg/m² a 29.9 Kg/m² = <u>sobrepeso</u></p> <p>*30 Kg/m² a 34.9 Kg/m² = <u>obesidad grado I</u></p> <p>↓</p> <p>*35 Kg/m² a 39.9 Kg/m² = <u>obesidad grado II</u></p> <p>↓</p> <p>*>40 Kg/m² = <u>obesidad grado III</u></p>	Kg/m ²
Índice cintura-cadera (ICC)	Dependiente	Cualitativa	Ordinal	<p>Hombre Androide: ≥1.0 Ginecoide: <1.0</p> <p>Mujer Androide: ≥0.8 Ginecoide <0.8</p>	Cm
Masa grasa	Dependiente	Cuantitativa	Proporción	%	%
Masa libre de grasa	Dependiente	Cuantitativa	Proporción	%	%
CAP	Dependiente	Cuantitativa	Razón	dB/m	dB/m
Kilopascales (kPa)	Dependiente	Cuantitativa	Razón	kPa	kPa
Ingestión de energía	Dependiente	Cuantitativa	Razón	Kcal/día	Kcal/día

Variable	Clasificación	Tipo	Escala	Indicador	Unidad de medida
Hidratos de carbono	Dependiente	Cuantitativa	Razón	g/día	g/día
Proteína	Dependiente	Cuantitativa	Razón	g/día	g/día
Lípidos	Independiente	Cuantitativa	Razón	g/día	g/día
CAP	Dependiente	Cuantitativa	Razón	dB/m	dB/m
Kilopascales (kPa)	Dependiente	Cuantitativa	Razón	kPa	kPa
Frecuencia del alelo de riesgo	Dependiente	Cuantitativa	Proporción	%	%

i) Tabla de operacionalización de variables

Variable	Operacionalización o definición
<i>Glucosa</i>	Fuente primaria de energía y principal intermediario del metabolismo ⁽⁴⁹⁾ .
<i>Triglicéridos</i>	Nombre que se le da las grasas saturadas en los análisis clínicos ⁽⁵⁰⁾ .
<i>Colesterol total</i>	Lípido que se encuentra de manera natural en el cuerpo, también es precursor de las hormonas esteroideas, vitamina D y ácidos biliares ⁽⁴⁹⁾ .
<i>HDL</i>	Son lipoproteínas pequeñas y densas, que transportan colesterol desde los tejidos al hígado ⁽⁴⁹⁾ .
<i>LDL</i>	Lipoproteínas pequeñas y menos densas. Un alto nivel de LDL puede provocar arteroesclerosis ⁽⁴⁹⁾ .
<i>AST</i>	Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos sobretodo en corazón, hígado y tejido muscular. Altos niveles puede ser que existan daños hepáticos ⁽⁴⁹⁾ .
<i>ALT</i>	Enzima aminotransferasa que se encuentra en mayor cantidad en el hígado. Altos niveles expresan daño hepático ⁽⁴⁹⁾ .
<i>Resistencia a la insulina</i>	Elevación de insulina que produce una disminución a la sensibilidad de eliminar glucosa mediada por insulina. ⁽⁵¹⁾ .
<i>IMC</i>	Estimación que se obtiene al dividir peso entre estatura elevada al cuadrado. Se considera a sujetos desnutridos con un IMC menor de 18.5, normal de 18.5 a 24.9 y sobrepeso/obesidad mayor de 25 ⁽⁵²⁾ .
<i>Índice cintura-cadera</i>	Determina la distribución de grasa de grasa androide o ginecoide. La distribución androide se ha relacionado con mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas debido a la acumulación de grasa visceral ⁽⁵³⁾ .

Variable	Operacionalización o definición
<i>Masa grasa</i>	Es la cantidad de grasa localizada en el tejido adiposo subcutáneo, representando la reserva energética del organismo ⁽⁵³⁾ .
<i>Masa libre de grasa</i>	Representa el peso del organismo después de restarle la masa grasa e incluye hueso, músculo esquelético, vísceras y agua, tanto extra como intracelular ⁽⁵³⁾ .
<i>Ingestión de energía</i>	Ingestión de alimentos y bebidas que contienen macronutrientes y energía, determinado por el cuestionario de frecuencia de alimentos "Sistema de Evaluación de Hábitos y Consumo de Nutrientes" (SNUT) ⁽⁵⁴⁾ .
<i>Hidratos de carbono</i>	Compuestos formados por carbono, hidrógeno y oxígeno más abundantes en la naturaleza y los más consumidos por los seres humanos, determinado por el cuestionario de frecuencia de alimentos "Sistema de Evaluación de Hábitos y Consumo de Nutrientes" (SNUT) ⁽⁵⁵⁾ .
<i>Proteína</i>	Moléculas formadas por aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, determinado por el cuestionario de frecuencia de alimentos "Sistema de Evaluación de Hábitos y Consumo de Nutrientes" (SNUT) ⁽⁵⁵⁾ .
<i>Lípidos</i>	Grupo de sustancias químicas capaces de mezclarse entre sí, formado por ceras, grasas, esteroides y carotenoides, determinado por el cuestionario de frecuencia de alimentos "Sistema de Evaluación de Hábitos y Consumo de Nutrientes" (SNUT) ⁽⁵⁵⁾ .
<i>CAP</i>	Ondas ultrasónicas que evalúan la presencia de hígado graso por medio de la grasa hepática, a mayor grasa hay mayor puntuación del CAP. ⁽⁵⁶⁾
<i>kPa</i>	Presenta el valor de rigidez hepática medido en kilopascales (kPa). Mientras más rigidez existe en el hígado es más probable de presentar fibrosis hepática. ⁽⁵⁶⁾
<i>Frecuencia del polimorfismo</i>	Variación alélica entre los individuos y diversidad en las especies ⁽⁵⁷⁾ .

j) Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis exploratorio de los datos para identificar que estuvieran completos y correctos, posteriormente se probó la normalidad de las variables (Glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, AST, ALT, IMC, ICC, ingestión de energía, hidratos de carbono, proteínas, lípidos, CAP y kPa) (Prueba de Kolmogorov-Smirnov). Se reportaron medias y desviaciones estándar (medianas y

rangos intercuartílicos si la distribución no es normal); así como frecuencias y porcentajes para la estadística descriptiva (Resistencia a la insulina, masa grasa, masa libre de grasa y frecuencia de polimorfismo).

Para el análisis comparativo se realizó la prueba chi cuadrada, y se desarrolló un análisis de regresión múltiple, y un análisis por modelo general lineal. Lo anterior con una significancia estadística de $p < 0.05$, en el paquete estadístico de Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, por sus siglas en inglés) versión 25 (IBM, Chicago, IL, USA. 2017).

k) Aspectos éticos

Se les entregó a los pacientes un consentimiento informado con el folio GAS-1897-16/19-1 ante el comité de ética del INCMNSZ, siendo parte de un protocolo de investigación. Se explicó en qué consiste el protocolo y las mediciones a realizar; en éste se especifica que el sujeto decide aceptar de manera voluntaria su participación en el estudio y menciona, que sus datos personales son confidenciales, siguiendo los lineamientos de la Ley federal de protección de datos personales, la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 y los lineamientos para protocolos de investigación, además de que las muestras se obtendrán acorde con la Declaración de Helsinki. Se le entregará una copia del consentimiento informado al paciente y el original se anexará a la historia clínica de cada paciente ^(58,59,60).

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS
PNL Karen Andrea Escoto López
LN. Niko Alain Cruz Sancén
Dra. María Monserrat López Ortiz
MC María Sara Sixtos Alonso
RECURSOS FINANCIEROS
Recursos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

MATERIALES

Computadora
Ipad mini segunda generación
Calculadora científica "Casio"
Impresora
Cinta con métrica marca Lufkin
Báscula con estadímetro marca SECA
Impedancia bioeléctrica RJL Systems
Agujas vacutainer
Tubos ependorf
Tubos para muestra de sangre
Pipetas de plástico
Elastografía transitoria (FibroScan Echosens®)
Báscula analítica
Centrifuga clínica y micro
Analizador de química clínica (COBAS c111).
Kit de Human Insulin de millipore
Equipo EPOCH 2
Reactivos para la extracción de ADN en leucocitos
Reactivos para medición de PCR
LightCycler 2.0 Roche®
Capilares para LightCycler 2.0 Roche®
Carrete para LightCycler 2.0 Roche®
Papel de máquina
Pluma
Tinta para impresora
Rotulador "Sharpie"

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 41 participantes con edad entre los 18 a 60 años que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; de los cuales 18 sujetos fueron controles y 21 sujetos presentaron NAFLD. Dos pacientes no contaron con el estudio de elastografía transitoria (FibroScan Echosens®), por lo que 39 pacientes fueron diagnosticados con o sin presencia de NAFLD. El 73.2% (n=30) fueron mujeres, y el 26.8% (n=11) fueron hombres, el 66.7% (n=12) de los sujetos control fueron mujeres mientras que el 33.3% (n=6) fueron hombres, el 81% (n=17) de los sujetos con NAFLD fueron mujeres y el 19% (n=4) fueron hombres. Las características generales se muestran en la **tabla 2**.

Tabla 2.- Características generales de los participantes del estudio.

Variable	Muestra total (n= 41) $\bar{x} \pm DE$	Control (n=18) $\bar{x} \pm DE$	NAFLD (n=21) $\bar{x} \pm DE$	Valor de P
Sexo (%)				
• Femenino	73.2	66.7	81	0.308
• Masculino	26.8	33.3	19	
Edad (años)	43.28 ± 2.36	29.65 ± 9.33	38.52 ± 12.74	0.003
Peso (kg)	85.15 ± 3.99	63.74 ± 14.10	80.06 ± 14.90	0.000
Talla (cm)	161.67 ± 1.40	163.97 ± 10.18	161.25 ± 6.74	0.834
IMC (kg/m²)	32.43 ± 1.32	23.65 ± 4.75	30.82 ± 5.76	0.000
ICC	0.87 ± 0.02	0.91 ± 0.06	0.81 ± 0.09	0.505
Masa grasa (%)	40.84 ± 1.60	28.18 ± 9.96	38.71 ± 8.51	0.000
Músculo libre de grasa (%)	59.16 ± 1.62	71.82 ± 9.96	61.29 ± 8.51	0.000
CAP (dB/m)	316.61 ± 14	185.80 ± 29.615	291.85 ± 48.01	0.000
kPa	44.50 (35.50 - 60)	40 (36 – 47)	44.50 (38 – 69.50)	0.010
Glucosa (mg/dl)	95.08 ± 2.73	84.54 ± 10.88	89.41 ± 10.53	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	150.38 (103.07 – 183.18)	84.52 (61.37 – 148.13)	136.37 (84.37 – 157.01)	0.000
Colesterol total (mg/dl)	196.15 (161.81 – 203.49)	160.16 (146.32 – 198.25)	167.41 (143.71 – 214.13)	0.084

Variable	Muestra total (n= 41) $\bar{x} \pm DE$	Control (n=18) $\bar{x} \pm DE$	NAFLD (n=21) $\bar{x} \pm DE$	Valor de P
HDL (mg/dl)	44.41 (32.01 – 63.09)	52.07 (45.42 – 59.89)	40.32 (33.72 – 58.23)	0.000
LDL (mg/dl)	134.72 (90.37 – 148.60)	100.90 (85.66 – 127.88)	116.57 (82.79 – 157.63)	0.045
AST (UI/L)	23.15 (17.60 – 31.05)	19.90 (16.52 – 26.57)	23.20 (19.35 – 28.60)	0.225
ALT (UI/L)	24.45 (18.87 – 40.45)	20.50 (18.22 – 24.40)	26 (19.75 – 40.50)	0.002
Insulina (μU/mL)	9.81 (7.97 – 19.12)	8.78 (5.94 – 15.70)	9.96 (7.83 – 18.02)	0.363
HOMA-IR	2.40 (1.75 – 4.10)	1.80 (1.25 – 3.35)	2.20 (1.70 – 3.75)	0.103

$\bar{x} \pm DE$ y Medianas (Rango Intercuartílico). P-valor, prueba T de student, U de Mann Whitney y prueba de X^2 . NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease, IMC= Índice de masa corporal, ICC= índice de cintura/cadera, CAP= Coeficient Attenuated Parameter (por su siglas en inglés) kPa= Kilopascal, HDL= Lipoproteína de alta densidad, LDL= Lipoproteína de baja densidad, AST= Aspartato aminotransferasa, ALT= Alanina aminotransferasa.

Se realizó una comparación entre los sujetos control y los que presentaron NAFLD; encontrándose una diferencia significativa en la edad ($p=0.003$) presentándose mayor en los participantes con NAFLD, así mismo el peso ($p= 0.000$), IMC ($p=0.000$), masa grasa ($p=0.000$), CAP ($p=0.000$), kPa ($p=0.010$), glucosa (0.000), triglicéridos ($p=0.000$), LDL ($p=0.045$) y ALT ($p=0.002$) se mostraron superiores en los sujetos con NAFLD. Mientras que los valores de HDL ($p=0.000$) y masa libre de grasa ($p=0.000$) se mostraron más altos en los sujetos sanos.

En cuanto al resultado del consumo de energía (kilocalorías/día) y macronutrientes, sólo un sujeto control contaba con los resultados por lo que no fue posible realizar una comparación entre ambos grupos. A continuación, en la **tabla 3** se presentan de forma descriptiva los resultados obtenidos del grupo NAFLD.

Tabla 3.- Consumo alimentario evaluado por la encuesta SNUT en los participantes del estudio.

Variable	NAFLD (n=12) $\bar{x} \pm DE$
<i>Energía (Kcal/día)</i>	1911 (1790.27 – 2345.67)
<i>Hidratos de carbono (g/día)</i>	261.12 (186.56 – 324.70)
<i>Proteína (g/día)</i>	68.66 (63.90 – 74.55)
<i>Lípidos (g/día)</i>	91.76 (80.29 – 118.43)

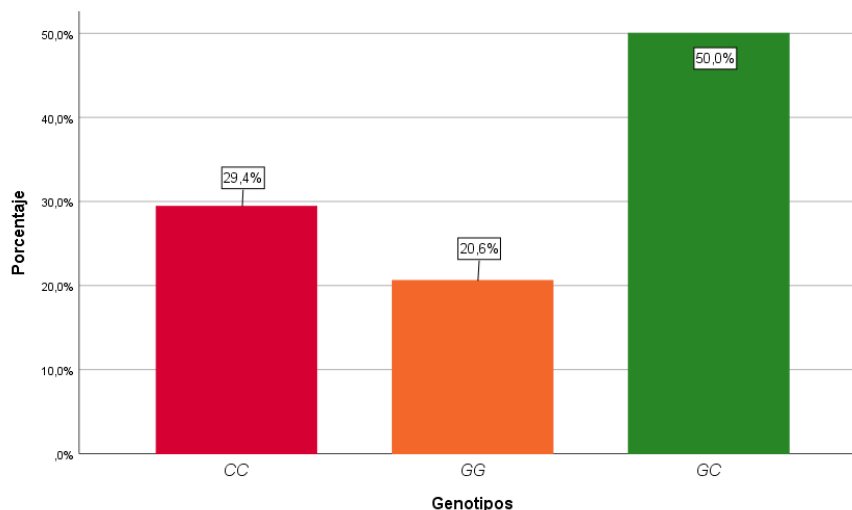
$\bar{x} \pm DE$ y Medianas (Rango Intercuartílico). NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease.

1.- Características de los polimorfismos *FGF-21 rs499765* y *TM6SF2 rs58542926*.

1.1.- *FGF-21 rs499765*

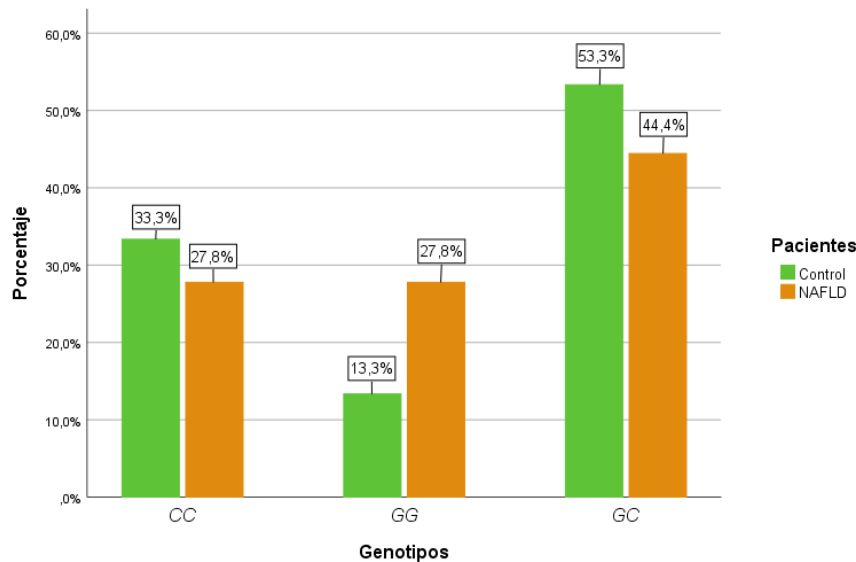
Se determinó la variación genética que presenta *FGF-21 rs499765* (CC, GG, GC) en 34 pacientes; la frecuencia encontrada en los sujetos del grupo control fue de: el 33.3% (n=5) fueron CC, 13.3% (n=2) fueron GG y 53.3% (n=8) fueron GC. Mientras que en sujetos con NAFLD: el 27.8% (n=5) fueron CC, 27.8% (n=5) fueron GG y 44.4% (n=8) fueron GC. Se observa que existe una mayor prevalencia del genotipo GC (50%), seguida del genotipo CC (29.4%) siendo el genotipo de riesgo y una menor frecuencia del genotipo GG (20.6%) en la muestra total, como se presenta en la **gráfica 1**.

Gráfica 1.- Prevalencia de *FGF-21 rs499765* en la muestra total de participantes.



En la **Gráfica 2** se observa una alta frecuencia del genotipo GC en ambos grupos, mientras que el genotipo CC es más frecuente en el grupo control y el genotipo GG es más frecuente en el grupo con NAFLD.

Gráfica 2.- Prevalencia de *FGF-21 rs499765* en sujetos control y sujetos con NAFLD



De acuerdo con la prueba de X^2 comparando la presencia y ausencia de NAFLD con cada uno de los genotipos, se encontró que, para *FGF-21 rs499765* no es estadísticamente significativa la relación ($X^2=1.021$, $p=0.600$).

En la **tabla 4** se presentan las características de cada grupo de acuerdo al tipo de genotipo; no se encontró significancia estadística en las comparaciones. El grupo control con genotipo CC, 60% (n=3) fueron mujeres y 40% (n=2) fueron hombres, en cambio el grupo con NAFLD, 80% (n=4) fueron mujeres y 20% (n=1) fue un hombre. En el grupo control, el genotipo CC que es el de riesgo, mostró valores altos en edad, talla, ICC, músculo libre de grasa, triglicéridos, LDL y HOMA-IR. El grupo NAFLD presentó altos valores de talla, ICC, CAP y HDL.

Para el genotipo GG, en el grupo control 50% (n=1) fue una mujer mientras que 50% (n=1) fue un hombre y el grupo NAFLD 60% (n=3) fueron mujeres y 40% (n=2) fueron hombres. El genotipo GG del grupo NAFLD presentó valores altos en peso, IMC,

músculo libre de grasa, kPa, colesterol, LDL, insulina y HOMA-IR. En cambio en el grupo control del genotipo GG, se presentaron valores elevados en peso, kPa, glucosa, AST, ALT e insulina. **Ver tabla 4.**

En el grupo control, el genotipo GC, 87.5% (n=7) fueron mujeres y el 12.5% (n=1) fue un hombre en; y en el grupo con NAFLD, 87.5% (n=7) fueron mujeres y el 12.5 (n=1) fue un hombre. En el grupo con NAFLD del genotipo GC mostraron valores altos en edad, masa grasa, CAP, triglicéridos, AST y ALT. Mientras el grupo control presentó valores elevados de edad, IMC, masa grasa, CAP, glucosa, colesterol y HDL. **Ver tabla 4.**

Tabla 4.- Características generales de sujetos control y sujetos con NAFLD, según los genotipos para FGF-21 rs499765.

Variable	Controles (n=15) $\bar{x} \pm DE$			NAFLD (n=18) $\bar{x} \pm DE$			Valor de P
	CC (n= 5)	GG (n= 2)	GC (n=8)	CC (n= 5)	GG (n= 5)	GC (n=8)	
Frecuencia del genotipo (%)	33.3%	13.3%	53.3%	27.8%	27.8%	44.4%	
Sexo (%)							
• Femenino	60	50	87.5	80	60	87.5	0.767
• Masculino	40	50	12.5	20	40	12.5	
Edad (años)	26.80 ± 4.76	24.50 ± 3.53	27.37 ± 6.07	30.60 ± 15.07	42.60 ± 12.09	44.38 ± 11.04	0.576
Peso (kg)	58.54 ± 10.77	61.15 ± 19.30	59.88 ± 13.76	79.54 ± 17.63	84.54 ± 24.44	80.63 ± 8.95	0.737
Talla (cm)	165.40 ± 13.57	164.50 ± 13.43	162.56 ± 8.89	164.30 ± 5.89	163.20 ± 7.25	160.37 ± 7.83	0.415
IMC (kg/cm²)	21.33 ± 2.05	22.23 ± 3.48	22.51 ± 3.55	29.31 ± 5.51	31.54 ± 8.19	31.36 ± 2.95	0.656
ICC	1.02	0	0.86 ± 0.13	0.96 ± 0.13	0.80 ± 0.09	0.83 ± 0.11	0.930
Masa grasa (%)	21.10 ± 7.40	24.65 ± 3.32	28.26 ± 2.85	37.14 ± 10.45	36.93 ± 11.71	40.51 ± 7.04	0.643
Músculo libre de grasa (%)	78.90 ± 7.40	75.35 ± 3.32	71.74 ± 2.85	62.86 ± 10.45	63.08 ± 11.71	59.49 ± 7.04	0.643
CAP (dB/m)	171.33 ± 14.57	165 ± 50.91	180.50 ± 31.32	303.20 ± 35.33	302.40 ± 67.03	316 ± 51.84	0.956
kPa	38 (33 - 38)	43 (36 - 43)	38 (31.25 - 49.75)	52 (34.50 - 151.50)	56 (44.50 - 82.50)	48 (39.25 - 50.75)	0.416
Glucosa (mg/dl)	85.37 ± 12.72	85.97 ± 3.93	86.42 ± 11.03	85.97 ± 12.02	84.24 ± 5.25	95.82 ± 9.40	0.275
Triglicéridos (mg/dl)	104.39 (64.05 - 150.97)	84.10 (60.58 - 84.10)	68 (51.88 - 85.97)	128.11 (89.63 - 175.08)	132.28 (87.35 - 163.90)	152.12 (112.61 - 160.44)	0.971
Colesterol total (mg/dl)	160.46 (145 - 184.28)	145.82 (137.56 - 145.82)	169.67 (126.26 - 195.73)	157.86 (137.14 - 261.06)	208.55 (175.28 - 227.36)	183.64 (164.18 - 195.29)	0.308
HDL (mg/dl)	56.15 (42.05 - 62.14)	49.46 (43.30 - 49.46)	61.86 (45.83 - 72.57)	47.81 (31.23 - 195.89)	42.57 (33.55 - 69.27)	36.51 (32.41 - 45.78)	0.108
LDL (mg/dl)	100.87 (83.70 - 119.68)	87.87 (78.81 - 87.87)	98.32 (76.90 - 119.92)	47.81 (37.23 - 61.50)	147.17 (100.09 - 165.84)	127.43 (116.55 - 154.80)	0.578
LDL (mg/dl)	100.87 (83.70 - 119.68)	87.87 (78.81 - 87.87)	98.32 (76.90 - 119.92)	47.81 (37.23 - 61.50)	147.17 (100.09 - 165.84)	127.43 (116.55 - 154.80)	0.578
AST (UI/L)	19.70 (16.55 - 21.75)	32.40 (19.50 - 32.40)	17.40 (15.05 - 24.52)	21.40 (16.80 - 22.25)	17.80 (17.35 - 23.35)	27.10 (23.37 - 31.35)	0.285
ALT (UI/L)	15.01 (13.70 - 25.90)	22.25 (16.80 - 22.25)	16.80 (13.50 - 19.20)	22.70 (17 - 24.45)	25.50 (16.55 - 27.45)	40.50 (25.85 - 47.50)	0.281
Insulina (μU/mL)	6.86 (5.73 - 27.14)	7.61 (6.42 - 7.61)	7.44 (6.38 - 14.99)	8.92 (7.91 - 15.78)	12.01 (8.70 - 16.57)	9.15 (6.19 - 20.73)	0.798
HOMA-IR	1.70 (1.10 - 5.30)	1.60 (1.40 - 1.60)	1.60 (1.20 - 4.10)	2.10 (1.60 - 3.25)	2.40 (1.85 - 3.45)	2.05 (1.58 - 4.35)	0.956

$\bar{x} \pm DE$ y Medianas (Rango Intercuartílico). P-valor por modelo lineal general univariado y prueba de X^2 . CC= Citosina/citosina, GG= Guanina/guanina, GC= Guanina/citosina, IMC= Índice de masa corporal, ICC= índice de cintura/cadera, CAP= Coeficient Attenuated Parameter (por sus siglas en inglés) kPa= Kilopascal, HDL= Lipoproteína de alta densidad, LDL= Lipoproteína de baja densidad, AST= Aspartato aminotransferasa, ALT= Alanina aminotransferasa. NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease.

En la **tabla 5** se presenta los resultados de la encuesta SNUT del grupo NAFLD, el consumo de energía (kilocalorías/día) e hidratos de carbono fue más alto en los portadores del genotipo GG mientras que el consumo de proteína y lípidos fue elevado en el genotipo CC.

Tabla 5.- Consumo alimentario evaluado por SNUT en los participantes con NAFLD del *FGF-21 rs499765*.

Variable	NAFLD (n= 10)		
	$\bar{x} \pm DE$		
	CC (n= 3)	GG (n= 1)	GC (n=6)
Energía (Kcal/día)	1907.82 (1419.43 – 1907.82)	2389.86 (2389.86)	2067.39 (1588.06- 4608.20)
Hidratos de carbono (g/día)	260.24 (167.86 – 260.24)	347.38 (347.38)	310.42 (158.10 – 830.24)
Proteína (g/día)	68.23 (55.82 – 68.23)	65.42 (65.42)	64.51 (59.19 – 120.47)
Lípidos (g/día)	106.44 ± 48.00	73.51 (73.51)	92.08 ± 28.16

$\bar{x} \pm DE$ y Medianas (Rango Intercuartílico). NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease

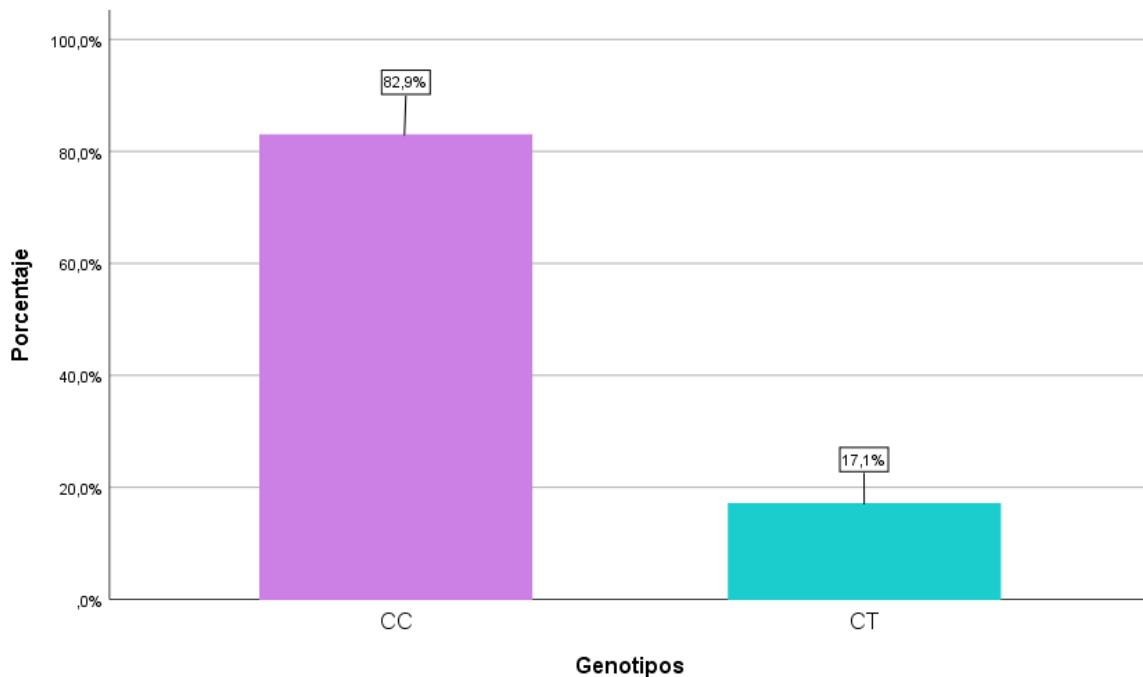
Cuando se realizó la correlación de la frecuencia del polimorfismo *FGF-21 rs499765* con las variables que presentaron distribución normal evaluadas en los participantes del estudio, se encontró que el índice de cintura/cadera no presenta significancia estadística ($p= 0.075$) pero parece haber una correlación negativa moderada ($r =-0.429$) con el polimorfismo *FGF-21 rs499765*, por lo que menor frecuencia del polimorfismo hay mayor ICC.

Mientras que, cuando se realizó la correlación de la frecuencia del polimorfismo *FGF-21 rs499765* con las variables que no presentaron distribución normal evaluada en los participantes del estudio, no se encontraron correlaciones con el polimorfismo.

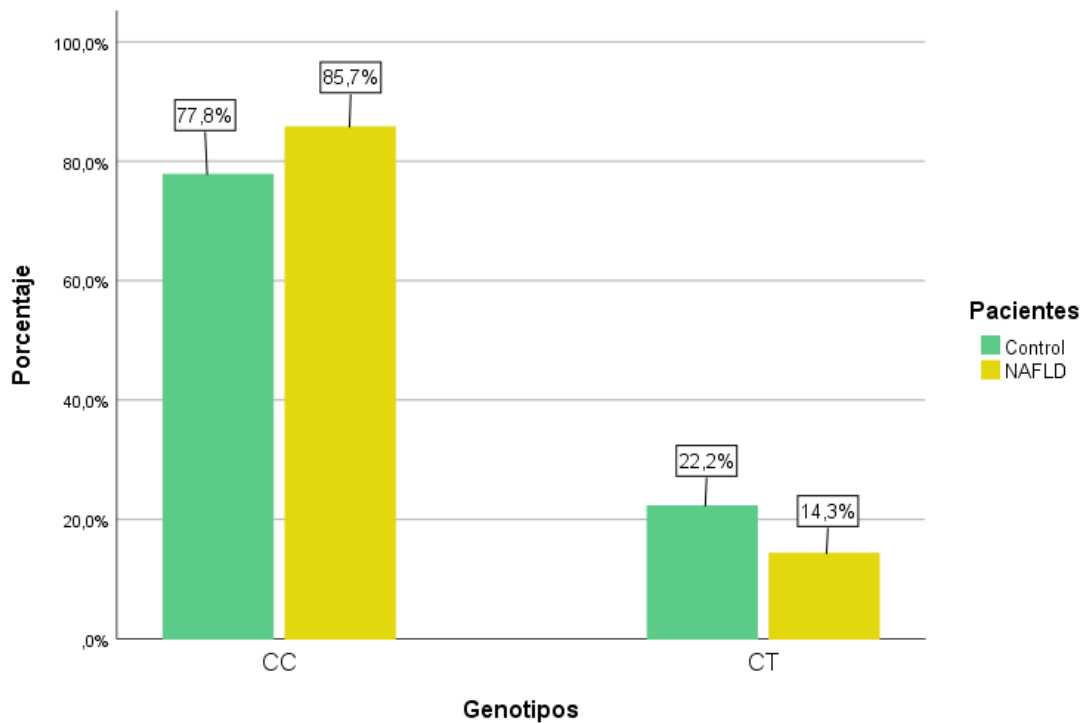
1.2.- *TM6SF2 rs58542926*.

Se determinó la variación genética que presenta *TM6SF2 rs58542926*. (CC y CT) en 39 pacientes, siendo el 77.8% (n=14) fueron CC y 22.2% (n=4) fueron CT en sujetos control, mientras que el 85.7% (n=18) fueron CC y 14.3% (n=3) fueron CT en sujetos con NAFLD. En la muestra estudiada no se encontró el genotipo TT. Se observa que el genotipo de riesgo CT es menos frecuente en ambos grupos (17.1%) como se muestra en la **gráfica 3** mientras que el genotipo CC (82.9%) es más frecuente; en cuanto a cada grupo, hay mayor frecuencia del genotipo CC en sujetos control (77.8%) y NAFLD (85.7%) que el genotipo CT en sujetos control (22.2%) y NAFLD (14.3%) mostrándose en la **gráfica 4**.

Gráfica 3.- Prevalencia de *TM6SF2 rs58542926* en la muestra total de participantes.



Gráfica 4.- Prevalencia de *TM6SF2 rs58542926* en sujetos control y sujetos con NAFLD.

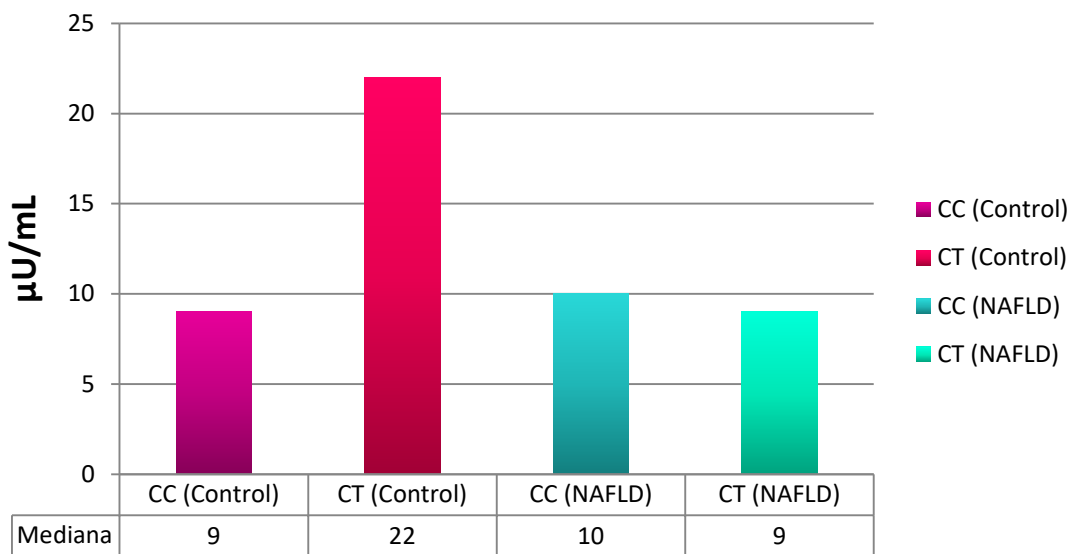


De acuerdo con la prueba de X^2 comparando la presencia y ausencia de NAFLD con cada uno de los genotipos, se encontró para *TM6SF2 rs5842926* no es estadísticamente significativa la relación ($X^2=0.415$, con $p=0.520$).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el *TM6SF2 rs58542926* con la insulina ($p=0.016$) y el HOMA-IR ($p=0.033$) en los participantes con y sin NAFLD como se presentan en las **gráfica 5** y **6**, también se mostró una tendencia a la significancia estadística para las variables triglicéridos ($p=0.064$) y HDL ($p=0.077$).

Gráfica 5.- Asociación de *TM6SF2 rs58542926* con insulina en sujetos control y sujetos con NAFLD.

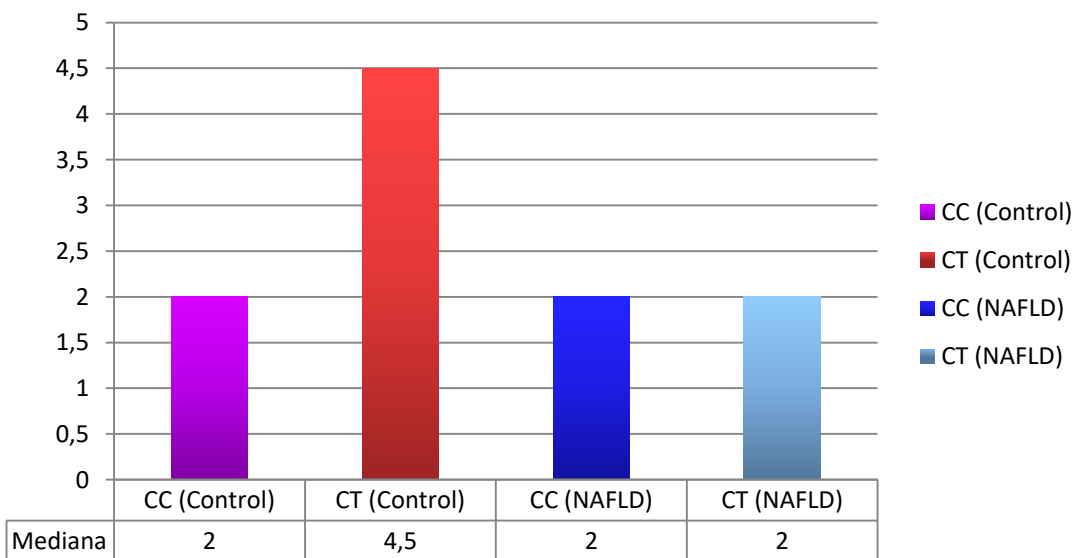
Niveles de insulina



P-valor de $p=0.016$ por modelo lineal general univariado.

Gráfica 6.- Asociación de *TM6SF2 rs58542926* con HOMA en sujetos control y sujetos con NAFLD.

Niveles de HOMA-IR



P-valor de $p=0.033$ por modelo lineal general univariado.

En cuanto al genotipo de riesgo CT, el grupo control presentó 75% (n=3) de mujeres, y solo un sujeto era del sexo masculino, mientras que 100% (n=3) fueron mujeres en el grupo NAFLD. El grupo control presentó mayores valores de edad, peso, talla, IMC, ICC, masa grasa, triglicéridos, HDL, AST, ALT, insulina y HOMA-IR. Mientras que en el grupo con NAFLD mostró alto valor en músculo libre de grasa. **Ver Tabla 6.**

Mientras que en el genotipo CC, 64.3% (n=9) fueron mujeres y 35.7% (n=5) hombres en grupo control, mientras que 77.8% (n=14) fueron mujeres y el 22.2% (n=4) hombres en sujetos con NAFLD. El grupo control del genotipo CC mostró valores superiores en masa libre de grasa, CAP, kPa, glucosa, colesterol total y LDL, en cambio al grupo con NAFLD del genotipo CC presentó altos valores en edad, peso, talla, IMC, ICC, masa grasa, CAP, kPa, glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, AST, ALT, insulina y HOMA-IR. Ver **tabla 6.**

Tabla 6.- Características de sujetos control y sujetos con NAFLD, según los genotipos para *TM6SF2 rs58542926*.

Variable	Controles (n=15) $\bar{x} \pm DE$		NAFLD (n=15) $\bar{x} \pm DE$		Valor de P
	CC (n= 14)	CT (n=4)	CC (n= 18)	CT (n=3)	
Frecuencia del genotipo (%)	77.8%	22.2%	85.7%	14.3%	
Sexo (%)					
• Femenino	64.3	75	77.8	100	0.308
• Masculino	35.7	25	22.2	0	
Edad (años)	28.54 ± 8.81	33.25 ± 11.44	38.83 ± 12.84	36.67 ± 14.64	0.488
Peso (kg)	61.67 ± 11.95	71 ± 20.44	81.17 ± 13.35	73.73 ± 24.74	0.844
Talla (cm)	163.39 ± 11.95	166 ± 14.53	162.12 ± 6.81	156.33 ± 4.16	0.395
IMC (kg/cm ²)	22.96 ± 2.93	26.06 ± 8.97	30.89 ± 4.95	30.40 ± 10.93	0.317
ICC	0.88 ± 0.07	0.95 ± 0.01	0.82 ± 0.09	0.76 ± 0.01	0.232
Músculo libre de grasa (%)	73.12 ± 9.22	65.30 ± 14.99	60.58 ± 8.19	64.60 ± 11.10	0.180
CAP (dB/m)	186.50 ± 28.18	183 ± 41.90	295 ± 48.72	274 ± 48.38	0.537
kPa	42 (36.75 – 48.50)	39 (33 - 39)	46 (38.50 – 64.50)	37 (31 - 37)	0.752
Glucosa (mg/dl)	85.08 ± 9.41	82.65 ± 16.78	90.46 ± 10.58	83.14 ± 9.39	0.568
Triglicéridos (mg/dl)	84.52 (61.37 – 209.69)	86.52 (55.27 – 112.51)	138.08 (81.08 – 156.81)	128.11 (99.69 – 128.11)	0.064
Colesterol total (mg/dl)	160.98 (139.09 – 208.73)	156.96 (149.11 – 187.53)	174.61 (144.41 – 223.56)	161.75 (138.86 – 161.75)	0.951
HDL (mg/dl)	48.87 (44.32 – 57.40)	50.15 (43.99 – 89.40)	41.16 (33.41 – 56.84)	40.32 (38.70 – 40.32)	0.077
LDL (mg/dl)	101.22 (79.44 – 139.65)	100.90 (90.56 – 110.54)	126.34 (80.20 – 160.32)	93.16 (84.58 – 93.16)	0.824
AST (UI/L)	19.80 (15.97 – 25.35)	23.40 (19.02 – 30.17)	24.05 (20.12 – 30.45)	21.40 (16.10 – 21.40)	0.749
ALT (UI/L)	20.50 (17.7 – 24.7)	20.80 (19.02 – 30.17)	27.45 (19.82 – 42.40)	22.70 (12 – 22.70)	0.663
Insulina (μU/mL)	8.59 (5.94 – 12.59)	22.29 (7.64 – 40.35)	10.11 (7.93 – 19.18)	8.92 (4.88 – 8.92)	0.016
HOMA-IR	1.70 (1.25 – 2.65)	4.20 (1.33 – 10.15)	2.35 (1.80 – 3.95)	1.60 (1.10 – 1.60)	0.033

$\bar{x} \pm DE$ y Medianas (Rango Intercuartílico). P-valor por modelo lineal general univariado y prueba de χ^2 .

CC= Citosina/citosina, CT= Citosina/timina, IMC= Índice de masa corporal, ICC= índice de cintura/cadera, CAP= Coeficient Attenuated Parameter (por sus siglas en inglés) kPa= Kilopascal, HDL= Lipoproteína de alta densidad, LDL= Lipoproteína de baja densidad, AST= Aspartato aminotransferasa, ALT= Alanina aminotransferasa. NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease.

La **Tabla 7** presenta los resultados de la encuesta SNUT del grupo NAFLD, los portadores del genotipo CT mostraron consumir más energía (kilocalorías/día), hidratos de carbono y proteína mientras que en el genotipo CC consumen más lípidos.

Tabla 7.- Consumo alimentario evaluado por SNUT en los participantes con NAFLD del *TM6SF2 rs58542926*.

Variable	NAFLD (n=13)	
	$\bar{x} \pm DE$	
	CT (n=11)	CC (n=2)
Energía (Kcal/día)	1911.40 (1761.71 – 2382.94)	1864.26 (1769.17 – 1864.26)
Hidratos de carbono (g)	261.12 (164.82 – 341.08)	241.98 (203.84 – 241.98)
Proteína (g)	68.66 (63.91 – 77.88)	65.28 (55.28 – 65.28)
Lípidos (g)	89.06 (78.15 – 122.33)	94.42 (93.64 – 94.42)

$\bar{x} \pm DE$ y Medianas (Rango Intercuartílico). NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease.

Al realizar la correlación de la frecuencia del polimorfismo *TM6SF2 rs58542926* con las variables que presentaron distribución normal evaluada en los participantes del estudio, se encontró que no se presentaron correlaciones con el polimorfismo.

Cuando se realizó la correlación de la frecuencia del polimorfismo *TM6SF2 rs58542926* con las variables que no presentaron distribución normal evaluada en los participantes del estudio, se encontró que no se presentaron correlaciones con el polimorfismo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó la frecuencia de los polimorfismos *FGF-21 rs499765* y *TM6SF2 rs58542926* en la población mexicana con presencia de NAFLD, debido a que la evidencia es incierta acerca del rol que desempeñan estas variantes genéticas sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Los pacientes con grado 0 fueron el 48.72% de la población en total, el 33.33% de dichos pacientes presentaron genotipo CC, el 53.33% fueron genotipo GC y el 13.33% fueron genotipo GG del gen *FGF-21 rs499765*. Mientras con el gen *TM6SF2 rs58542926*, el 78.95% fueron genotipo CC y el 21.05% fueron genotipo CT. No se encontró genotipo TT.

Los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico con grado 1 de esteatosis fueron el 15.38% de la población en total, de los cuales, el 66.67% presentaron genotipo CC y el 33.33% fueron genotipo GC del gen *FGF-21 rs499765*. El gen *TM6SF2 rs58542926* obtuvo un 66.67% de genotipo CC y el 33.33% fueron genotipo CT.

Mientras que el porcentaje de los pacientes con grado 2 fue del 12.82% del total de la población, se presentó en el gen *FGF-21 rs499765*, el 75% fueron genotipo GC y el 25% fue genotipo GG. El gen *TM6SF2 rs58542926* presentó un 100% de genotipo CC.

Y los pacientes con grado 3 fueron del 23.08% de la población en total, el 33.33% presentaron genotipo CC, el 44.44% fueron genotipo GC y el 22.22% fueron genotipo GG del gen *FGF-21 rs499765*. Mientras con el gen *TM6SF2 rs58542926*, el 88.89% fueron genotipo CC y el 11.11% fueron genotipo CT.

Por lo que, el *FGF-21 rs499765* genotipo GC se presentó con mayor frecuencia en los sujetos sanos; hallazgo que coincide con los estudios de Salehi MH, et al ⁽³⁶⁾, Proañes Mahecha. Y, et al ⁽⁶¹⁾ que reportaron que los pacientes sanos fueron los que presentaron mayor frecuencia de este polimorfismo, incluso en el segundo estudio, incluyeron población mexicana con características parecidas a la del presente estudio

con resultados similares a los reportados, aunque en ellos mencionan que hubo una correlación con la concentración triglicéridos séricos, así mismo, Salehi MH ⁽³⁶⁾, et al encontró que dichos niveles fueron significativamente mayores en los sujetos controles como se observó en el presente estudio, por lo que el genotipo CC eleva los niveles de FGF-21 siendo bueno, mientras que el genotipo GG disminuye los niveles de FGF-21 por lo que el genotipo de riesgo es el GG.

En cuanto a las variantes de riesgo *rs499765* y *rs838133* del *FGF-21* que estudió Chu. AY, et al ⁽⁶²⁾ se reportó una mayor frecuencia de estas variantes en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad, probablemente los resultados fueron distintos a los del presente estudio ya que se excluyeron personas con diabetes tipo 2. Además asociaron un mayor consumo de proteínas en el grupo con diagnóstico de diabetes y obesidad. Aunque en este estudio se evaluó el consumo de macronutrientes; dichos resultados no pueden ser comparados con el presente estudio debido a las diferencias entre las poblaciones estudiadas y la insuficiencia de los datos, aunque con base en los resultados obtenidos hay una tendencia de los pacientes con NAFLD a un mayor consumo de kilocalorías totales.

Jiang S, et al ⁽³⁷⁾ reportó una asociación significativa del *FGF-21 rs499765* con la presencia de NAFLD e incluso llegó identificar que *rs499765* puede ser un factor de riesgo en individuos sin diabetes, para desarrollar NAFLD e incluso se relacionó con la obesidad, e identificó que el alelo C tiene un mayor riesgo en NAFLD además que la variación genética está asociada a las concentraciones séricas de ALT y AST. Con referencia a lo anterior, en el presente estudio los pacientes que presentan niveles elevados de ALT y AST son del genotipo GC del grupo NAFLD, concordando con los hallazgos de Jiang S, et al ⁽³⁷⁾.

En cuanto al *TM6SF2 rs58542926* se presentó mayormente en sujetos controles comparando lo que dice Sookoian S, et al ⁽⁴⁰⁾, Krawczyk, M, et al ⁽⁴¹⁾ y Ehrhard. N, et al ⁽³⁷⁾ quienes determinaron una asociación de NALFD con la variante genética. Aunque Sookoian S et al ⁽⁴⁰⁾, reportó una mayor prevalencia de esta variante genética en los sujetos con NAFLD; concluyó que una expresión reducida de *TM6SF2* se relaciona con

un alto grado de esteatosis y fibrosis, que concuerda con Krawczyk, M, et al ⁽⁴¹⁾ quienes mencionan que el polimorfismo *TM6SF2* se asoció con aumento de fibrosis en presencia de factores no genéticos como el consumo de alcohol o enfermedad hepática; por lo que en el presente estudio no se llegó a presentar asociación de fibrosis por medio de los valores kPa, siendo el marcador para detectar fibrosis en la elastografía transitoria (FibroScan Echosens®).

El estudio de Musso G, et al ⁽⁴³⁾ identificó una mayor frecuencia del alelo CC (64%) y menor de CT (34%) y sólo un 2% de TT en sus participantes e incluso demuestra que no hubo una relación entre el polimorfismo y la enfermedad, siendo resultados parecidos al presente estudio; Anstee. QM, et al ⁽⁵⁾ comenta que los hispanos tienen una menor frecuencia de llegar a presentar la variante de riesgo. Musso G, et al ⁽⁴³⁾ determinó el consumo de macronutrientes y observó que no hay una relación entre las diferentes variantes de *TM6SF2 rs58542926*, sin embargo el genotipo de riesgo por sí mismo favorece a la resistencia a la insulina. En el presente estudio se observaron diferencias significativas en insulina y HOMA-IR cuando se desarrolló el modelo lineal general univariante por presencia o ausencia de NAFLD y los dos genotipos de *TM6SF2 rs58542926*, pero se contradice con los resultados reportados por Smagris E, et al ⁽³⁵⁾ esto debido que demostró que el peso corporal y la resistencia a la insulina no se encuentran alterados en humanos en presencia de este polimorfismo y la expresión del *TM6SF2* no se relaciona con el estado nutricional.

Los autores Sookoian et al ⁽⁴⁰⁾, Eslam CM, et al ⁽⁴⁴⁾, mencionan que los niveles séricos de transaminasas no se asociaron con la presencia del *rs58542926* al igual que el presente estudio; sólo Krawczyk, M, et al ⁽⁴¹⁾ asoció las variantes de *TM6SF2* con el aumento de la actividad de las aminotransferasas.

Los limitantes que este estudio presentó fueron el número de muestra reclutada, debido al elevado costo del buffer, determinando los genotipos de los polimorfismos *FGF-21 rs499765* y *TM6SF2 rs58542926* de 30 a 40 muestras. Por lo que no tener el recurso financiero sólo se pudo determinar la frecuencia de los polimorfismos a 40 sujetos. Por falta de tiempo la encuesta SNUT, sólo se aplicó a 13 personas, por lo que aumentar el número de aplicaciones se hubieran obtenido datos completos.

CONCLUSION

Existe poca frecuencia de los alelos de riesgo de *FGF-21 rs499765* y *TM6SF2 rs58542926* en los grupos de casos y controles. La variación genética de *FGF-21 rs499765* (CC, GG, GC) en los 34 pacientes fue más alta en el genotipo GC, seguido del CC y finalmente del GG en el grupo control, mientras que en sujetos con NAFLD se obtuvo una mayor frecuencia del genotipo GC, los genotipos GG y CC obtuvieron el mismo porcentaje.

La variación genética de *TM6SF2 rs58542926* (CC y CT) en los 39 pacientes, presentó mayor frecuencia el genotipo CC en sujetos control, observando el mismo resultado en el grupo con NAFLD. En la muestra estudiada no se encontró el genotipo TT.

Por lo tanto, la muestra de población mexicana incluida en este estudio, presenta un menor riesgo de tener los genotipos de riesgo de *FGF-21 rs499765* y *TM6SF2 rs58542926* sin diferencias entre los participantes con enfermedad por hígado graso no alcohólico y sujetos sanos.

RECOMENDACIONES

Se requiere un mayor número de muestra, para establecer la frecuencia a nivel nacional y evaluar los desenlaces clínicos, de acuerdo a cada genotipo. Debido que se observó que los sujetos con NAFLD no presentan riesgos de tener el genotipo de riesgo de los genotipos *FGF-21 rs499765* y *TM6SF2 rs58542926* por lo que se continuará con las recomendaciones clínicas adecuadas para estos pacientes, pero se continuará investigando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahan, L. and Raymond, J. *Krause. Dietoterapia*. 13th ed. Barcelona: Elsevier. 2015.
2. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):64-70. DOI:10.1111/jgh.12271
3. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*, 2015;61(2):506-514. DOI: 10.1002/hep.27490
4. Anstee QM, Day, CP. The genetics of NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;10(11):645-655. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.182
5. Sanyal AJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123(5): 1705–25.
6. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J. Hepatol*. 2010; 53: 372–84. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.008.
7. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(42): 5286–96. DOI:10.1016/j.metabol.2015.11.008
8. Gómez Cortés E, Pérez Cabeza de Vaca R, Martínez Hernández JE, et al. Permeabilidad intestinal y eje intestino–hígado. *Rev Esp Med Quir* 2015;20:83-89.
9. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J. Gastroenterol*. 2012;47(5): 586–95. DOI: 10.1007/s00535-012-0533-z.
10. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobarí M, Tokushige K, Shiratori K. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology. Res*. 2007; 37(12): 1034–43. DOI:10.1111/j.1872-034X.2007.00156.x.
11. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J. Gastroenterol*. 2001;46(Suppl. 1): 63–9. DOI:10.1007/s00535-010-0311-8.

12. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6): 1387–95. DOI: 10.1002/hep.20466.
13. Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, La Peña D, Escobedo J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir*. 2012;80(2):128-133. DOI: 10.1016/S1405-8871(16)30080-3
14. Lizardi-Cervera J, Becerra Laparra I, Chávez-Tapia NC, Ramos Ostos ME & Uribe Esquivel M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71(4):453-459. DOI:10.1016/S1405-(16)30080 3.
15. Kawaguchi, T, Sumida, Y, Umemura, A, et al. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS ONE* 2012; 7(6): e38322. DOI:10.1371/journal.pone.0038322.
16. García-Monzón C, Vargas-Castrillón J, Porrero JL, Alonso MT, Bonachía O, Castillo MJ et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. *Liver International*. 2015;35(8):1983-1991. DOI: 10.1111/liv.12813
17. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P & Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*, 2011;53(3):810-820. DOI: 10.1002/hep.24127
18. Wood GC, Chu X, Argyropoulos G, Benotti P, Rolston D, Mirshahi T et al. A multi-component classifier for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on genomic, proteomic, and phenomic data domains. *Sci Rep*. 2017;(7)3: 43238. DOI:10.1038/srep43238
19. Stättermayer AF, Traussnigg S, Aigner E, Kienbacher C, Huber-Schönauer U, Steindl-Munda P et al. Low hepatic copper content and PNPLA3 polymorphism in non-alcoholic fatty liver disease in patients without metabolic syndrome. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;39:100-107. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.08.006

20. Schwimmer, JB, Celedon, MA, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol.* 2009;136(5): 1585–1592. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.050.
21. Willner, I. R. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.* . 2001;96(10): 2957–2961. DOI:10.1053/j.gastro.2009.01.050.
22. Struben, VM, Hespeneide, EE, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am. J. Med.* 2000;108(1): 9–13. DOI:10.1053/j.gastro.2009.01.050.
23. Makkonen, J, Pietilainen, KH, Rissanen, A, Kaprio, J, Yki-Jarvinen, H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J. Hepatol.* 2009;50(5): 1035–1042. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.025.
24. Romeo, S. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2008;40(12): 1461–1465. DOI:10.1053/j.gastro.2009.01.050.
25. Speliotes, E. K. et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011;7(3): e1001324. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001324
26. Santoro, N. et al. A common variant in the patatin-like phospholipase 3 gene (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hepatol.* 2010;52(4), 1281–1290. DOI: 10.1002/hep.23832.
27. Liu, YL. et al. Carriage of PNPLA3 I148M is associated with an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2013; 61(1): 75–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.030.
28. Hassan, MM. et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene and hepatocellular carcinoma in USA: risk and prognosis prediction. *Mol Carcinog.* 2013; 52(0): 139-147. DOI:10.1002/mc.22057.
29. Buch, S, Stickel, F, Trepo, E, Way, M, Herrmann, A, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015; 47(12):1443–1448. DOI: 10.1038/ng.3417.

30. Quentin, M, Christopher, P. The Genetics of Non alcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3): 270–290. DOI: 10.1055/s-0035-1562947.
31. Liu, YL. Reeves, HL. Burt, AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014;5:4309. DOI:10.1038/ncomms5309.
32. Manchekar, M, Liu, Y, Sun, Z, Richardson, PE, Dashti, N. Phospholipid transfer protein plays a major role in the initiation of apolipoprotein B-containing lipoprotein assembly in mouse primary hepatocytes. *J.Biol.Chem.* 2015;290(13): 8196–8205. DOI:10.1002/mc.22057.
33. Ouguerram, K, Zaïr, Y, Kasbi-Chadli, F, Nazih, H, Bligny, D, Schmitz, J, et al. Low rate of production of apolipoproteins B100 and Alin 2 patients with Anderson disease (chylomicron retention disease). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(6): 1520–1525. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.245076.
34. Yao, Z, Zhou, H, Figeys, D, Wang, Y, Sundaram, M. Microsome-associated luminal lipid droplets in the regulation of lipoprotein secretion. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(2): 160–170. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32835aebe7.
35. Smagris E, Gilyard S, BasuRay S, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of TM6SF2, a gene defective in fatty liver disease, impairs lipidation but not secretion of very low density lipoproteins. *J Biol Chem.* 2016;291(20):10659-10676. DOI: 10.1074/jbc.M116.719955.
36. Salehi, MH, Kamalidehghan, B, Houshmand, M, Aryani O, Sadeghizadeh, M, et al. Association of fibroblast growth factor (FGF-21) as a biomarker with primary mitochondrial disorders, but not with secondary mitochondrial disorders (Friedreich Ataxia). *Mol Biol Rep.* 2013;40(11): 6495-6499. DOI:10.1007/s11033-013-2767-0.
37. Jiang, S, Zhang. R, Li., H, Fang, Q, Jiang, F, et al. The Single Nucleotide Polymorphism rs499765 Is Associated with Fibroblast Growth Factor 21 and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Population with Normal Glucose Tolerance. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2014;7(3):121-129. DOI: 10.1159/000367943.

38. Izumiya, Y, Bina, HA, Ouchi, N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS letters.* 2008;582(27):3805-3810. DOI:10.1016/j.febslet.2008.10.021.
39. Scott, M., Diane, B. and Clark, L., et al. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. 2001;106,(25)1-27.
40. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, Mallardi P, Fernández-Gianotti T, Burgueño AL, Pirola, CJ. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity. *Hepatology*, 2015;61(2):515-525. DOI: 10.1002/hep.27556.
41. Krawczyk, M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, Geier A. Combined effects of the TM6SF2 rs58542926, PNPLA3 rs738409 and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: multicentre biopsy-based study. *J Lipid Res.* 2017;58(1);247-255. DOI: 10.1194/jlr.P067454.
42. Luukkonen PK, Zhou Y, Haridas PN, Dwivedi OP, Hyötyläinen T, Ali A, Scott E. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatology*. 2017;67(1):128-136. DOI:10.1016/j.jhep.2017.02.014.
43. Musso G, Cipolla U, Cassader M, Pinach S, Saba F, De Michieli F, Berrutti, M. TM6SF2 rs58542926 variant affects postprandial lipoprotein metabolism and glucose homeostasis in NAFLD. A clue to the opposite impact of TM6SF2 variant on liver and cardio-metabolic disease?. *J Lipid Res.* 2017;58(6):1221-1229. DOI: 10.1194/jlr.M075028.
44. Eslam CM, Mangia A, Berg T, Chan HL, Irving WL, Dore GJ, Miele L. Diverse impacts of the rs58542926 E167K variant in TM6SF2 on viral and metabolic liver disease phenotypes. *Hepatology*. 2016;64(1):34-46. DOI: 10.1002/hep.28475.
45. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, Dela Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction* 1993;88(6): 791-804.
46. Ridder, H. Normas Internacionales para la valoración antropométrica. Australia: Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría; 2005.

47. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la obesidad. [Citado 27 Agosto de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
48. Centro de Investigación en Salud Poblacional; Instituto Nacional de Salud Pública. Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT). Encuesta de frecuencia de consumo. México, 2002.
49. MedlinePlus - Información de Salud de la Biblioteca Nacional de Medicina. 2017 [Citado 6 Diciembre de 2017]. Recuperado a partir de: <https://medlineplus.gov/spanish/>
50. Lajusticia Bergasa A. Colesterol, triglicéridos y su control. Madrid: E.D.A.F; 2002.
51. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005;26(2):19-39.
52. Sánchez García S, García Peña C, Duque López MX, Juárez Cedillo T, et al. Anthropometric measures and nutritional status in a healthy elderly population. BMC Public Health. 2007; 7(2) 1-9. DOI: 10.1186/1471-2458
53. Suverza A, Haua K. El ABCD de la evaluación del estado de nutrición, México: Mc Graw Hill; 2010.
54. Asencio Peralta C. Elementos fundamentales en el cálculo de dietas. Colombia. Manual moderno; 2011.
55. Badui Dergal S, Gálvez Mariscal A, Pedroza Islas R. Química de los alimentos. México: Pearson; 2013.
56. Bartres, C, Lens, S. Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. Rev. esp. enferm. dig. 2013;105(4): 235-235. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082013000400011>.
57. Ismail S, Essawi M. Genetic polymorphism studies in humans. Middle East Journal of Medical Genetics. 2012;1(2):57-63. DOI: 10.1097/01.MXE.0000415225.85003.47
58. Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Diputados.gob.mx. 2010 [Citado 6 Diciembre de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LFPDPPP.pdf>
59. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Conamed.gob.mx. 2017 [Citado 6 de Diciembre de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf.

60. Diario oficial de la federación. Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. 2013 [Citado 22 Enero de 2019]. Recuperado a partir de: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013
61. Proaños Mahecha Y, Velázquez Villafaña M, Ibarra Reynoso LR, Ruiz Noa Y, Lazo de la Vega Monroy, et al. Biomarcadores moleculares en suero para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA). *Jóvenes en la ciencia*, 2017;3(2):486-489.
62. Chu AY, Workalemahu T, Paynter NP, Lynda MR, Giulianini F, et al. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake. *Human Molecular Genetics*, 2013;22(9): 1895–1902. DOI:10.1093/hmg/ddt032.

ANEXOS

ANEXO 1



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

(ELABORACIÓN: 06/11/2017)

Investigador principal:

Dirección del investigador: Avenida Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México.

Teléfono de contacto del investigador: ; Emergencias: 5523674884

Investigadores participantes:

- PLN Karen Andrea Escoto López.
- LN Niko Alain Cruz Sancén.
- Dra. María Monserrat López Ortíz
- MC María Sara Sixtos Alonso

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

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

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los prejuicios se cree que continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su

participación.

- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación. Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado

Sr.(a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: **Determinar la prevalencia del polimorfismo FGF-21 del gen TM6SF2 en una cohorte de pacientes con hígado graso no alcohólico y su relación con el grado de esteatosis hepática en comparación con sujetos sanos.**

La duración del estudio es: **Una sola visita.**

El número aproximado de participantes será:

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

- **Edad entre 18-60 años.**
- **Índice de masa corporal mayor de 25 Kg/m² y menor de 35 Kg/m².**
- **Diagnóstico de enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) con elastografía transitoria (Fibroscan Kpa (≥ 7 ; CAP (≥ 220 db/m); en ausencia de consumo crónico/dependencia de alcohol evidenciado por cuestionario AUDIT sobre hábitos de consumo de alcohol que se le proporcionará para que lo conteste.**
- **Grado de fibrosis < 4 por elastografía transitoria (Fibroscan)**

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El estudio que será evaluado es: **Determinar la frecuencia de los polimorfismos del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765* en una cohorte de pacientes con hígado graso no alcohólico y su relación con el grado de esteatosis hepática en comparación con sujetos sanos.**

Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es: 50%.

Su participación en el estudio consiste en: Una sola visita al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el que nos brindará una muestra de sangre para estudiar los polimorfismos del gen *TM6SF2 rs58542926* y *FGF-21 rs499765*.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

Mediciones visita de escrutinio.

1. Entrevista para llenado de historia clínica: enfocada a valorar su estado de salud actual, uso de medicamentos y suplementos alimenticios, diagnóstico médico y valorar su elegibilidad para participar en el estudio.
2. Cuestionario de consumo de alcohol AUDIT: Enfocado a preguntarle la frecuencia, la cantidad y las reacciones que usted presenta derivadas a su consumo de alcohol.
3. Cuestionario de actividad física GPAQ: en el cual usted responderá preguntas enfocadas a su actividad física diaria
4. Mediciones antropométricas: Determinación de peso, talla (estatura), índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura.
5. Evaluación de composición corporal mediante impedancia bioeléctrica: Usted se colocará en posición supina (acostado boca arriba), y se le colocarán 4 electrodos (parches), 2 en su mano y 2 en su pie del mismo lado del cuerpo, posteriormente serán colocados unos cables en cada uno de los electrodos y con ello mediremos su conductibilidad eléctrica mediante un impedanciómetro (usted

no sentirá ningún tipo de descarga eléctrica ni nada por el estilo), y mediante ello conoceremos su porcentaje de grasa corporal y masa libre de grasa.

6. Elastografía transitoria: Usted se colocará en posición supina (acostado boca arriba), se utiliza el dispositivo FibroScan Echosens® posicionado en un espacio intercostal (En el espacio entre las costillas, más cercano a la posición del hígado) por el cual una onda de 50-MHz que pasa a través del hígado mediante un pequeño transductor, determinando así el grado de fibrosis (Presencia de daño hepático similar a una cicatriz) y esteatosis (presencia de grasa en el hígado). Lo que sentirá durante el estudio es una ligera presión en el punto donde se coloca la sonda, no causa dolor.
7. Cuestionario de frecuencia de consumo SNUT: Enfocado a la frecuencia de consume de alimentos mensuales, semanales o días.

Se procederá a una toma de muestra sanguínea en la que se determinará:

8. Hemoglobina glucosilada A1c: Tipo de hemoglobina que se ve incrementada en porcentaje con respecto a la normal, en estados donde se elevan los niveles de glucosa en sangre.
9. Pruebas de funcionamiento hepático: Medición de los niveles de bilirrubina total (BT), directa e indirecta; alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y de Gamma glutamil transpeptidasa (GGT). En la mayoría de los casos los valores de ALT, AST, GGT y BT se incrementan cuando hay presencia de daño al hígado (por presencia de grasa, inflamación y/o presencia de tejido tipo cicatriz en el hígado)
10. Perfil de lípidos: Medición de los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol VLDL y Triglicéridos; mediante una muestra sanguínea.
11. Glucosa basal: Medición de los niveles de glucosa en sangre, mediante la extracción de una muestra sanguínea.
12. Insulina basal: Medición de los niveles de insulina, mediante una muestra sanguínea.
13. PCR tiempo real para el análisis de los polimorfismos *TM6SF2 rs58542926* y *del*

FGF-21 rs499765.

Se le realizará una llamada telefónica en un lapso de 7 días anteriores a la fecha de su próxima visita, para confirmar su asistencia a la visita siguiente y determinar, en caso de que fuese necesario, una visita extemporánea en caso de algún efecto adverso que reporte.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: Apegarse lo más posible a las recomendaciones sobre toma de muestra sanguínea, así como todo cambio en tratamiento médico habitual, domicilio, teléfono o dirección de correo electrónico.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

No existe riesgo de ningún tipo durante la realización de la antropometría, impedancia bioeléctrica y elastografía transitoria (FibroScan Echosens®).

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Los beneficios potenciales esperados son:

- Brindar información para futuras investigaciones.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

El costo de los estudios de laboratorio, antropométricos, elastografía transitoria y composición corporal; así como la atención médica y nutricional; que forman parte del protocolo aquí presentado, **NO le generarán costo alguno.**

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio; en el caso de la enfermedad de hígado graso de origen no alcohólico no existe tratamiento medicamentoso aprobado para su tratamiento que sea basado en la evidencia científica. El cambio en el estilo de vida es fundamental en cualquier intento por revertir la evolución de ésta enfermedad, por lo que en caso de que no desee continuar en el protocolo se le referirá a la clínica de hígado graso del INCMNSZ, en donde recibirá atención médica y orientación nutricional para su seguimiento.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al **. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es **VOLUNTARIA**. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le

informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

Cada sujeto tiene el derecho a dejar de participar en el estudio de manera **voluntaria** en cualquier momento; adicionalmente los investigadores pueden interrumpir la participación en el estudio en cualquier momento de algún participante, si el investigador lo considera necesario por alguna razón, tal como lo puede ser la presencia de algún efecto adverso.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN.

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por máximo un año posterior a la recolección de la muestra.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de ética que supervisan este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Karen Andrea Escoto López en el INCMNSZ (teléfono: 4775620412 ext. 2706-2716).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	SÍ	NO
	(marque por favor)	(marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado, en su lengua materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ	NO
	(marque por favor)	(marque por favor)
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nombre del / de la Participante

Firma del / de la Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador

Firma del Investigador que explicó el documento

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Lugar y Fecha:

(El presente documento es original y consta de 9 páginas)

ANEXO 2

Cuestionario autoaplicable AUDIT para consumo de alcohol.

PACIENTE: Debido a que el uso del alcohol puede afectar su salud e interferir con ciertos medicamentos y tratamientos, es importante que le hagamos algunas preguntas sobre su uso del alcohol. Sus respuestas serán confidenciales, así que sea honesto por favor. Marque una X en el cuadro que mejor describa su respuesta a cada pregunta.

Preguntas	0	1	2	3	4
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 más veces a la semana	4 o más veces a la semana
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1o2	3o4	5o6	De 7 a 9	10 o más
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario

empezado?					
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario

**ANEXO
3
CUEST
IONARI
O
VALID**

anterior porque había estado bebiendo?					
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No		Sí, pero no ^[] _{SEPI} en el curso del último año		Sí, el último año
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha ^[] _{SEPI} mostrado preocupación por un consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?	No		Sí, pero no ^[] _{SEPI} en el curso del último año		Sí, el último año
					Total

ADO DE FRECUENCIA DE CONSUMO SNUT



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

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

Nombre del Entrevistador _____

Nombre del Revisor _____

No. de identificación del Paciente _____

Fecha [] [] []
 Día Mes Año

Edad del Paciente (en años cumplidos) _____

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

Enuestador: Por favor llene el círculo (no lo tache) y en la columna de la derecha el número correspondiente a la frecuencia de consumo reportada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FRECUENCIA DE CONSUMO												
	ALIMENTO	NUNCA (0)	MEN OS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA				
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	6 (9)	
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

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

Sí _____ No _____

¿Se come usted el pellejo del pollo?

Sí _____ No _____

¿Se come usted el gordito de la carne?

Sí _____ No _____

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

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

¿Cuál o cuáles? _____

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

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

¿Cuál o cuáles? _____

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

Sí _____ No _____ (Si, sí ha cambiado, preguntar:)

¿Porqué? _____

Observaciones _____



Universidad
de Guanajuato

Dra. María Montserrat López Ortiz

Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Vocal** del examen para obtener el grado de la Licenciatura en Nutrición y que sustentará la **C. Karen Andrea Escoto López**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de tesis que con el título de **"Determinación del polimorfismo FGF-21 rs499765 y TM6SF2 rs58542926 en población mexicana con enfermedad por hígado graso no alcohólico y sujetos sanos"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente

La Verdad Os Hará Libres

León, Gto a 14 de enero de 2019

La Secretaria Académica de la División

Cipriana Caudillo Cisneros
Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
Campus León
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECRETARIA ACADÉMICA

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobatorio

Firma: [Firma]

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN

Bld. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3648



Universidad
Guanajuato

Dr. Luis Humberto López Salazar
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León se le ha designado como Presidente del examen para obtener el grado de la Licenciatura en Nutrición y que sustentará la C. Karen Andrea Escoto López.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de tesis que con el título de "Determinación del polimorfismo FGF-21 rs499765 y TM6SF2 rs58542926 en población mexicana con enfermedad por hígado graso no alcohólico y sujetos sanos", ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

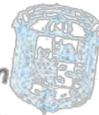
Por lo anterior le solicito revise la tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente

La Verdad Os Hará Libres
León, Gto a 14 de enero de 2019
La Secretaria Académica de la División



[Firma]
Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
Campus León
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECRETARÍA ACADÉMICA

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobado

Firma: *[Firma]*

SECRETARÍA ACADÉMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3648



Universidad
de Guanajuato

Dr. Niko Alain Cruz Sancén
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León se le ha designado como **Secretario** del examen para obtener el grado de la Licenciatura en Nutrición y que sustentará la C. **Karen Andrea Escoto López**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de tesis que con el título de **"Determinación del polimorfismo FGF-21 rs499765 y TM6SF2 rs58542926 en población mexicana con enfermedad por hígado graso no alcohólico y sujetos sanos"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente

La Verdad Os Hará Libres

León, Gto a 14 de enero de 2019

La Secretaria Académica de la División



Cipriana Caudillo Cisneros
Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
Campus León
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECRETARÍA ACADÉMICA

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobado

Firma: *[Firma]*

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN
Bvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3648