



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

TESIS

**ASOCIACIÓN DE LA PÉRDIDA DE PESO Y EL
PERFIL BIOQUÍMICO CON VARIANTES
GENÉTICAS DEL SISTEMA DE DEFENSA
ANTIOXIDANTE EN PACIENTES CON CIRUGÍA
BARIÁTRICA**

Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud

PRESENTA

L.N. Wendoline Anaya Morua

Director (a)

Dra. Esther Ramírez Moreno

Codirector (a)

Dr. Francisco Martín Barajas Olmos

Comité tutorial

MNH. Trinidad Lorena Fernández Cortés

Dr. Luis Delgado Olivares

Dr. José Alberto Ariza Ortega

Pachuca de Soto, Hgo., México., Agosto 2023



21/08/2023

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
Presente.

El Comité Tutorial de la **TESIS** del programa educativo de posgrado titulada **"Asociación de la pérdida de peso y el perfil bioquímico con variantes genéticas del sistema de defensa antioxidante en pacientes con cirugía bariátrica"**, realizado por la sustentante **Wendoline Anaya Morua** con número de cuenta 467887 perteneciente al programa de **Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

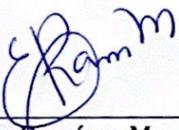
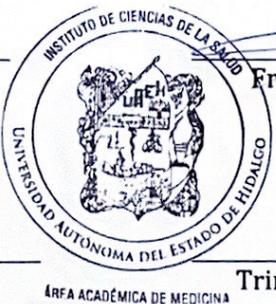
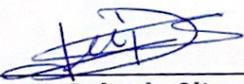
Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente

"Amor, Orden y Progreso"

Pachuca, Hidalgo a 21 de agosto de 2023

El Comité Tutorial

 _____ Esther Ramírez Moreno Directora	 _____ Francisco Martín Barajas Olmos Co-director
 _____ Luis Delgado Olivares Miembro del comité	 _____ Trinidad Lorena Fernández Cortés Miembro del comité
 _____ José Alberto Ariza Ortega Miembro del comité	

Círculo ex-Hacienda La Concepción s/n Carretera
Pachuca Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,
México, C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 ExL. 4308,2361,4346,4310
medicina@uaeh.edu.mx



Agradecimientos

Institucionales

Durante el desarrollo de estos estudios, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) con número 797884 y asociada al CVU 1146881.

Agradezco al Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas perteneciente al Instituto Nacional de Medicina Genómica, particularmente al Dr. José Rafael Villafán Bernal por su ayuda y colaboración en la escritura del artículo vinculado a este trabajo y a la Doctora Lorena Orozco, por aceptarme en su laboratorio y permitirme realizar mi tesis.

A la Doctora Nelly del Socorro Cruz Cansino y a la Doctora Iris Cristina López Santillan por permitirme trabajar y realizar la parte experimental de mi tesis en el Laboratorio de Tecnofuncionalidad de Alimentos y el Laboratorio de Inmunología respectivamente, pertenecientes al Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Al Doctor Carlos Zerrweck y a la Doctora Lizbeth Guilbert por permitirme realizar parte de la investigación para mi tesis en la Clínica de Obesidad perteneciente al Hospital General Tláhuac de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

A la Dra. Jeannett Alejandra Izquierdo Vega y al Dr. Manuel Sánchez Gutierrez por apoyarme y orientarme en todo el proceso de la maestría y realización de la Tesis.

Al Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por ofertar el programa educativo y permitirme realizar todos los procesos tanto experimentales como administrativos necesarios.

Personales

Quiero agradecer a la Dra. Esther Ramírez Moreno y al Dr. Francisco Martín Barajas Olmos, por aceptarme como su alumna confiando siempre en mí y en este proyecto, por brindarme su tiempo y apoyo incondicional para que este proyecto pudiera concluirse con éxito.

Así mismo quisiera extender el agradecimiento a los integrantes de mi comité por brindarme su tiempo y herramientas que ayudaron a enriquecer este proyecto.

Me gustaría agradecer a mis padres por confiar y creer siempre en mí, por todo su apoyo y amor incondicional aún en la distancia, por creer en mí y motivarme a lograr todo lo que me propongo, por ser los mejores padres que pude haber imaginado y siempre brindarme todo lo necesario para poder alcanzar mis metas y sueños.

Quiero agradecer a Alejandro que estuvo conmigo impulsándome a crecer, motivándome aún en mis peores momentos y apoyándome cuando más lo he necesitado, gracias amor por ser un apoyo y pilar fundamental en esta etapa tan importante de mi vida.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	I
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	III
ABREVIATURAS	IV
RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	1
I. GENERALIDADES	2
1.1 Situación nutricional de la población adulta a nivel mundial	2
1.2 Obesidad	3
1.2.1 Epidemiología de la obesidad en México	3
1.2.2 Transición alimentaria hacia un ambiente obesogénico	4
1.2.3 Clasificación de la obesidad	6
1.2.4 Fisiopatología de la obesidad	7
1.2.4.1 Tipos de tejido adiposo	8
1.2.4.2 Comorbilidades de la obesidad	9
1.2.5 Genómica de la obesidad	11
1.2.6 Tratamientos para obesidad mórbida	12
1.2.6.1 Nutricional	13
1.2.6.2 Farmacológico	14
1.2.6.3 Quirúrgico	15
1.2.6.3.1 Cirugía Bariátrica	15
1.2.6.3.2 Tipos de cirugía bariátrica	15
1.2.6.3.3 Régimen de alimentación y pérdida de peso previos a la cirugía	16
1.2.6.3.4 Complicaciones de la cirugía bariátrica	16
1.3 Estrés oxidativo	17
1.4 Antioxidantes	17
II. ANTECEDENTES	19
2.1 Sistema de defensa antioxidante en pacientes con obesidad	19
2.2 Sistema de defensa antioxidante del paciente con cirugía bariátrica	21
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
IV. JUSTIFICACIÓN	23
V. HIPÓTESIS	24
VI. OBJETIVOS	24
6.1 Objetivo general	24
6.2 Objetivos específicos	24
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	25
7.1 Contexto de la investigación	25
7.2 Selección de la población de estudio, criterios de inclusión y exclusión	25
7.3 Diseño experimental	26
7.4 Definición de variables (dependientes e independientes)	27
7.10 Análisis Estadístico	34
VIII. RESULTADOS	34
8.1 Características antropométricas y bioquímicas	34
8.2 Índice de estrés oxidativo (Capacidad antioxidante y estado oxidante)	39
8.3 Variantes presentes en genes asociados al sistema de defensa antioxidante	41
8.4 Asociación de las variables de estudio y las variantes genéticas	44
IX. DISCUSIÓN	60

9.1	<i>Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes ante la variabilidad en la pérdida de peso.</i>	60
9.2	<i>Índice de estrés oxidativo (Capacidad oxidante y estado oxidante total)</i>	62
9.3	<i>Lista de genes candidatos que participan en vías relacionadas al sistema de defensa antioxidante</i>	64
9.4	<i>Variantes en los genes NXN, PPARGC1A, NFE2L2, PXDN, PXDNL, MSRA, TPO, APOE y POMC que se encuentran asociados con los niveles plasmáticos antioxidantes/oxidantes, de glucosa y perfil de lípidos con la pérdida de peso</i>	65
X.	CONCLUSIONES	69
XI.	RECOMENDACIONES	71
XII.	REFERENCIAS	72
XIII.	ANEXOS	81
13.1	<i>Función de los genes del sistema de defensa antioxidante</i>	81
13.2	<i>Dictamen del Comité de Ética e investigación del ICSa</i>	91
13.3	<i>Comprobante de Estancia académica</i>	92
13.4	<i>Constancia de participación en congreso en la Universidad de Guanajuato</i>	93
13.5	<i>Artículo titulado “Las ómicas en la nutrición”</i>	94
13.6	<i>Artículo titulado “Total Antioxidant Capacity in Obese and Non-Obese Subjects and Its Association with Anthro-Metabolic Markers: Systematic Review and Meta-Analysis”</i>	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la obesidad por medio del índice de masa corporal. Fuente: (17).	6
Figura 2. Diagrama del diseño experimental	26
Figura 3. Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP).	37
Figura 4. Gráficas de Manhattan de la asociación logística de las variantes presentes en el sistema de defensa antioxidante con la pérdida de peso a los 6 meses post-quirúrgico.	45
Figura 5. Diagrama de Venn de la asociación lineal de las variantes significativas ($p < 0.05$) presentes en el sistema de defensa antioxidante con la pérdida de peso (IMC y %EPP) a los 6 meses después de la cirugía.	46
Figura 6. Gráfico de caja y bigotes del porcentaje de exceso de peso perdido según genotipo para la variante 2364722 del gen NRF2.	47
Figura 7. Vía de señalización de adipocitoquinas de acuerdo con la base de datos de vías de la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto.	50
Figura 8. Vía de señalización de la longevidad de acuerdo con la base de datos de vías de la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto.	51
Figura 9. Análisis de interacción proteína-proteína para los parámetros bioquímicos y el %EPP	54
Figura 10. Análisis de interacción proteína-proteína para la capacidad antioxidante y los parámetros bioquímicos.	55
Figura 11. Análisis de interacción proteína-proteína para la capacidad antioxidante, el %EPP y los parámetros bioquímicos.	56
Figura 12. Análisis de expresión de tejido específico para el gen NXN.	57
Figura 13. Análisis de expresión de tejido específico para el gen PXDNL	58
Figura 14. Análisis de expresión de tejido específico para el gen MSRA	58
Figura 15. Análisis de expresión de tejido específico para el gen PXDN	59
Figura 16. Análisis de expresión de tejido específico para el gen PPARGCIA	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad	14
Tabla 2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	26
Tabla 3. Definición de variables	27
Tabla 4. Descripción de la cohorte total de pacientes ($n=180$)	36
Tabla 5. Descriptiva de la cohorte de pacientes categorizados por medio del porcentaje de exceso de peso corporal a los 6 meses ($n=172$)	39
Tabla 6. Comparación de la media de la capacidad antioxidante total, estado oxidante total e índice de estrés oxidativo en los pacientes categorizados por %EPP con mediciones el día de la cirugía y a los 6 meses posquirúrgico	41
Tabla 7. Genes asociadas al sistema de defensa antioxidante	41
Tabla 8. Variantes asociadas a la pérdida de peso corporal en %EPP e IMC a los 6 meses	45
Tabla 9. Variantes asociadas a IMC como %EPP a los 6 meses	46
Tabla 10. Número de variantes genéticas asociadas al %EPP con la capacidad antioxidante, el estado oxidante y el índice de estrés oxidativo.	48
Tabla 12. Vías de sobre representadas obtenidas a partir de los genes con variantes asociadas al %EPP y la capacidad antioxidante.	49
Tabla 13. Variantes genéticas identificadas con el EPP y CAT el día de la cirugía y a los 6 meses posteriores con los parámetros bioquímicos.	52
Tabla 14. Variantes genéticas asociadas a más de 3 parámetros	60
Tabla 7. Genes asociadas al sistema de defensa antioxidante	81

ABREVIATURAS

% EPP	Porcentaje de Exceso de Peso Perdido (del inglés, percentage of excess weight loss)	<i>FADS2</i>	Ácido Graso Desaturasa 2 (del inglés, Fatty Acid Desaturase 2)
AACE	Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (del inglés, American Association of Clinical Endocrinology)	FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (del inglés, Food and Drug Administration)
ABTS **	Ácido 2,2'-azinobis-(3-etil-bezontiazolina-6-sulfónico)	<i>FTO</i>	Masa grasa y gen asociado a la Obesidad (del inglés, Fat mass and Obesity-associated gene)
ADN	Ácido Desoxirribonucleico	GET	Gasto Energético Total
AOMS3	Obesidad Abdominal-Síndrome Metabólico 3 (del inglés, Abdominal Obesity-Metabolic Syndrome 3)	GPX	Glutación Peroxidasa
<i>BDNF</i>	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (del inglés, Brain-Derived Neurotrophic Factor)	GRS	Puntuación de Riesgo Poligénico (del inglés Polygenic Risk Score)
CAT	Capacidad Antioxidante Total	GWAS	Estudio de Asociación Amplio del Genoma (del inglés, Genome Wide Association)
CPT	Compuestos Polifenólicos Totales	IEOx	Índice de Estrés Oxidativo
DPPH*	1,1-difenil-2-picrilhidrazilo	IFSO	Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad y trastornos metabólicos (del inglés, International Federation for the Surgery of Obesity and metabolic disorders)
EASO	Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (del inglés, European Association for the Study of Obesity)	IMC	Índice de Masa Corporal
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición	ISRS	Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina
EOT	Estado Oxidante Total	<i>LEP</i>	Leptina
EROS	Especies Reactivos de Oxígeno	<i>LEPR</i>	Receptor de Leptina (del inglés Leptin Receptor)

<i>MCR4</i>	Receptor de Melanocortina 4 (del inglés, Melanocortin 4 Receptor)
<i>NAPH</i>	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
<i>NOM</i>	Norma Oficial Mexicana
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>PCSK1</i>	Convertasa Propoteína Subtilisina/kexina tipo 1 (del inglés, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 1)
<i>POMC</i>	Proopiomelanocortina (del inglés, Proopiomelanocortin)
<i>RM</i>	Razón de Momios
<i>SDA</i>	Sistema de Defensa Antioxidante
<i>SIMI</i>	Homólogo de un solo propósito (del inglés single-minded homolog 1)
<i>SNP</i>	Polimorfismo de un Solo Nucleótido (del inglés, Single nucleotide Polymorphism)
<i>SNV</i>	Variante de un Solo Nucleótido (del inglés, Single Nucleotide Variant)
<i>SOD</i>	Superóxido dismutasa
<i>STAT3</i>	Transductor de señales y Activador de la Transcripción 3 (del inglés, Signal Transducer and Activator of Transcription 3)
<i>TRKB</i>	Receptor de Tropomiosina relacionado a la Cinasa B (del inglés, Tropomyosin receptor kinase B)
<i>WARG</i>	(W) tumor de Wilms, (A) Aniridia, (G) malformaciones genitourinarias y (R) Retraso mental

RESUMEN

En México la obesidad es un problema de salud pública y el tratamiento quirúrgico es útil para contener dicha enfermedad en estadio mórbido. Sin embargo, existe una variabilidad individual de la pérdida de peso posterior a la cirugía así como también la respuesta del sistema de defensa antioxidante (SDA) en los individuos con obesidad. Dichas variabilidades pueden estar moduladas por variantes genéticas propias del individuo. El objetivo del estudio, fue determinar la asociación entre la pérdida de peso y el perfil bioquímico con la presencia de variantes genéticas que participan en el SDA en pacientes con cirugía bariátrica. Se recopilaron en expedientes datos clínicos. Del plasma sanguíneo se determinó el índice de estrés oxidativo con la medición del estado oxidante total y la capacidad antioxidante total (ABTS⁺), así como el índice de estrés oxidativo. Las variantes genéticas se obtuvieron por medio del microarreglo multi-ethnic y se realizó un estudio de asociación de genes candidatos participantes en el SDA. Se identificó que pacientes que perdían más peso a los 12 meses de la cirugía resultaron con mejores niveles plasmáticos de HbA1c (5.37 vs 5.65%) y de perfil lipídico (HDL: 56.93 vs 49.73, TGS: 91.71 vs 116.17 mg/dL) y una tendencia a mejores niveles antioxidantes/oxidantes en comparación de aquellos pacientes con menor pérdida de peso. También se identificaron un grupo de variantes asociadas en genes que participan en el SDA con los parámetros anteriores siendo *PPARGC1A*, *PXDN*, *MSRA*, *NXN* y *PXDNL* los genes con más variantes asociadas. Estos resultados podrían ayudar a comprender los mecanismos biológicos y la variación genética asociada a la pérdida de peso en pacientes mexicanos.

Palabras clave:

Capacidad antioxidante total, cirugía bariátrica, pérdida de peso, sistema de defensa antioxidante, variantes genéticas.

ABSTRACT

In Mexico, obesity is a public health problem and surgical treatment is useful to contain this disease in the morbid stage. However, there is individual variability in weight loss after surgery as well as in the response of the antioxidant defense system (ADS) in individuals with obesity. These variabilities may be modulated by genetic variants specific to the individual. The aim of the study was to determine the association between weight loss and biochemical profile with the presence of genetic variants involved in the ADS in patients with bariatric surgery. Clinical data were collected in clinical records. From blood plasma, the oxidative stress index was determined by measuring total oxidative status and total antioxidant capacity (ABTS-+), as well as the oxidative stress index. Genetic variants were obtained by multi-ethnic microarray and an association study of candidate genes involved in ADS was performed. It was identified that patients who lost more weight 12 months after surgery had better plasma levels of HbA1c (5.37 vs 5.65%) and lipid profile (HDL: 56.93 vs 49.73, TGS: 91.71 vs 116.17 mg/dL) and a tendency to better antioxidant/oxidant levels compared to those patients with less weight loss. A group of associated variants in genes involved in SDA were also identified with the above parameters with PPARGC1A, PXDN, MSRA, NXN and PXDNL being the genes with the most associated variants. These results could help to understand the biological mechanisms and genetic variation associated with weight loss in Mexican patients.

Keywords:

Antioxidant defense system, bariatric surgery, genetic variants, total antioxidant capacity, weight loss.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública y el tratamiento quirúrgico resulta el más recomendable para contener dicha enfermedad en estadio mórbido. Estudios señalan que la respuesta del sistema de defensa antioxidante (SDA) pudiera participar en la adecuada pérdida de peso atenuando el estrés oxidativo generado durante este proceso de reducción de peso (1,2). Más aún, existe una variabilidad interindividual en la respuesta a la cirugía bariátrica que se refleja en diferencias entre los valores de la pérdida de peso alcanzados por los individuos durante un tiempo determinado, así como en los valores bioquímicos representativos del estado metabólico del individuo (3). Dicha variabilidad pudiera estar modulada por variantes genéticas propias del individuo en genes que participan en el SDA, lo cual ha sido poco explorado. El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre la pérdida de peso y el perfil bioquímico con la presencia de variantes genéticas que participan en el SDA en pacientes con cirugía bariátrica.

El presente trabajo se divide en cinco secciones. En la primera sección se presenta una revisión literaria actual sobre la obesidad, su fisiopatología y los diversos tratamientos para esta enfermedad. Además se presentan datos epidemiológicos a nivel mundial, nacional y estatal sobre su prevalencia. En la segunda se muestra la justificación, hipótesis y objetivos planteados en el trabajo. En la tercera parte se aborda el tipo de estudio con su metodología, la elección del tamaño de muestra y los análisis estadísticos utilizados acordes a los objetivos. En el cuarto segmento se detallan los resultados, la discusión y la conclusión. En el último apartado corresponden a las referencias utilizadas y los anexos donde se encuentran el formato de aprobación del Comité de Ética e investigación del ICSa, así como los productos obtenidos durante el periodo correspondiente a la maestría como son: la estancia académica realizada durante el periodo de Agosto de 2021 a Julio del 2023 de Tesis de Maestría en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (Ciudad de México, México), se participó en un congreso en la Universidad de Guanajuato y se publicaron dos artículos asociados al proyecto. El primero fue titulado “Las ómicas en la nutrición” publicado en la revista “Mexican Journal Of Medical Research ICSa”. El segundo se realizó con estrecha

colaboración con el Dr. José Rafael Villafán Bernal y se tituló “ Total Antioxidant Capacity in Obese and Non-Obese Subjects and Its Association with Anthro-Metabolic Markers: Systematic Review and Meta-Analysis”, publicado en la revista “Antioxidants” editorial MPDI (ISSN 2076-3921) con un factor de impacto de 7.0.

I. Generalidades

1.1 Situación nutricional de la población adulta a nivel mundial

Actualmente, diversos países, tanto de ingresos bajos como de ingresos medianos muestran una doble carga de morbilidad, por un lado, enfermedades infecciosas y desnutrición y por el otro lado, existe un incremento exponencial en los factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles como es el caso de la obesidad y el sobrepeso, mayoritariamente en contextos urbanos. De esta manera la transición epidemiológica actual tanto de la desnutrición como de la obesidad pueden coexistir en el mismo país o comunidad (4).

Con respecto a la obesidad, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud a nivel mundial, en lo referente a los adultos mayores de 18 años, en 2016 se reportó más de 1900 millones de personas tenían sobrepeso (39% hombres y 40% mujeres), donde más de 650 millones eran obesos con el 13% (11% hombres y 15% mujeres) (4). Otro estudio, donde se midió la prevalencia de obesidad a nivel mundial de 1975 a 2016 mostró que el número de mujeres adultas que presentaban obesidad aumentó de 69 millones en 1975 a 390 millones en 2016. Mientras que en hombres, la prevalencia de obesidad aumentó de 31 millones a 281 millones en el mismo periodo de tiempo. Anteriormente, las enfermedades crónicas no transmisibles como el sobrepeso y la obesidad se establecían como un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente se ha visto que ambas patologías incrementan en los países de ingresos bajos y medianos, por ejemplo, en 2016 las regiones reportadas con el mayor aumento de obesidad en niños y adolescentes fueron el este de Asia, medio Oriente, norte de África y sur de Asia (5).

1.2 Obesidad

1.2.1 Epidemiología de la obesidad en México

Datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición posicionan a la diabetes, la enfermedad cardiovascular y la obesidad como la segunda causa de consulta ambulatoria, el identificar los motivos de consulta se vuelve un elemento primordial para el sector salud, ya que de ésta forma se mide y valora indirectamente el estado de salud a nivel poblacional, optimizando las estrategias de planificación para la prestación de los servicios en función de los principales problemas que la afectan (6). Más aún, las enfermedades atribuibles al sobrepeso y la obesidad, tales como enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2, son las principales causas de muerte en México (7).

Durante los últimos 30 años en México, la prevalencia de obesidad se ha visto incrementada hasta posicionarse actualmente como uno de los principales problemas de salud pública en el país, afectando a todos los rangos de edad (8). De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, en lo referente a la prevalencia de sobrepeso más obesidad en la población menor de cinco años de edad, se observó un porcentaje de 6.8%, con una tendencia al alza para 2020 con 8.3%, en este sector de la población no hubo una separación entre sobrepeso y obesidad. En niños en edad escolar también se observó una tendencia al alza de obesidad de 15% a 15.6% en mujeres y de 20.1% a 21.5% en hombres para 2020. En población adolescente se tuvo la misma tendencia con una prevalencia de 14.1% en 2018 a 17.9% para 2020 en mujeres y de 15.1% a 16.2% en hombres respectivamente. Al igual en adultos de 20 años y más la tendencia prevaleció a la alza con 30.5% en 2018 a 31.5% en 2020 para hombres y en mujeres se mantuvo con un porcentaje del 40.2% en ambos años (6,9). En lo que respecta a la obesidad mórbida la mayor prevalencia de obesidad se observó en la región norte (43.9%), en comparación con la menor prevalencia de obesidad que se observó en el Estado de México (31.3%) (6). En lo referente a los resultados de la ENSANUT Continua 2022 la prevalencia de obesidad en hombres de 20 años o más fue de 32.3% y en mujeres la prevalencia resultó en 41% mostrando una tendencia al alza en la prevalencia como en años anteriores. Con respecto a la localidad en

esta misma encuesta la zona urbana presentó la mayor prevalencia de obesidad con un 37.2% frente a la rural con un 35.7% (10).

En un estudio en donde se analizó las tendencias de obesidad a nivel nacional en el periodo del 2000-2018, en adultos de 20 años o más, sugiere que existe un incremento total de casos del 42.2%, equivalente a un promedio anual de 2.3 puntos porcentuales, afectando las formas más agudas de la obesidad como la tipo III con un aumento relativo de 70.1% y la obesidad mórbida con 96.5%, las cuales, representaron el mayor aumento relativo tanto en hombres como en mujeres (11). A la par, un modelo de regresión logística mostró que a mayor grado de obesidad mayor el incremento relativo de la misma y al ajustar por sexo, las mujeres tuvieron una mayor posibilidad de tener obesidad (Razón de momios [RM] = 1.57) y adiposidad abdominal (RM = 2.84) que los hombres, al igual, las mujeres con talla baja tuvieron mayor posibilidad de presentar obesidad (RM = 1.84) (11).

1.2.2 Transición alimentaria hacia un ambiente obesogénico

Los factores que juegan un papel importante en la desregulación del peso corporal, los cuales dependen del medio ambiente, cubren un vasto dominio de investigación y cada año surgen nuevos informes sobre dichos factores para el desarrollo de la obesidad. Ningún factor puede por sí mismo, explicar el desarrollo de la obesidad, por lo que se ha sugerido un efecto acumulativo. Tomando en cuenta que dichos factores varían de una población a otra (12). Los factores que han sido mayormente asociados con la obesidad y que en conjunto crean un ambiente obesogénico son los siguientes:

- Costo de los alimentos.- Se ha presentado una relación entre el ingreso económico y la compra del tipo de alimentos, las personas en situación de pobreza tienen una mayor predisposición a una alimentación menos equilibrada, desprovista de alimentos como frutas y verduras o de calorías consumidas (13). En la ENSANUT 2018-19, reportó que el gasto per cápita mensual en alimentos a nivel nacional fue de \$ 1409.43 pesos, de los cuales, el 75.3% fue destinado a alimentos saludables, mientras el 12.7% fue destinado a alimentos con alto contenido energético, sin embargo, dependiendo la región y tipo de localidad el gasto varía, por ejemplo, en zonas rurales el gasto fue de

\$ 977.24 pesos, 36.8% menor al destinado en zonas urbanas (\$1547.08 pesos). En lo referente al gasto destinado a el tipo de alimento, la encuesta mostró que en los hogares ubicados en la región de la Ciudad de México, se gasta menos en alimentos saludables que los hogares de la región sur (6).

- Gran variedad de alimentos ultraprocesados.- En ellos se engloban principalmente bebidas azucaradas y comida rápida, así como una gran facilidad y opciones para conseguirlos (13). Un estudio donde se documentó la transformación del sistema alimentario en América Latina en las últimas décadas mostró que dicha transformación alteró el entorno alimentario, así como el comportamiento de millones de consumidores con la llegada de un gran incremento de cadenas de comida rápida con porciones de alimentos y bebidas excesivas, así como, el sector alimentario informal, área menos regulada donde no se pueden asegurar la calidad de los alimentos, inocuidad y no proporcionan información nutricional (14).
- Falta de políticas comerciales, fiscales y educativas.- Relacionadas al apoyo a la producción y revalorización de los alimentos básicos de la dieta tradicional mexicana compuesta de productos saludables como frutas, verduras, granos enteros y platillos preparados en los hogares. En un estudio donde se evaluaron las tendencias de consumo de alimentos ultraprocesados en hogares mexicanos de 1984 a 2016, mostró que la energía total diaria comprada disminuyó de 2428 a 1875 kcal/adulto/día, así como, una disminución en la compra de alimentos no procesados o mínimamente procesados de 69.9 a 61.4% de kcal respectivamente, e ingredientes culinarios procesados de 14 a 9% de kcal y un aumento en alimentos procesados de 5.7 a 6.5% de kcal y ultraprocesados del 10.5 al 23.1% de kcal (15).
- Productos ultraprocesados con pocos o ningún alimento entero.- Estos productos son formulados con fuentes industriales de energía, en particular diferentes tipos de grasas que en su mayoría son saturadas o trans, almidones, azúcares libres, sal, reducidos en fibra dietética, varios micronutrientes y otros compuestos bioactivos, además éstos alimentos incluyen aditivos para intensificar el impacto sensorial (16).

- Estilo de vida sedentario o con bajo nivel de actividad física-deportiva.- Resultados del Módulo de Práctica Deportiva y Ejercicio Físico en 2019 mostraron que menos de la mitad de la población de 18 años y más realizaba práctica física-deportiva en su tiempo libre, de los cuáles la población femenina se encontraba dentro del porcentaje más alto de inactividad física con un 62.3%, donde el 22.3% nunca había realizado una actividad físico-deportiva (17).

Todos estos factores en conjunto han incrementado exponencialmente la prevalencia de obesidad en el país.

1.2.3 Clasificación de la obesidad

Para clasificar la obesidad comúnmente se utiliza el IMC, el cuál muestra la cantidad de kilos por metro cuadrado, por lo que para calcularlo se requiere tanto el peso en kilos como la talla en metros. En este sentido el punto de corte para la obesidad, comienza a partir de 30 y debajo de 35 para obesidad grado I, entre 35 a 39.9 para obesidad grado II y arriba de 40 para obesidad grado III (18).

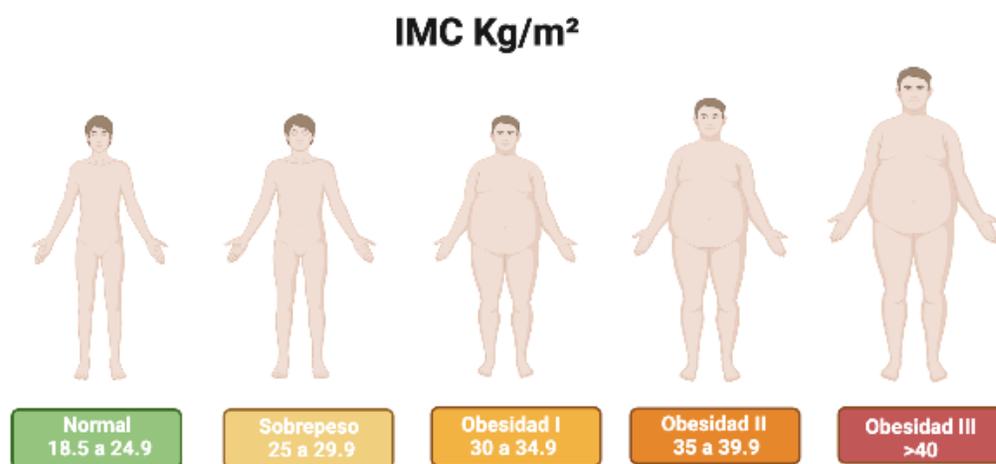


Figura 1. Clasificación de la obesidad por medio del índice de masa corporal. Fuente: referencia (18).

Por otro lado, la NOM 008-SSA3-2017 para el manejo integral de la obesidad, indica que las personas de talla baja, entendiéndose en el caso de los hombres con estatura <1.60 metros y mujeres <1.50 metros, y un IMC \geq a 25 se considera obesidad (19).

Sin embargo, el utilizar el IMC como única medida para medir adiposidad, causa un sesgo, sobre todo en el público que no es profesional sanitario, causando confusión puesto que el IMC no es una medida directa para medir adiposidad y no transmite información sobre las complicaciones asociadas que afectan negativamente a la salud. Por lo que se han propuesto nuevos términos de diagnóstico, por ejemplo el llamado: Enfermedad Crónica Basada en la Adiposidad (ABCD, por sus siglas en inglés), propuesta por la Asociación Americana de endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) y también adoptado por la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO, por sus siglas en inglés), donde la “A” refleja fisiopatología, “B” clasificación del IMC, “C” complicaciones biomecánicas o cardiovasculares que puedan mitigarse con la pérdida de peso y la “D” donde se indican la gravedad de las comorbilidades (20).

1.2.4 Fisiopatología de la obesidad

La obesidad es considerada una enfermedad heterogénea compleja, multifactorial, progresiva donde la carga genética juega un papel relevante. En ella se altera la apropiada función del tejido adiposo con repercusiones metabólicas importantes (21).

El tejido adiposo contiene diversas células, aproximadamente un tercio de éstas son conformadas por adipocitos (almacén de energía) y el resto por fibroblastos (formación de tejido conectivo), células endoteliales (presión arterial y liberación de sustancias que actúan sobre la musculatura lisa de los vasos), macrófagos (fagocitosis, secreción de citocinas pro-inflamatorias: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1b), células estromales (soporte, vascularización e inervación al adipocito) y preadipocitos (derivan a adipocitos maduros) (22,23). El adipocito es considerado la célula funcional del tejido adiposo capaz de secretar hormonas llamadas adipocinas (24). Se encuentra distribuido según su región, superficialmente de forma subcutánea e internamente de forma visceral y es un órgano endócrino, complejo, altamente

dinámico y metabólicamente activo (25). Durante el desarrollo de la obesidad el tejido adiposo subcutáneo debido a su incapacidad para almacenar energía comienza diferentes remodelaciones tisulares por medio de dos procesos (26):

- **Hipertrofia:** Aumenta el tamaño del adipocito manifestando disfunciones metabólicas disminuyendo la sensibilidad a la insulina, presentando hipoxia, incremento de los parámetros de estrés intracelular, apoptosis y la autofagia con una inflamación de los tejidos característica de la obesidad (21).
- **Hiperplasia:** Aumenta el número de adipocitos procedentes células precursoras (preadipocito a adipocito maduro), a mayor obesidad mayor hiperplasia (21). El número de adipocitos es determinado durante la infancia y adolescencia, manteniéndose en la adultez incluso después de una pérdida sustancial del peso corporal (27).
- **Remodelación de la matriz extracelular** para permitir la expansión tisular adecuada (28).

1.2.4.1 Tipos de tejido adiposo

Tejido adiposo blanco

El tejido adiposo blanco es el principal tipo de célula presente en el tejido adiposo humano, entre las principales adipocinas secretadas y más estudiadas se encuentran por un lado: la leptina, presente en la abundancia energética o al momento del postprandio (24). Ésta hormona, se encarga de regular la ingesta de alimento y el gasto energético, ocasionando saciedad al unirse a los receptores en el núcleo arcuato del hipotálamo fomentando la expresión de factores vinculados a la saciedad (anorexígenos) y deteniendo los factores responsables de la ingesta alimentos (orexígenos), por lo que el apetito disminuye (21). Cuando hay presencia de obesidad, los niveles de leptina se encuentran altos, sin embargo, a pesar de que esta hormona se asocia con la saciedad, en altas concentraciones no puede ejercer adecuadamente su acción, causando irregularidades en sus vías de señalización, provocando resistencia a la misma (29). Entre los mecanismos moleculares desencadenantes de la resistencia a la leptina, se encuentran los asociados con la actividad de su receptor, la cinasa Jak y del factor STAT-3 (Signal Transducer and Activator of Transcription-3). En

consecuencia, la resistencia o ausencia de acción de ésta hormona causa hiperfagia, lipotoxicidad y resistencia a la insulina (30). Por otro lado, la adiponectina promueve la sensibilización a la insulina mejorando la homeostasis energética de todo el cuerpo, inhibe la inflamación y mejora la supervivencia celular (31). En presencia de obesidad, los niveles de adiponectina disminuyen imposibilitando el uso de energía y permitiendo el desarrollo de resistencia a la insulina, hiperglucemia e incrementando la cantidad de triglicéridos circulantes en el torrente sanguíneo (21).

Tejido adiposo marrón

Los depósitos de adipocitos marrones se localización en los zonas supraclaviculares, paravertebrales y mediastínicos, así como, otros depósitos de tejido adiposo en adultos, éstos contienen proteína desacoplante, que al activarse pueden producir calor al estimular el sistema nervioso simpático luego de la exposición al frío. Éste tipo de tejido al principio utiliza sus reservas de energía y posteriormente recurre a la energía proveniente de los ácidos grasos y la glucosa (29).

Tejido adiposo beige o “brite”

Este tipo de adipocito termogénico se encuentra esparcido dentro del tejido adiposo blanco, contiene proteína 1 desacoplante y tienen un origen en células progenitoras. El “pardeamiento” del tejido adiposo blanco se puede inducir con la exposición al frío, ejercicio y algunas hormonas endocrinas (29).

1.2.4.2 Comorbilidades de la obesidad

Debido a los desequilibrios metabólicos en la obesidad, se producen complicaciones relacionadas, las cuales dependiendo la etapa de la vida en la que se encuentre la persona afectan diferentes parámetros. En el caso de las mujeres con obesidad que se encuentran embarazadas el aumento de las complicaciones que se pudieran producir en comparación con las mujeres embarazadas sin obesidad, son asociadas a la diabetes gestacional, al aumento en la prevalencia de hipertensión arterial produciendo preeclampsia y eclampsia, hemorragias posparto e infecciones (32). Así mismo, los hijos de las mujeres embarazadas con obesidad

tienden a desarrollar macrosomía, hipoglucemia neonatal, prematuridad, así como predisposición a problemas de salud a largo plazo generando un riesgo de una sucesión intergeneracional de obesidad (33). Otra de las complicaciones que se ha relacionado en mujeres con obesidad es el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico, particularmente cuando se tiene adiposidad a nivel visceral, que amplifica y empeora los resultados metabólicos y reproductivos en esta patología (34). Además, la obesidad en mujeres con adiposidad central, también se ha asociado con una reducción de la fertilidad, con menos probabilidades de concebir, sufriendo alteraciones del eje hipotálamo, hipófisis-ovario, alteraciones del ciclo menstrual e incrementar exponencialmente las probabilidades de padecer oligo/anovulación, perjudicando a su vez, la respuesta a los tratamientos de procreación médicamente asistida (35).

Por otro lado, la obesidad en ambos géneros también ha sido relacionada con el desarrollo de diabetes tipo 2, en donde la obesidad aumenta la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa agravando la hiperinsulinemia, hiperglucemia y dislipidemia (36); hipertensión donde diversos estudios han demostrado una fuerte asociación del aumento de la presión arterial por el aumento de peso (37), dislipidemia, donde la resistencia a la insulina juega un papel imprescindible siendo el vínculo entre la obesidad y esta patología (38), hígado graso no alcohólico aumentando su prevalencia y gravedad de esta enfermedad (39). Se ha evidenciado que el proceso de inflamación presente en la obesidad es un mecanismo central a través del cual la obesidad favorece el riesgo y la progresión del cáncer, este riesgo se encuentra presente en el desarrollo de diversos tipos de cáncer en al menos trece localizaciones anatómicas como pueden ser adenocarcinomas de riñón, endometrio, páncreas y esófago; carcinoma hepatocelular, meningioma, mieloma múltiple, recto y colon, mama posmenopáusico, ovario, vesícula biliar, cardias gástrico y de tiroides (37,38). Recientemente también se ha relacionado la obesidad con uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave debido al impacto de la inflamación sistémica relacionada con la adiposidad en la gravedad de la enfermedad y la implicación de la hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (42).

1.2.5 Genómica de la obesidad

Las influencias obesogénicas ambientales, aunadas con la contribución genética son imprescindibles en el desarrollo de la obesidad, éstas muestran las diferencias de cada individuo, ya que aun cuando están expuestos al mismo tipo de ambiente ciertas personas portan variantes genéticas, que hacen que sean más vulnerables al ambiente obesogénico o en cambio a mantener un peso adecuado (43). Se ha evidenciado que cuando los padres tienen obesidad incrementa a más del doble la predisposición de desarrollar obesidad en niños menores de 10 años. Así mismo, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar obesidad mórbida es 7 a 8 veces mayor para los miembros de la familia que presentan ésta patología en contraste con los miembros de las familias que presentan un peso normal (44).

Conforme a su etiología la obesidad puede ser clasificada en tres tipos:

a) La obesidad sindrómica

Su desarrollo ocurre mayoritariamente posterior a la infancia, entre sus principales características se encuentran que: es una obesidad de inicio temprano, presenta un deterioro cognitivo, pubertad tardía, anomalías renales, polidactilia y distrofia de cono de bastón. Los síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström, osteodistrofia hereditaria de Albright y síndrome de WAGR son los más característicos de este tipo de obesidad. Su prevalencia es considerada baja, así mismo se han descrito genes alterados para ésta patología como la delección en 11p14.1 cerca del gen *BDNF* (factor neurotrófico derivado del cerebro) (45).

b) La obesidad monogénica

Es considerada una forma inusual de obesidad severa, alrededor del 5% de personas que padecen obesidad la presentan. Este tipo de obesidad es resultante de variantes en un gen o región cromosómica específica que causan una disfunción en el sistema regulador del apetito y en consecuencia en el peso corporal. Requieren dos copias disfuncionales del gen ya sea de manera homocigota o heterocigota para poder manifestar el fenotipo. Entre sus características más representativas está la hiperfagia severa que como consecuencia incrementa el peso corporal exponencialmente en el primer año de vida. Para éste tipo de obesidad se han identificado ocho genes implicados: variantes genéticas de Leptina (*LEP*),

receptor de leptina (*LEPR*), proopiomelanocortina (*POMC*), deficiencia de preproconvertasa 1 (*PCSK1*), receptor de la melanocortina 4 (*MC4R*), homólogo de un solo propósito (*SIM1*), y receptor de tropomiosina relacionado a la cinasa B (*TRKB*) (46).

c) La obesidad poligénica o multifactorial

Este tipo de obesidad, es causada por la contribución acumulativa de una gran cantidad de genes aunado a factores ambientales que influyen y propician su desarrollo. Mediante estudios de asociación de genes candidatos de los cuales ya se conoce su función e implicación en el desarrollo de esta patología, se ha descrito su relación con la obesidad, infiriendo la posible asociación genética. Se han descubierto cerca de 430 variantes genéticas con ayuda de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (47), permitiendo de esta manera encontrar polimorfismos o variantes alélicas situadas en el genoma en los cuales se cambia una base nucleotídica del ácido desoxirribonucleico (ADN), por otras distintas heredadas por vía materna o paterna, dichas variaciones en la secuencia representan el 1% del genoma de cada individuo (25).

1.2.6 Tratamientos para obesidad mórbida

En general, los tratamientos para la obesidad consisten en la pérdida de peso corporal y el mantenimiento del mismo a largo plazo, con ellos se busca prevenir o mejorar las complicaciones causadas por dicha patología. Los tratamientos no quirúrgicos (nutricionales, cambios en el estilo de vida y farmacológicos) suelen ser la primera línea de acción para el tratamiento de la obesidad, sin embargo, el mantenimiento de la pérdida de peso sólo se consigue si los tratamientos continúan a largo plazo ya que si estos se interrumpen se corre el riesgo de recuperar el peso, así como la reaparición de las complicaciones causadas por la obesidad. Por lo que, en pacientes con obesidad mórbida que no responden a tratamientos tradicionales se ha recurrido a tratamiento quirúrgicos, por los beneficios al disminuir las comorbilidades asociadas a la obesidad, pérdida de peso y disminución de la morbilidad a largo plazo (48,49).

1.2.6.1 Nutricional

En el paciente con obesidad se recomienda un tratamiento dietético compuesto por una dieta hipocalórica, con un aporte de macronutrientes de 50% hidratos de carbono, 20% proteínas, 30% grasas. En obesidad grado III se aconseja en caso de estimación rápida la señalada por Carrasco y Rojas (2007) con un gasto energético total (GET) para mujeres de $16.2 \text{ kcal} \times \text{Peso Actual}$ y en hombres el GET de $17 \text{ kcal} \times \text{Peso Actual}$. Para obesidad mórbida (IMC >50), se aconseja utilizar la fórmula mencionada anteriormente o la de Mifflin St Jeor calculada con el peso actual del paciente (50).

Así mismo, se han utilizado en pacientes con obesidad mórbida dietas con características particulares, como es el caso de las dietas cetogénicas, este tipo de dietas han sido utilizadas como tratamientos nutricionales emergentes, demostrando buenos resultados en cuanto a pérdida de peso y control de los principales parámetros metabólicos a corto y mediano plazo. Sin embargo, se deben emplear sólo en casos específicos y bajo supervisión de un profesional de la salud, como un método de transición y de forma gradual volver a un estilo de alimentación correcto basado en el tradicional equilibrio entre los distintos macronutrientes: hidratos de carbono, lípidos y proteínas (51). Por otro lado, recientemente se han buscado alternativas para el tratamiento y la prevención de la obesidad entre las que destacan la importancia y los efectos benéficos sobre la salud de determinados alimentos que contribuyen al control del peso corporal cuando son combinados con una dieta equilibrada, dichos alimentos son denominados “funcionales” y son caracterizados por tener efectos constructivos sobre funciones específicas del organismo más allá de los efectos nutricionales. Dentro de estos alimentos se encuentran presentes compuestos bioactivos que han demostrado estar asociados a un menor riesgo de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la obesidad y el cáncer (52). Se ha evidenciado que durante la obesidad se produce un aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (EROS) en la obesidad, así como, una inflamación crónica de bajo grado en múltiples órganos, contribuyendo a las disfunciones metabólicas sistémicas que caracterizan al síndrome metabólico (53,54). En este sentido, entre los compuestos bioactivos mayormente estudiados se encuentran los antioxidantes, entre ellos los polifenoles, estos son capaces de proteger a las células contra el daño oxidativo limitando el

riesgo de enfermedades degenerativas asociadas al estrés oxidativo causado por el incremento de radicales libres como en el caso de la obesidad (55). Así mismo, estudios recientes han demostrado el papel de los polifenoles dietéticos en la prevención de la obesidad y sus enfermedades crónicas relacionadas, los estudios celulares han evidenciado este tipo de antioxidantes reducen la viabilidad de adipocitos y la proliferación de preadipocitos, suprimen la diferenciación de adipocitos y la acumulación de triglicéridos, estimulan la lipólisis y la β -oxidación de ácidos grasos y reducen la inflamación (56).

1.2.6.2 Farmacológico

En ese tipo de tratamientos se encuentran diversos tipos de fármacos entre los cuales los principales son los fármacos inhibidores del apetito como los agonistas adrenérgicos centrales, los agonistas serotoninérgicos centrales, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fármacos termogénicos, inhibidores de la absorción de grasa a nivel intestinal (57). Los medicamentos antiobesidad que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) se muestran en la siguiente tabla (58).

Tabla 1. Medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad

Medicamento	Mecanismo de acción
Fentermina	Inhibidor del transportador de NE; supresión del apetito mediada por activación de las neuronas POMC en el núcleo arqueado
Orlistat	Inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática; Reduce la absorción de grasa proveniente de la dieta
Lorcaserina	Agonista selectivo de 5-HT _{2C} ; Favorece la saciedad
Fentermina y Topiramato	Fentermina: Inhibidor del transportador de NE; supresión del apetito mediada por activación de las neuronas POMC en el núcleo arqueado. Topiramato: Agonista del GABA; la supresión del apetito puede deberse a la modulación de los canales iónicos activados por voltaje, mayor actividad de los receptores GABA-A y/o inhibición del glutamato AMPA/kainita. receptores GABA-A y/o inhibición de los receptores de glutamato AMPA/kainato receptores.
Naltrexona y Bupropión	Naltrexona: Antagonista de los receptores opiáceos; Previene la β -endorfina mediada por retroalimentación negativa sobre la liberación de α -MSH Bupropión: Inhibidor de los transportadores de DA y NE; Estimula neuronas hipotalámicas POMC que liberan α -MSH, lo que produce disminución de la ingesta de alimentos y aumento del gasto energético
Liraglutida	Agonista de GLP-1; Disminuye el apetito

Tabla modificada de Narayanaswami *et al*, 2017.

1.2.6.3 Quirúrgico

1.2.6.3.1 Cirugía Bariátrica

Actualmente, la cirugía bariátrica representa uno de los tratamientos de control de peso más efectivos para personas con obesidad severa o moderada asociada a un trastorno médico grave, con fracasos al intentar con otro método terapéutico (59). Estos procedimientos quirúrgicos son restrictivos limitando la cantidad de alimentos que el estómago puede sostener y retrasando el vaciamiento gástrico. Por lo general estos procedimientos producen pérdida de peso de 30 a 35% que se mantiene en casi el 40% de los pacientes a los 4 años aproximadamente. Los beneficios metabólicos empatan con ésta pérdida de peso, observando respuestas fisiológicas a las hormonas intestinales, así como al metabolismo del tejido adiposo (60,61). En 2018, la Federación Internacional para la Cirugía de la Obesidad y los Trastornos Metabólicos (IFSO, por sus siglas en inglés), reportó que el número total de procedimientos quirúrgicos y endoluminales realizados a nivel mundial fue de 696,191, en donde la gastrectomía en manga ocupaba el primer lugar siendo el procedimiento más comúnmente realizado (n = 386,096), posicionándose desde el año 2014, seguido del bypass gástrico (n = 203,769) (62).

1.2.6.3.2 Tipos de cirugía bariátrica

Las técnicas utilizadas en la cirugía bariátrica incluyen:

- Banda gástrica: Se coloca una banda inflable en la parte superior del estómago, disminuyendo la entrada de comida, se considera de bajo riesgo y es ajustable y reversible. En ésta técnica la pérdida de peso es menor (25).
- Manga gástrica: Considerada como una cirugía restrictiva, se remueve el 80% del estómago, dejando el píloro y los intestinos reduciendo la capacidad gástrica (25).
- Derivación gastroyeyunal en Y de Roux o bypass gástrico: Cirugía mixta, combinando aspectos restrictivos y malabsortivo. La técnica consiste en la unión de la parte superior del estómago con el yeyuno, evitando el duodeno, por lo que la comida cambia de ruta (25). En América Latina, se reportan las proporciones más altas de cirugía de bypass gástrico. México, ocupa el primer lugar con un 81% en

realizar este tipo de cirugía ya que de 253 cirugías realizadas 205 corresponden al bypass gástrico, posteriormente sigue Colombia con 79.2% ya que de 356 cirugías realizadas 282 corresponden a este tipo de cirugía y en tercer lugar se encuentra Brasil con 73.6% (808 cirugías realizadas, 595 corresponden a bypass) (61).

1.2.6.3.3 Régimen de alimentación y pérdida de peso previos a la cirugía

Para los programas de reducción de peso en pacientes con cirugía bariátrica generalmente se necesita una pérdida de peso por parte del paciente previo a la cirugía, se recomienda que dicha pérdida de peso sea del 5% al 10% con la finalidad de disminuir el volumen hepático total para facilitar del procedimiento laparoscópico a realizar impactando en los resultados quirúrgicos. Así mismo, puede recomendarse una dieta alta en proteínas o líquidos 2 días o más previos a la cirugía en el momento en que ya se tenga programada, en concordancia con los protocolos establecidos. Lo anterior impactará en una adecuada ingesta tanto de proteínas como de hidratación antes del procedimiento (63).

1.2.6.3.4 Complicaciones de la cirugía bariátrica

La mortalidad perioperatoria en los pacientes con obesidad tras la cirugía bariátrica es inferior al 1%. La característica principal en estos pacientes es que los signos clásicos de irritación peritoneal no se encuentran presentes ya que no hay pared abdominal y por tanto no hay protección ni rigidez. La taquicardia postoperatoria se considera una señal de advertencia en pacientes obesos. La complicación más común después de la cirugía es la peritonitis por formación de fístula anastomótica (64). Las complicaciones nutrimentales, aparecen en 2% a 10% de los casos y están relacionadas con el tipo de procedimiento realizado (63). Así mismo, se ha observado un aumento temporal del estrés oxidativo particularmente del marcador 8-Oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxodG, producto de la oxidación del ADN) tres meses después de la cirugía por bypass gástrico en comparación con los niveles de excreción antes de la cirugía (65).

1.3 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo puede definirse como el desequilibrio entre el daño causado por radicales libres (sobreproducción de especies reactivas, conocidas como prooxidantes) y la protección o defensa antioxidante (66). Por lo que los radicales libres son considerados las unidades básicas del estrés oxidativo, son moléculas altamente reactivas con uno o más electrones no apareados externamente y pueden formarse cuando el oxígeno interactúa en determinadas moléculas (67). Entre las diversas fuentes que se encuentran se pueden clasificar en exógenas que incluyen radiación, contaminación del aire y agua, tabaco, alcohol, metales pesados o de transición, fármacos (ciclosporina, tacrolimus, gentamicina y bleomicina, entre otros), xenobióticos y toxinas, todas ellas dentro del organismo se metabolizan en radicales libres (68).

Con respecto a las fuentes endógenas y los mecanismos que implican se vuelve más complejo y extenso su desarrollo ya que abarcan la vida de cada célula en un organismo. La mitocondria es la fuente más importante de la producción de especies reactivas de oxígeno y por tanto de estrés oxidativo, a su vez estas especies también pueden generarse mediante oxididas celulares que incluyen la NADPH oxidasa (familia NOX) presentes en linfocitos, fibroblastos, células endoteliales, miocitos y condrocitos y la xantina oxidasa (XO) presente principalmente en condiciones de hipoxia. Además de las fuentes mencionadas también se encuentran enzimas radicales presentes en diversos tipos de célula y tejido entre las que se encuentran oxididas de función mixta del retículo endoplasmático, las enzimas citosólicas como las lipoxigenasas o las ciclooxigenasas, las enzimas peroxisomales (glicolato oxidasa, D-aminoácido oxidasa, urato oxidasa, acil graso Co-A oxidasa), e incluso las enzimas metilantes del ADN, así como las enzimas implicadas en la síntesis de hormonas y neurotransmisores (69,70).

1.4 Antioxidantes

La defensa antioxidante protege los sistemas biológicos de la toxicidad de los radicales libres, previniendo enfermedades. Los antioxidantes inhiben los efectos del estrés oxidativo de manera endógena, incluyen vías enzimáticas y no enzimáticas, en donde las principales

enzimas antioxidantes son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx). Los antioxidantes no enzimáticos interactúan con las especies reactivas de oxígeno (EROS) frenando las reacciones en cadena de los radicales libres, entre estas se encuentran: la bilirrubina, la vitamina E y el β -caroteno, presentes en la sangre, mientras que el ácido úrico y la albúmina presentan la mayor capacidad antioxidante en el plasma (1). Por otro lado, los antioxidantes exógenos están constituidos por el ácido ascórbico (vitamina C) que actúa eliminando el anión radical hidroxilo y superóxido, el α -tocoferol (vitamina E), que ejerce su acción contra la peroxidación lipídica de las membranas celulares y los antioxidantes fenólicos que pueden ser los derivados de estilbenos (resveratrol, ácidos fenólicos y flavonoides), lecitinas oleosas, selenio, zinc y fármacos como la acetilcisteína (71).

La capacidad antioxidante se entiende como la habilidad que posee un conjunto de componentes para prevenir o detener las reacciones oxidativas a nivel molecular (72). La determinación de la capacidad antioxidante total es considerada una herramienta para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades (73). En el plasma, las moléculas consideradas antioxidantes que están vinculadas en la eliminación de radicales libres tanto moléculas endógenas (ácido úrico, albúmina, tioles circulantes) como exógenas (vitamina E y C). Al medir la capacidad antioxidante total se considera la acción en conjunto de todos los antioxidantes presentes y proporciona un parámetro integrado. Diversos estudios han propuesto que los niveles plasmáticos de CAT podrían modificarse durante condiciones de estrés oxidativo como en el caso de la obesidad (74).

II. ANTECEDENTES

El sobrepeso y la obesidad en México afectan a 8 de cada 10 adultos en su mayoría mujeres (6). Existen diversos tratamientos para la obesidad, desde los tratamientos nutricionales y farmacológicos. Cuando estos no logran la reducción de peso en pacientes con obesidad mórbida se puede optar por la cirugía bariátrica (3,19). Cada vez más estudios documentan que los cambios en IMC y la respuesta metabólica a los tratamientos para el control del peso podrían modificarse por las variantes genéticas del individuo, el estado oxidativo y la preferencia por el consumo de micronutrientes (2,75,76).

2.1 Sistema de defensa antioxidante en pacientes con obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial compleja, caracterizada por un aumento en la acumulación de grasa corporal, provocando efectos negativos en la salud (66). Se ha demostrado que el tejido adiposo produce adipocinas que regulan la producción de EROS, y durante la obesidad se desregulan, generando estrés oxidativo sistémico e inflamación crónica de bajo grado en múltiples órganos. El sistema de defensa antioxidante se encarga de mantener la homeostasis de las EROS en las células con antioxidantes endógenos que incluyen enzimas tales como la SOD, la CAT y la GPx, entre otras, así como exógenos que incluyen: vitaminas, carotenoides, polifenoles y oligoelementos como el selenio y el zinc. A medida que aumenta el tejido adiposo y la obesidad persiste, las fuentes antioxidantes comienzan a agotarse disminuyendo la actividad de las enzimas antioxidantes (67-68). La elevada producción de EROS, la baja capacidad antioxidante y la inflamación crónica de bajo grado contribuyen a las disfunciones endoteliales, metabólicas sistémicas que caracterizan al síndrome metabólico y favorecen la enfermedad aterosclerótica (54,77). Una de las técnicas que estima la actividad antioxidante en fluidos corporales es la capacidad antioxidante total, esta se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones asociadas a enfermedades crónicas como es el caso de la obesidad. De acuerdo a la literatura, en general los pacientes con obesidad presentan una CAT menor que los pacientes con peso normal (78).

Recientemente se han propuesto tratamientos alternativos para la obesidad, ya que la eficacia de algunos tratamientos actuales para la pérdida de peso es limitada y variable, entre los que

destacan la dietoterapia con compuestos bioactivos (54). Un ejemplo de lo anterior es la ingesta de capsaicina, que presenta numerosas funciones benéficas para la salud metabólica, especialmente para la pérdida de peso en personas con obesidad (79). De manera similar se han relacionado los polifenoles presentes en el té verde y la cúrcuma con mejoras en el IMC (55). Un metaanálisis que incluyó 36 ensayos controlados aleatorios mostró que la suplementación con resveratrol disminuyó significativamente el peso corporal, el IMC, la masa grasa y la circunferencia de cintura, sin embargo, la respuesta a estos tratamientos también muestra variación interindividual (56).

Uno de los mecanismos que pudiera explicar parte de esta variabilidad son las variantes genéticas de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés), y se ha evidenciado que cuando algunas de estas variantes están presentes en genes que codifican para el sistema de defensa antioxidante, y que podrían alterar la eficacia de las enzimas antioxidantes aumentando el riesgo de enfermedades como el cáncer y la obesidad (80,81). Entre algunos de los genes que codifican para proteínas relacionadas con el estrés oxidativo y que además cuentan con SNVs asociadas con la obesidad se encuentran los siguientes: *GPX1*, *GPX7*, *CAT*, *PON1*, *PRDX3*, *MSRA*, *SOD2*, *p22phox* y *PRAGCIA* (80).

En este sentido, un estudio realizado en niños y adolescentes mexicanos de entre 3 a 17 años evaluó la asociación de 68 SNVs en enzimas antioxidantes asociadas con el estrés oxidativo, la obesidad y el síndrome metabólico en humanos. Las enzimas asociadas con sobrepeso y obesidad pertenecieron a las familias de glutatión peroxidasa (*GPX*) y paraoxonasa (*PON*). Se encontraron SNVs asociados a diferentes parámetros de obesidad, algunos de estos en *GPX3*, *GPX5* y *GPX6* asociados con la protección al incremento de IMC y otros cuando se clasificaban por porcentaje de grasa corporal, en genes como *GPX3* y *GPX4* (45). Así mismo, se ha evidenciado una interacción benéfica entre variantes en el gen *FADS2* y el metabolismo de ácidos grasos, perfil de lípidos, presión arterial, glucosa, función endotelial y plaquetaria (82). Sin embargo, se ha demostrado que, junto con la variabilidad genética, el género y el estado metabólico pudieran influir en el consumo y función de ciertos compuestos antioxidantes donde ciertos individuos puedan beneficiarse más de ellos y así mejorar su estado de salud (83).

2.2 Sistema de defensa antioxidante del paciente con cirugía bariátrica

Aunque son escasos los estudios que relacionen con la cirugía bariátrica y la capacidad antioxidante, un estudio reciente evaluó en 60 muestras plasmáticas la capacidad antioxidante total (CAT) en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica por medio de los métodos: ABTS, FRAP, DPPH y el estado oxidante total. Obteniendo como resultado que la CAT plasmática parece ser el mejor biomarcador para evaluar el estado antioxidante de los pacientes obesos puesto que se correlacionó positivamente con el índice de masa corporal, la relación cintura-cadera, la insulina sérica y el ácido úrico (84). De manera similar, otros autores en pacientes femeninas sometidas a cirugía bariátrica realizaron una intervención adicional con una dieta suplementada con polifenoles, la cantidad de estos polifenoles fueron medidos por medio de CAT y fenoles totales, como resultado observaron una reducción en los valores de los parámetros oxidativos, biomarcadores de condición inflamatoria, IMC y tejido adiposo. A su vez los autores incitaron al cuidado dietético apropiado para los pacientes después de la cirugía, mencionando que una dieta con características funcionales antioxidantes, ofrece oportunidades para la prevención y atención eficaz de la obesidad (85).

Basados en estudios recientes, se sugiere que es probable que las respuestas a la cirugía bariátrica sean rasgos parcialmente heredables, se han identificado SNVs como marcadores para predecir el éxito de este tratamiento, por lo que los determinantes genéticos no deben subestimarse (86). Para identificar los SNVs con utilidad predictiva en la reducción de peso, los estudios actuales se han basado en SNVs relacionados con el incremento del IMC. A partir de trabajos independientes, en poblaciones de Canadá, Dinamarca y Grecia, se han construido puntuaciones de riesgo genético probando su asociación con la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica (3,75,86). Sin embargo, en diversas ocasiones estas puntuaciones son de baja utilidad en poblaciones de diferente origen étnico en el que fueron desarrollados debido a que las variantes pueden no estar presentes en otros grupos poblacionales (87).

III. Planteamiento del problema

En México la prevalencia y el grado de obesidad es considerada una de las principales causas de muerte en el país. Con respecto a la población adulta, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es del 75%, afectando a 8 de cada 10 adultos representando un alto costo para la salud pública. Se ha reportado que la prevalencia de obesidad en las mujeres es mayor (40.2%) que en los hombres (35%), y éstas a su vez presentan una grave prevalencia de obesidad mórbida con un 4.9% (3). Entre las principales comorbilidades asociadas a esta patología se encuentran la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa desarrollando diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión, hígado graso no alcohólico y diversos tipos de cáncer.

Existen varios tratamientos para la obesidad, desde el tratamiento nutricional, el farmacológico y los tratamientos quirúrgicos. En pacientes con obesidad mórbida el tratamiento apremiante es el quirúrgico, particularmente la cirugía bariátrica, así mismo, México ocupa de los primeros lugares en países en Latinoamérica que utiliza este tratamiento. Es bien sabido que la reducción de peso se mantiene en la mayoría de los pacientes a lo largo del tiempo empatando con beneficios metabólicos tales como el control de parámetros bioquímicos (glucosa y perfil lipídico) y disminución de las comorbilidades. Sin embargo, se ha demostrado una gran variabilidad interindividual en la pérdida de peso con una posible recuperación del peso perdido posterior a la cirugía. Es así que, las causas y mecanismos biológicos de la recuperación del peso es aún tema de estudio. De hecho, en fechas recientes se ha sugerido que el sistema de defensa antioxidante pudiera estar participando en la regulación del peso corporal y su correcta respuesta pudiera estar afectado por la presencia de variantes genéticas propias del individuo. No obstante, esto ha sido poco explorado en la población mexicana misma que presenta una arquitectura genética muy particular compuesta por un componente indígena y un componente español. En el presente trabajo, se pretende abordar los genes relacionados al sistema de defensa antioxidante mediante un estudio de genes candidatos, así como la medición del índice de estrés oxidativo y su interacción con la pérdida de peso corporal en pacientes mexicanas con cirugía bariátrica.

IV. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento quirúrgico en pacientes con obesidad mórbida ha mostrado ser útil en la reducción de peso manteniéndose a lo largo del tiempo, a su vez, se obtienen beneficios metabólicos en el control de los parámetros bioquímicos y la reducción de las comorbilidades preexistentes.

Los estudios de asociación de genes candidatos han demostrado utilidad para identificar variantes genéticas asociadas con un rasgo o enfermedad específica, que llevándolo a la práctica pueda dar información sobre la biología de un fenotipo o predicción de riesgo clínico de alguna enfermedad. Así mismo, la medición de la capacidad antioxidante total en plasma de los pacientes se ha demostrado como un biomarcador para evaluar el estado antioxidante general de los pacientes con obesidad.

Aunque la prevalencia de obesidad mórbida sigue en aumento en el país y la cirugía bariátrica pudiera ser el tratamiento de elección en estos pacientes, existe una variabilidad interindividual en el grado de pérdida de peso, además de que los estudios genómicos en materia de reducción de peso en pacientes con cirugía bariátrica son escasos para la población mexicana, aún más aquellos que aborden las interacciones entre genes de sistema de respuesta antioxidante y la medición de la capacidad antioxidante. Los resultados de este estudio podrán ayudar a mejorar la comprensión biológica detrás de la variación interindividual de la pérdida de peso durante intervenciones dietéticas y quirúrgicas, así como, aportar nueva información a la genómica de la obesidad en población mexicana, proporcionando nuevos genes o variantes genéticas asociadas que participen en la respuesta al sistema de defensa antioxidante, más aún el de los genes podría ayudar a generar terapias nutricionales y medicinales centradas en las necesidades de los pacientes.

V. HIPÓTESIS

La variabilidad interindividual de pérdida de peso en los pacientes con cirugía bariátrica se asocia a la capacidad antioxidante total del individuo, que puede ser alterada por variantes en genes codificantes para proteínas que participan en el sistema de defensa antioxidante.

VI. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre la pérdida de peso y el perfil bioquímico con la presencia de variantes genéticas que participan en el sistema de defensa antioxidante en pacientes con cirugía bariátrica.

6.2 Objetivos específicos

1. Identificar las características antropométricas (IMC y % EPP) y bioquímicas (glucosa, perfil de lípidos, HbA1c y ácido úrico) de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.
2. Determinar el índice de estrés oxidativo mediante la medición del estado oxidante total (EOT) y la capacidad antioxidante (ABTS•+) en el plasma de la población de estudio.
3. Identificar las variantes genéticas (SNV) presentes en genes candidatos que participan en vías relacionadas al sistema de defensa antioxidante en la población de estudio por medio del microarreglo MEGA multi-ethnic de Illumina.
4. Determinar la asociación de la pérdida de peso, los parámetros bioquímicos y el índice de estrés oxidativo con las variantes genéticas de un solo nucleótido (SNV) presentes en genes candidatos que participan en vías relacionadas al sistema de defensa antioxidante de la población de estudio.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Contexto de la investigación

El presente estudio es un estudio de asociación observacional, longitudinal con un muestreo a conveniencia. La recolección de datos se llevó a cabo con la recopilación de expedientes clínicos en la clínica de obesidad del Hospital General Tláhuac en la Ciudad de México.

En el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), se realizó el estudio de asociación de genes candidatos.

La cuantificación de la capacidad antioxidante del plasma de los pacientes se llevó a cabo en el laboratorio de Tecno-funcionalidad del Instituto de Ciencias de la Salud (ICSa) y el laboratorio de Inmunología pertenecientes a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Las muestras de plasma de los pacientes se obtuvieron del biobanco del Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas del INMEGEN. Dichas muestras fueron criopreservadas a -80°C .

La presente investigación se llevó a cabo en un periodo estimado a partir de enero del 2022 hasta julio del 2023.

7.2 Selección de la población de estudio, criterios de inclusión y exclusión

La población se conformó por pacientes femeninas con cirugía bariátrica en el año 2013-2019, se realizó un muestreo a conveniencias con pacientes que contaban con datos completo de parámetros bioquímicos y antropométricos, tratamiento quirúrgico, muestras de plasma sanguíneo y el microarreglo Multi-Ethnic Genotyping Array (MEGA) de Illumina, que permitió hacer los estudios bionfórmáticos y las asociaciones con los parámetros evaluados y el estado antioxidante. En la Tabla 2 se muestran los criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los pacientes.

Tabla 2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Expedientes de pacientes con cirugía bariátrica que asisten a la clínica de obesidad del Hospital General de Tláhuac y que cumplan con: <ul style="list-style-type: none"> • Femeninas mayores de 18 años • Estudios antropométricos (IMC y %EPP) y clínicos • Estudios bioquímicos (glucosa, perfil lipídico, ácido úrico) • Muestras de plasma sanguíneo • Genotipos obtenidos por microarreglo 	Expedientes de pacientes con cirugía bariátrica que asisten a la clínica de obesidad del Hospital General de Tláhuac y que presenten los siguientes padecimientos: <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad secundaria a un medicamento • Síndrome genético previamente definido, por ejemplo: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström, osteodistrofia hereditaria de Albright, AOMS3 y síndrome de WAGR
Criterios de eliminación	
Expedientes de pacientes con cirugía bariátrica que presenten: <ul style="list-style-type: none"> • Muestras de ADN degradado • Decidan retirarse del estudio • Bajo número de variantes genotipificadas en el microarreglo 	

7.3 Diseño experimental

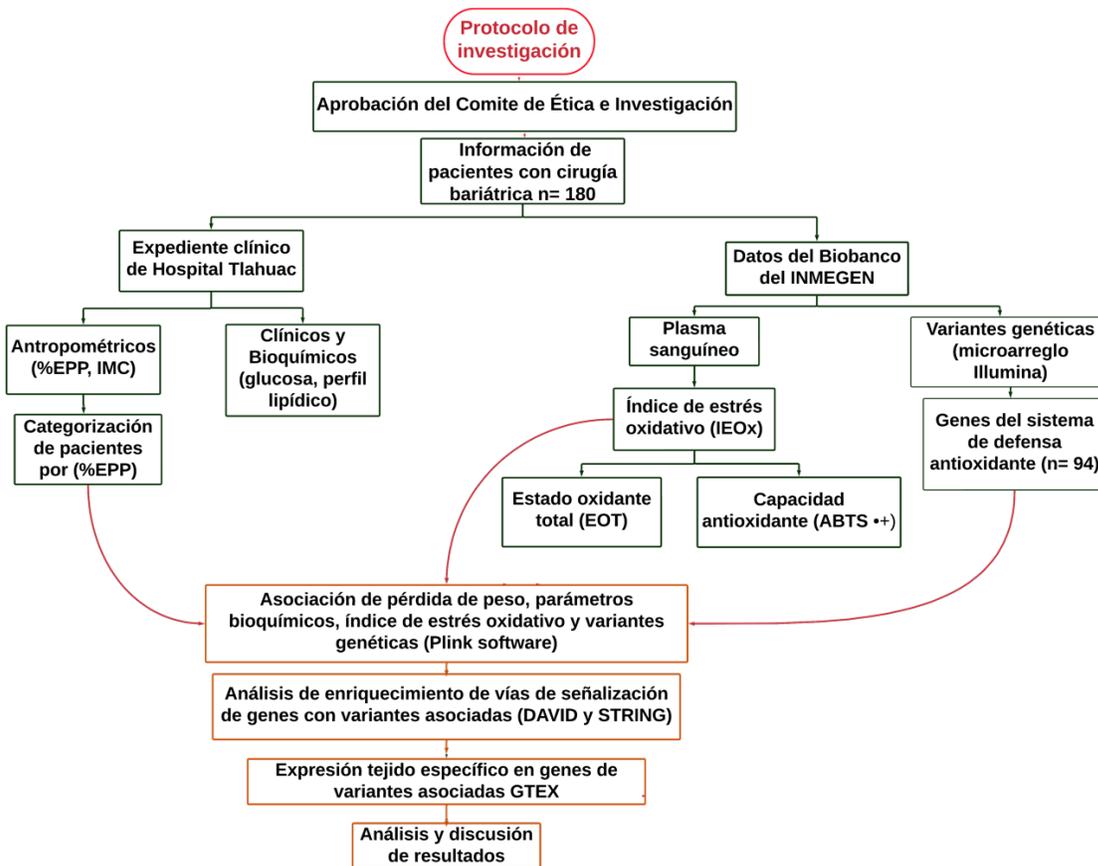


Figura 2. Diagrama del diseño experimental

7.4 Definición de variables (dependientes e independientes)

Tabla 3. Definición de variables

Variable	Tipo de variable	Definición	Medición
Sexo	Cualitativa dicotómica	Diferencias biológicas entre hombres y mujeres con las que se nace.	1Femenino.
Edad	Cuantitativo discreto	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Años enteros cumplidos.
IMC	Cuantitativo continuo	Indicador de la relación entre el peso y la estatura utilizado para identificar sobrepeso y obesidad.	En adultos Rango normal: 18.5-24.9 Kg/m ² Sobrepeso: 15-19.9 Kg/m ² Obesidad grado 1: 30-34.9 Kg/m ² Obesidad grado 2: 35-39.9 Kg/m ² Obesidad grado 3: ≥ 40 Kg/m ²
Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP)	Cuantitativa continua	Cantidad de peso que se necesita perder para alcanzar el límite superior del peso corporal normal.	$\%EPP = \frac{(IMC\ inicial - 25) \times 100}{25}$
Capacidad antioxidante total	Cuantitativa continua	Capacidad de una sustancia para inhibir la degradación oxidativa.	Por método ABTS ⁺ (mmol equiv Trolox/L).
Estado oxidante total	Cuantitativa continua	Describe la cantidad total de oxidantes en el sistema biológico y es uno de los indicadores del estrés oxidativo.	Por método EOT (mmol equiv H ₂ O ₂ /L)
Índice de estrés oxidativo	Cuantitativa continua	Índice de desbalance entre las especies reactivas oxidantes y la capacidad de respuesta antioxidante del organismo.	Relación entre el EOT y la CAT (EOT/CAT) (Unidades arbitrarias)
Variantes genéticas	Cualitativa nominal	Alteración en la secuencia de nucleótidos del ADN que puede ser benigna, patógena o de significado incierto.	Microarreglos (Presencia de la variante, homocigoto silvestre, heterocigoto u homocigoto mutado).
Ancestría genética	Cuantitativa continua	Relación de unos individuos a los otros con mayor o menor cercanía, manifestándose en el	Software EIGENSOFT V5 (Proporción del genoma perteneciente

		grado de variación entre los genomas.	a un grupo de referencia).
Perfil bioquímico	Cuantitativa continua	Por medio de una muestra sanguínea se miden parámetros que entregan información sobre distintos órganos y del metabolismo en general.	Glucosa HbA1c Perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos) Ácido úrico

7.5 Determinación de parámetros antropométricos

Los datos de sexo, edad, peso y talla fueron recopilados del expediente clínico.

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador de la relación entre el peso y la talla, este indicador es utilizado para clasificar e identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Cuando este se encuentra por arriba de 24.9 se considera sobrepeso, arriba a 29.9 obesidad grado I, arriba de 34.9 obesidad grado II y arriba de 39.9 obesidad grado III. La fórmula para determinar el IMC es la siguiente (18):

$$IMC = \frac{Peso (Kg)}{Altura (m)^2}$$

El peso y la talla de los pacientes fueron utilizados para determinar este parámetro, el cual, se obtuvo antes de la cirugía, el día de la misma y 6 meses después. Los pesos fueron obtenidos en una balanza digital de plataforma Kern MWA.

Categorización de la población por medio del porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP)

El porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) proporciona una mejor estimación de la cantidad de pérdida de peso que se ha logrado en relación con un nivel objetivo definido, este método suele utilizarse para expresar el cambio de peso tras un tratamiento quirúrgico de la obesidad. La fórmula para estimar este porcentaje es la siguiente (88):

$$\%EPP = \frac{(IMC\ inicial - 25)}{25} \times 100$$

Se utilizó el IMC para calcular este porcentaje a los 6 meses de la intervención quirúrgica. Con este dato se categorizó a la población asignando por grupo de trayectoria según el %EPP en alta pérdida de peso y baja pérdida de peso, se consideró un %EPP con alta pérdida de peso cuando sobrepase la media poblacional.

7.6 Determinación de parámetros bioquímicos

Los parámetros bioquímicos, se obtuvieron a partir del expediente médico por medio de muestras sanguíneas enviadas a un laboratorio del hospital para su medición, durante el día de la cirugía y las consultas de seguimiento. Los parámetros que se midieron fueron glucosa, hemoglobina glicosilada, ácido úrico y perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y LDL) en un equipo COBAS 6000 Roche. Para la toma de muestra sanguínea los pacientes se encontraban en ayunas.

7.7 Determinación del índice de estrés oxidativo (IEOx)

Para la determinación de este parámetro, se recopilaron las muestras de plasma sanguíneo del bio-banco del INMEGEN. Las muestras se obtuvieron de sangre periférica de los pacientes con tratamiento quirúrgico, recolectadas en tubos con EDTA, las cuales, fueron centrifugadas durante 15 min a 3500 rpm y almacenadas inmediatamente a -80°C hasta su análisis. Este banco, también contó con plasma obtenidos bajo las mismas condiciones 6 meses después al día de la cirugía.

El índice de estrés oxidativo (IEOx) se calculó como la relación entre el estado oxidante total (EOT) y la capacidad antioxidante total (CAT) mediante la siguiente fórmula (89):

$$IEOx = \frac{EOT}{CAT}$$

Estado oxidante total (EOT)

El nivel del EOT del plasma se evaluó con el método descrito por Erel O., biocromáticamente en función de la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} en presencia de los oxidantes contenidos en la muestra. Este método consiste en que los oxidantes presentes en la muestra oxidan el complejo ion ferroso-o-dianisidina a ion férrico. La reacción de oxidación se ve reforzada por las moléculas de glicerol abundantes en el medio de reacción. El ion férrico forma un complejo coloreado con naranja de xilenol en un medio ácido. La intensidad del color está relacionada con la cantidad total de moléculas oxidantes presentes en la muestra (90).

Para esta técnica se requieren la preparación de dos reactivos, el reactivo 1 se preparó disolviendo 11.4 mg de naranja de xilenol y 818 mg de NaCl en 90 mL de solución de H_2SO_4 (25 mM). Se añadieron 10 mL de glicerol a la solución. El reactivo 2 se preparó disolviendo 196 mg de sulfato de amonio ferroso y 317 mg de dihidrocloruro de o-dianisidina en 100 mL de solución de H_2SO_4 (25 mM).

Se generó una curva de calibración estándar, utilizando H_2O_2 al 35% (10 μL /10mL) como oxidante en diferentes concentraciones (11.6, 8.12, 4.64, 1.19, 0 $\mu\text{mol/L}$), posteriormente se aplicó la siguiente técnica para la medición del estatus oxidante: se añadieron a un tubo Eppendorf de 1 mL de capacidad: 225 μL del reactivo 1, 35 μL de cada dilución de H_2O_2 y 11 μL del reactivo 2, se agitó en el vortex (Vortex-Genie 1, Scientific Industries, Inc., NY, USA) para unificar la muestra; posteriormente se dejó reposar durante 4 minutos, finalmente se colocó en una microplaca para determinar la absorbancia a 560 nm en un lector de microplacas (Power Wave XS2, UV-Biotek, software KC junior, USA). Para analizar las muestras se aplicó la misma técnica anteriormente mencionada y se midieron por triplicado. Los resultados se expresaron en μmol Equivalentes de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{L}$.

Capacidad antioxidante total (CAT)

El nivel de la CAT en plasma, se evaluó empleando la metodología de Erel O., utilizando el catión radical ABTS \cdot^+ (Ácido 2,2'-azinobis-(3-etil-benzotiazolina)-6- sulfónico) y Trolox

(ácido 6-hiroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico) como estándar. El principio de este ensayo consiste en que la molécula de ABTS reducida se oxida a $ABTS^+$ utilizando peróxido de hidrógeno en medio ácido (buffer acetato 30mmol/L pH 3.6). En la solución buffer de acetato, las moléculas $ABTS^+$ concentradas (de color verde intenso) permanecen más estables durante mucho tiempo. Mientras se diluye con una solución buffer de acetato más concentrada a valores de pH elevados (buffer de acetato 0.4 mmol/L pH 5.8), el color se decolora espontánea y lentamente. Los antioxidantes presentes en la muestra aceleran la tasa de blanqueo en grado proporcional a sus concentraciones. Esta reacción se puede monitorear espectrofotométricamente y la tasa de blanqueo está inversamente relacionada con el CAT de la muestra. Los resultados del ensayo se expresan en mmol equivalente de Trolox/L (91).

Para esta técnica, se requiere la preparación de dos reactivos, para la preparación del reactivo 1 correspondiente a la solución amortiguadora de acetato en una concentración a 0.4 mol/L (pH 5.8) se obtuvo de la siguiente manera: Se disolvieron 3.28 g de CH_3COONa en 100 mL de agua desionizada (concentración final: 0.4 mol/L). Se diluyó ácido acético glacial de grado reactivo (2.28 mL) hasta 100 mL con agua desionizada (concentración final: 0.4 mol/L). La solución de acetato sódico (94 mL) se mezcló con 6 mL de la solución de ácido acético bajo un medidor de pH; el pH del buffer ácido acético - acetato sódico fue de 5.8.

Para la preparación del reactivo 2 correspondiente a la solución buffer de acetato a una concentración de 30 mmol/L, pH 3.6, se elaboró de la siguiente manera: Se disolvieron 2.46g de CH_3COONa en 1000 mL de agua desionizada (concentración final: 30 mmol/L). El ácido acético glacial de grado reactivo (1.705 mL) se diluyó hasta 1000 mL con agua desionizada (concentración final: 30 mmol/L). La solución de acetato de sodio (75 mL) se mezcló con 925 mL de la solución de ácido acético bajo un medidor de pH para alcanzar un pH de 3.6; el pH del buffer ácido acético - acetato de sodio fue de 3.6. A continuación, se diluyeron 278 μ L de solución comercial de H_2O_2 (35%, Merck) hasta 1000 mL con la solución buffer (concentración final, 2 mmol/L). A continuación, se disolvieron 0.549 g de ABTS en 100 mL de solución preparada (concentración final: 10 mmol/L). Tras 1 h de incubación a temperatura ambiente, apareció el color característico del $ABTS^+$.

Se generó una curva de calibración estándar, utilizando Trolox (5mg/10mL) como antioxidante en diferentes concentraciones (2, 1, 0.5, 0.25, 0 mmol/L), posteriormente se aplicó la siguiente técnica para la medición de la capacidad antioxidante: se añadieron a un tubo Eppendorf de 1 mL de capacidad: 200 μ L del reactivo 1, 5 μ L de cada dilución de Trolox y 20 μ L del reactivo 2, se agitó en el vortex (Vortex-Genie 1, Scientific Industries, Inc., NY, USA) para unificar la muestra; posteriormente se dejó reposar durante 5 minutos, finalmente se pasó a una microplaca para determinar la absorbancia a 660 nm en un lector de microplacas (Power Wave XS2, UV-Biotek, software KC junior, USA). Para analizar las muestras se aplicó la misma técnica anteriormente mencionada y se midieron por triplicado. Los resultados se expresaron en mmol equivalentes de Trolox/L.

7.8 Determinación de genes candidatos que participan en el sistema de defensa antioxidante

La asociación se realizó por el método descrito por Uffelmann et al (2021), el cual consiste en identificar asociaciones de genotipos con fenotipos mediante la prueba de diferencias en la frecuencia de alelos de variantes genéticas entre individuos que son ancestralmente similares pero fenotípicamente diferentes (92). Las variantes genéticas se obtuvieron mediante el análisis del microarreglo a partir de ADN de muestras del biobanco del Laboratorio de Inmunogenética y Enfermedades metabólicas del INMEGEN. El ADN fue extraído a partir de sangre periférica mediante el kit de extracción QIAGEN y posteriormente se genotificaron con el microarreglo Mega de Illumina en el periodo del 2013 al 2019. A las variantes genotipificadas con el microarreglo se les realizó un control de calidad basado en la frecuencia del alelo menor, tasa de llamado del genotipificado y el equilibrio de Hardy-Weinberg. Aunque el microarreglo cuenta con todos los genes presentes en el genoma humano, para el presente estudio se filtraron aquellas variantes presentes en genes codificantes para proteínas que participan en el sistema de defensa antioxidante previamente descritas. Estos genes candidatos se obtuvieron mediante la revisión de los datos del consorcio de ontología de genes y aquellos publicados en un metaanálisis (81,93).

7.9 Determinación de la asociación de la pérdida de peso, los parámetros bioquímicos y el índice de estrés oxidativo con las variantes genéticas de un solo nucleótido

Esto se realizó por medio del programa PLINK v2.0, La frecuencia de los alelos de las variantes genéticas que se encontraron se reportaron en porcentaje. Mediante un análisis de asociación/regresión logística y lineal de manera individual para todas las variantes genéticas/haplotipos de los genes descritos anteriormente ajustando con los parámetros bioquímicos, %EPP, edad, género, ancestría y el índice de estrés oxidativo (estado oxidante total y capacidad antioxidante) medidos en el plasma de los pacientes.

La ancestría de los individuos definida como la relación que presentan entre ellos debido al número de variantes que comparten entre su genoma (94), se determinó por medio del software EIGENSOFT V5.0.

Las variantes identificadas como asociadas se buscaron con las bases de datos dbSNP (Single Nucleotide Polymorphism Database) y gnomAD Browser (Exome aggregation consortium) para definir su frecuencia y registro previo. Para conocer el significado biológico (vías) de la lista de genes asociados a diferentes parámetros, se utilizó el recurso de Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID, por sus siglas en inglés) (<https://david.ncicrf.gov/>). Esta herramienta nos permite contrastar las listas de genes identificadas en un trabajo con bases de datos públicas, para esta tesis se utilizó la enciclopedia de genes y genomas de Kyoto (KEGG) como base de referencia. Cuando un conjunto de genes de nuestra lista presentó un número mayor de integrantes que aquellas que conforman un conjunto aleatorio se dice que la vía está sobre representada o enriquecida (95). Así mismo, por medio del recurso STRING versión 11.5 (<https://string-db.org/>) (96) se realizó un análisis de interacción proteína-proteína, se utilizó un bajo nivel de confianza para poder capturar el mayor número de interacciones posibles. Para poder identificar los tejidos con mayor expresión de los genes con variantes asociadas para los diferentes parámetros se utilizó la plataforma Genotype - Tissue Expression (Gtex) (<https://gtexportal.org/>).

7.10 Análisis Estadístico

La estadística descriptiva de la población se realizó con el programa R (descargado 2022.07.2) y se reportó media con DE. Se realizó la comparación con una t de student ó U de Mann-Whitney, dependiendo la normalidad de los datos para rasgos cuantitativos. Así mismo se realizó un modelo generalizado para la obtención del índice de estrés oxidativo ajustando por el IMC de la primera consulta para encontrar si se encuentra relacionada linealmente entre los factores. Para la comparación entre grupos de los parámetros bioquímicos en los tiempos estudiados (consulta de primera vez, día de la cirugía, 6 y 12 meses postquirúrgicos) se realizó una prueba de ANOVA de medidas repetidas para cada parámetro. La frecuencia de los alelos de las variantes se expresó en porcentajes.

Para el estudio de asociación de genes candidatos se realizó un análisis de asociación/regresión logística y lineal por medio del programa PLINK v2.0. La inferencia de la estratificación poblacional se realizó con el software EIGENSOFT V5.0. Para el estudio de asociación de genes candidatos. El nivel de significancia establecido para los análisis fue de $p < 0.05$.

VIII. RESULTADOS

8.1 Características antropométricas y bioquímicas

La población de este estudio estuvo conformada por 180 pacientes mujeres, las cuales presentaron las siguientes características (Tabla 4): edad media de 42 ± 5.77 años, talla media de 1.58 ± 0.05 m y un IMC en la primera consulta de 42.75 ± 6.03 kg/m². El exceso de peso perdido en la primera consulta fue de $20.29 \% \pm 10.17$, esta pérdida se relacionó al tratamiento nutricional al que son sometidos los pacientes previo a su cirugía, en los siguientes meses la reducción fue de manera importante (65.4% a los seis meses y a los 12 meses de 80%). Esta reducción es debido a la cirugía y al tratamiento nutricional que continúan durante su periodo posoperatorio. Por lo tanto, a los 6 meses se presentó una reducción media del IMC de 29.5 kg/m², siendo más importante esta pérdida a los 12 meses (28 ± 4.19). En este parámetro hubo diferencias estadísticamente significativas entre todos los tiempos postquirúrgicos (considerando la primera consulta, el día de la cirugía, 6 y 12

meses después), indicando el cambio de obesidad grado III hasta sobrepeso tendiendo a la baja hacia un peso normal.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, los niveles de glucosa evaluados en los pacientes en la primera consulta presentaron una media de 99 ± 31.63 mg/dL. El día de la cirugía estos valores disminuyeron significativamente (86 mg/dL ± 23.09), sin embargo para los meses posteriores se mantuvieron estables. La HbA1c mostró niveles en la primera consulta con una media de 5.81 ± 1.33 %, y este parámetro disminuyó de manera significativa a los 12 meses (hasta 5.4%). Con respecto al perfil de lípidos, los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en la primera consulta fueron de 179 ± 35.86 mg/dL, 115.8 ± 71.4 y 149.5 ± 65.00 respectivamente. Debido al tratamiento nutricional los pacientes presentaron una disminución importante el día de la cirugía y que se mantuvo hasta los 6 meses de tratamiento posquirúrgico incluso hasta lograr un 13 a 33 % de mejora de estos parámetros, logrando parámetros normales en los pacientes.

Tabla 4. Descripción de la cohorte total de pacientes (n=180)

Parámetro	Unidad	Tiempo	Media ± DE	Min	Max
Edad	Años		42 ± 5.77	28	57
Talla	m		1.58 ± 0.05	1.42	1.75
IMC	Kg/m ²	1er consulta	42.75 ± 6.03 ^a	30.8	66.9
		Día de la Qx	38.61 ± 5.06 ^b	29.72	60.42
		6 meses	29.5 ± 4.41 ^c	20.3	50.1
		12 meses	28 ± 4.19 ^d	20.7	46.6
Exceso de peso perdido	%	Día de la Qx	20.29 ± 10.17 ^a	-10.9	58.4
		6 meses	65.4 ± 31.90 ^b	-11.9	152
		12 meses	80 ± 16.44 ^c	43.12	126.8
Glucosa	mg/dL	1er consulta	99 ± 31.63 ^a	41.3	284
		Día de la Qx	86 ± 23.09 ^b	44	308
		6 meses	85 ± 10.24 ^b	70	138
		12 meses	85 ± 9.78 ^b	70	163
HbA1c	%	1er consulta	5.81 ± 1.33 ^a	4.27	14
		Día de la Qx	5.59 ± 0.81 ^b	2.15	12.15
		6 meses	5.32 ± 0.56 ^c	4.1	9.85
		12 meses	5.4 ± 0.57 ^{bc}	3.78	7.3
Triglicéridos	mg/dL	1er consulta	149.5 ± 65.00 ^a	34	450
		Día de la Qx	132 ± 50.43 ^b	33	375
		6 meses	99 ± 34.98 ^c	39	265
		12 meses	90.5 ± 45.08 ^c	18	326
Colesterol total	mg/dL	1er consulta	179 ± 35.86 ^a	89	339
		Día de la Qx	170 ± 33.29 ^b	65	285
		6 meses	155 ± 29.39 ^c	84	248
Colesterol HDL	mg/dL	12 meses	160.5 ± 25.87 ^{bc}	109	225
		1er consulta	39 ± 14.61 ^a	20.7	170
		Día de la Qx	38.1 ± 18.21 ^{ab}	20.8	180
Colesterol LDL	mg/dL	6 meses	45.3 ± 11.28 ^b	19	80
		12 meses	52 ± 12.81 ^c	30.8	87.1
		1er consulta	115.8 ± 71.4 ^a	9	981
Ácido úrico	mg/dL	Día de la Qx	107.95 ± 29.73 ^a	37	206
		6 meses	88.1 ± 26.12 ^b	16.2	188
		12 meses	92.1 ± 21.9 ^b	5.8	144.3
Ácido úrico	mg/dL	1er consulta	5.77 ± 1.48	0.58	13.8
		Día de la Qx	5.86 ± 1.51	2.9	15
		6 meses	4.32 ± 1.09	1.6	9.3
		12 meses	4.33 ± 1.08	2.2	7.6

Por cada parámetro analizado se compararon las medias de todos los tiempos por medio de la prueba ANOVA de medidas repetidas, las letras superíndice diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones. DE: Desviación estándar. Qx: cirugía. m: metros. mg: miligramos. dL: decilitros.

Los pacientes, fueron clasificados con base al dato del porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) de la media poblacional a los 6 meses posquirúrgicos, el cual corresponde al 65.4%. Así, los que se encontraban por arriba de la media poblacional del %EPP fueron considerados como muestra control, independientemente de los meses anteriores, mientras que, si se encontraban por debajo de la media poblacional, se consideraron como casos. De los 180 individuos se logró categorizar a 172, lo que resultó con una n de 100 en el grupo control y 72 en los casos (Figura 3).

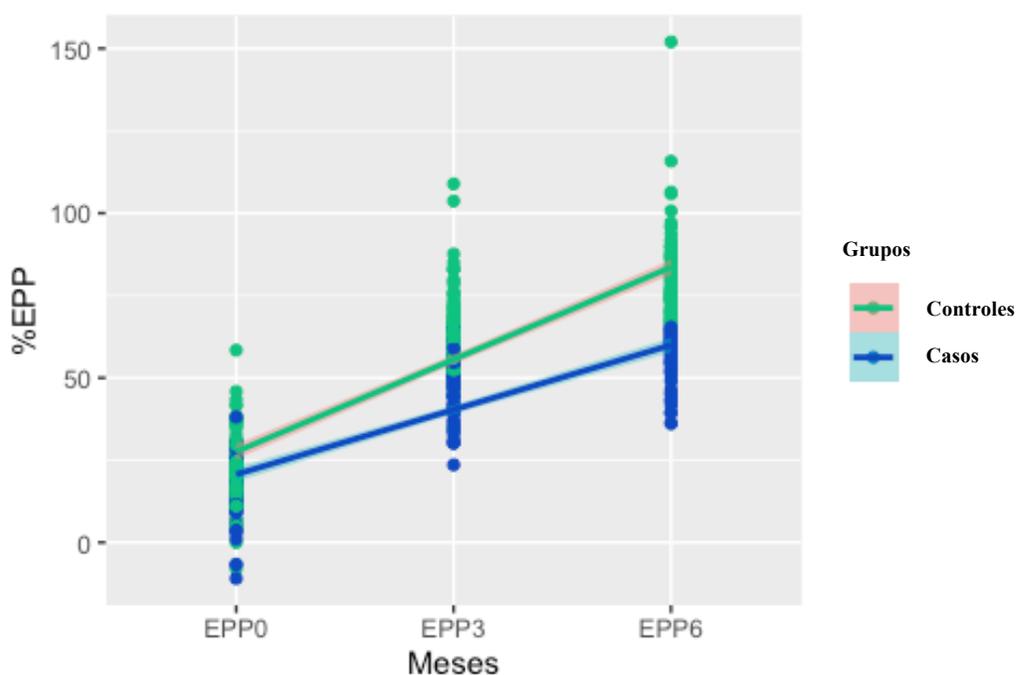


Figura 3. Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP).

La gráfica muestra el %EPP por paciente el día de la cirugía (EPP0), 3 meses (EPP3) y 6 meses (EPP6) posteriores a la misma. El color azul indica los casos con pérdida de peso a los 6 meses después de la cirugía que se encuentran debajo de la mediana poblacional a ese tiempo (65.4%) y el verde representa aquellos que se encontraban por arriba de la mediana poblacional al tiempo previamente mencionado.

Posteriormente, se realizó una comparación entre los casos y los controles (Tabla 5), desde la primera consulta hasta los 12 meses después de la cirugía (consulta de 1era vez, día de la cirugía, 3, 6 y 12 meses).

Con relación a los parámetros antropométricos que resultaron estadísticamente significativos al comparar entre grupos se encontraron el IMC y el %EPP en todos los tiempos de comparación.

En lo referente a los parámetros bioquímicos, presentados en la Tabla 5, la glucosa, el colesterol total y el ácido úrico aunque mostraban una tendencia en mejores niveles en el grupo que perdió la mayor cantidad de peso no resultaron estadísticamente significativos. Por otro lado, la hemoglobina glicosilada y los triglicéridos mostraron mejores niveles en el grupo control a los 6 y 12 meses después de la cirugía con diferencias estadísticamente significativas, así como, el colesterol HDL a los 12 meses y el colesterol LDL a los 6 meses postquirúrgicos.

Tabla 5. Descriptiva de la cohorte de pacientes categorizados por medio del porcentaje de exceso de peso corporal a los 6 meses (n=172)

Parámetro	Unidad	Tiempo	Controles	Casos	<i>p</i>	
			Media(± DS/Rq)	Media ± DS		
n			100	72		
Edad	Años		42.1 ± 5.81	42.4 ± 5.63	0.6	
IMC	Kg/m ²	1er consulta	41.03 ± 4.43	46.58 ± 6.35	4.414321 × 10 ⁻⁹	*
		Día de la Qx	39.4 ± 5.06	42.64 ± 5.42	2.425 × 10 ⁻¹²	*
		6 meses	27.7 ± 2.20	34.22 ± 3.90	8.340259 × 10 ⁻²³	*
		12 meses	26.0 ± 2.19	31.78 ± 3.92	5.027786 × 10 ⁻¹⁷	*
Exceso de peso perdido	(%)	Día de la Qx	23.52 ± 9.65	17.09 ± 9.22	0.0001	*
		6 meses	79.2 ± 12.34	55.38 ± 11.23	3.082256 × 10 ⁻²⁷	*
		12 meses	89.4 ± 12.09	66.37 ± 12.09	1.699937 × 10 ⁻¹⁷	*
Glucosa	mg/dL	1er consulta	110.59 ± 34.36	107.57 ± 27.98	0.78	
		Día de la Qx	87.6 ± 19.44	92.26 ± 29.31	0.1	
		6 meses	86.42 ± 9.48	87.70 ± 9.93	0.4	
		12 meses	86.31 ± 11.51	86.65 ± 7.34	0.4	
HbA1c	(%)	1era consulta	6.29 ± 1.48	6.06 ± 0.87	0.2	
		Día de la cirugía	5.69 ± 0.90	5.77 ± 0.57	0.08	
		6 meses	5.37 ± 0.64	5.39 ± 0.43	0.3	
		12 meses	5.37 ± 0.44	5.65 ± 0.54	0.004	*
Triglicéridos	mg/dL	1er consulta	160.86 ± 65.39	161.23 ± 66.86	0.9	
		Día de la cirugía	131.37 ± 44.65	142.75 ± 51.03	0.1	
		6 meses	97.26 ± 29.01	114.86 ± 40.58	0.007	*
		12 meses	91.71 ± 32.61	116.17 ± 52.13	0.002	*
Colesterol total	mg/dL	1era consulta	180.11 ± 35.21	187.62 ± 39.28	0.3	
		Día de la Qx	170.51 ± 34.35	175.4 ± 30.15	0.3	
		6 meses	153.43 ± 28.33	156.98 ± 31.18	0.5	
		12 meses	161.36 ± 26.86	164.44 ± 23.40	0.5	
Colesterol HDL	mg/dL	1era consulta	41.66 ± 17.69	38.77 ± 7.84	0.1	
		Día de la Qx	40.25 ± 12.18	43.19 ± 25.71	0.3	
		6 meses	47.80 ± 11.01	45.09 ± 11.22	0.07	
		12 meses	56.93 ± 12.96	49.73 ± 10.97	0.002	*
Colesterol LDL	mg/dL	1era consulta	113.02 ± 28.95	134.25 ± 111.89	0.1	
		Día de la Qx	109.46 ± 29.90	112.56 ± 30.73	0.5	
		6 meses	86.11 ± 24.61	98.06 ± 27.31	0.01	*
		12 meses	89.77 ± 23.40	95.02 ± 19.03	0.3	
Ácido úrico	mg/dL	1era consulta	5.88	5.84		
		Día de la Qx	5.88	5.84		
		6 meses	4.25	4.41		
		12 meses	4.1	5.53		

* *p* < 0.05. Las comparaciones fueron a través de una T de student o U de Mann-Whitney dependiendo la normalidad y homogeneidad en las varianzas de los datos. Para datos que cumplían la normalidad se utilizó T de student y ± desviación estándar (DE) y para datos no normales se utilizó U de Mann-Whitney y rango intercuartil (Rq). Qx: Cirugía

total ($p=0.00006365$) y el índice de estrés oxidativo ($p=0.0002425$). Por lo que los pacientes posterior a la cirugía mostraron un decremento del EOT (de 11.12 a 5.77 μmol Equivalentes de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{L}$) y del IEOx (de 194.53 a 8.56) (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de la media de la capacidad antioxidante total, estado oxidante total e índice de estrés oxidativo en la población evaluada

Parámetro	Día de la cirugía	6 meses postquirúrgico	
	Media (IQR)	Media (IQR)	<i>p</i>
n	168	40	
CAT mmol Equiv Trolox/L	0.85 (0-2.26)	0.69 (0-1.92)	0.09
EOT μmol Equivalentes de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{L}$	11.12 (0.005-52.55)	5.77 (0-22.04)	0.00006365*
IEOx	194.53.15(0.002-16,404.23)	8.56 (0-67.66)	0.0002425*

* $p<0.05$. Diferencias entre los grupos por medio de una U de Mann-Whitney. CAT: Capacidad antioxidante total, EOT: Estado oxidante total, IEOx: Índice de estrés oxidativo, IQR: Rango intercuartílico

Posteriormente al categorizar a la población por grupos de pérdida de peso, con respecto al grupo control en las mediciones el día de la cirugía se observó que los pacientes presentaron una capacidad antioxidante con una media poblacional de 0.88 (0-2.26) mmol Equiv Trolox/L, de 10.21 (0.005-52.55) μmol Equivalentes de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{L}$ para el estado oxidante total y un índice de 35.4 (0.0002-649.86) para el estrés oxidativo.

Por otro lado, para el grupo de casos la media poblacional para la capacidad antioxidante fue de 0.83 mmol Equiv Trolox/L, para el estado oxidante total fue de 11.97 μmol Equivalentes de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{L}$ y 341.58 (0.42-16,404) para el índice de estrés oxidativo. Estos resultados no mostraron significancia estadística por medio de la prueba de U de Mann-Whitney, así mismo se realizó un modelo generalizado mixto ajustado por la edad y el IMC de primera consulta, en los cuales, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Para las mediciones tomadas a los 6 meses postquirúrgico se observó en el grupo control una media poblacional en la CAT de 0.73 mmol Equiv Trolox/L, para el EOT de 6.09 μmol Equivalentes de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{L}$ y de 5.93 para el IEOx.

Con respecto a los casos en este tiempo las medias poblacionales fueron de 0.66 mmol Equiv Trolox/L, 4.96 μ mol Equivalentes de H₂O₂/L y 10.25 respectivamente, en este caso tampoco se observaron diferencias estadísticas para la prueba con U de Mann-Whitney en las tres mediciones pero si para el modelo generalizado encontrando significancia estadística para la variable Edad con valor de *p* de 0.007 para el estado oxidante total y 0.008 para el índice de estrés oxidativo (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de la media de la capacidad antioxidante total, estado oxidante total e índice de estrés oxidativo en los pacientes categorizados por %EPP con mediciones el día de la cirugía y a los 6 meses postquirúrgico

n Parámetro	Día de la cirugía			6 meses postquirúrgico			MG
	Control Media (IQR)	Casos Media (IQR)	<i>p</i>	Control Media (IQR)	Casos Media (IQR)	<i>p</i>	<i>p</i> Edad
	83	87		21	20		
CAT mmol Equiv Trolox/L	0.88 (0-2.26)	0.83 (0-1.84)	0.8	0.73 (0-1.92)	0.66 (0-1.33)	0.5	0.3
EOT μ mol Equivalentes de H ₂ O ₂ /L	10.21 (0.005-52.55)	11.97 (037-50.67)	0.10	6.09 (0-20.3)	4.96 (0-22.04)	0.28	0.007*
IEOx	35.4 (0.002-694.86)	341.58(0.42-16,404)	0.07	5.93 (0-15.81)	10.25 (0-67.66)	0.33	0.008*

**p*<0.05. Diferencias entre los grupos por medio de una U de Mann-Whitney y un modelo generalizado ajustado por variables confusoras (IMC de primera vez). CAT: Capacidad antioxidante total, EOT: Estado oxidante total, IEOx: Índice de estrés oxidativo, IQR: Rango intercuartílico, MG: Modelo generalizado.

8.3 Variantes presentes en genes asociados al sistema de defensa antioxidante

Por medio de un metaanálisis y bases públicas (consorcio de antología de genes) (81,93) se encontraron 94 genes asociados al sistema de defensa antioxidante con 3,979 SNVs incluidos en el microarreglo utilizado y con al menos el 1% en la población de estudio. Estos genes son descritos en la Tabla 8 que a continuación se presenta. En el anexo 13.1 se encuentra desarrollada ampliamente la función de los genes enlistados, donde se pueden visualizar en general (96).

Tabla 8. Genes asociados al sistema de defensa antioxidante

SÍMBOLO DEL GEN	NOMBRE DEL GEN
<i>ALB</i>	Albúmina
<i>ALOX5AP</i>	Proteína Activadora de la 5-Lipoxigenasa del Araquidonato
<i>APOA4</i>	Apolipoproteína A-IV
<i>APOE</i>	Apolipoproteína E

<i>APOM</i>	Apolipoproteína M
<i>CAT</i>	Catalasa
<i>CCS</i>	Chaperona de cobre para la superóxido dismutasa
<i>CLIC2</i>	Canal intracelular de cloruro 2
<i>CYGB</i>	Citoglobina
<i>DUOX1</i>	Oxidasa dual 1
<i>DUOX2</i>	Oxidasa dual 2
<i>EPX</i>	Peroxidasa eosinofílica
<i>FABP1</i>	Proteína de unión a ácidos grasos 1
<i>GLRX</i>	Glutaredoxina
<i>GPX1</i>	Glutación peroxidasa 1
<i>GPX2</i>	Glutación peroxidasa 2
<i>GPX3</i>	Glutación peroxidasa 3
<i>GPX4</i>	Glutación peroxidasa 4
<i>GPX5</i>	Glutación peroxidasa 5
<i>GPX6</i>	Glutación peroxidasa 6
<i>GPX7</i>	Glutación peroxidasa 7
<i>GPX8</i>	Glutación peroxidasa 8
<i>GSR</i>	Glutación-disulfuro reductasa
<i>GSTA1</i>	Glutación S-transferasa alfa 1
<i>GSTK1</i>	Glutación S-transferasa kappa 1
<i>GSTM1</i>	Glutación S-transferasa Mu 1
<i>GSTM2</i>	Glutación S-transferasa Mu 3
<i>GSTO1</i>	Glutación S-transferasa omega 1
<i>GSTO2</i>	Glutación S-transferasa omega 2
<i>GSTP1</i>	Glutación S-transferasa Pi 1
<i>GSTT1</i>	Glutación S-transferasa theta 1
<i>GSTZ1</i>	Glutación S-transferasa zetz 1
<i>HBA1</i>	Subunidad alfa 1 de la hemoglobina
<i>HBA2</i>	Subunidad alfa 2 de la hemoglobina
<i>HBB</i>	Subunidad beta de la hemoglobina
<i>HBD</i>	Subunidad Delta de la Hemoglobina
<i>HBE1</i>	Subunidad épsilon 1 de la hemoglobina
<i>HBG1</i>	Subunidad gamma 1 de la hemoglobina
<i>HBG2</i>	Subunidad gamma 2 de la hemoglobina
<i>HBM</i>	Subunidad Mu de la hemoglobina

<i>HBQ1</i>	Subunidad de hemoglobina Theta 1
<i>HBZ</i>	Subunidad Zeta de la hemoglobina
<i>HP</i>	Haptoglobina
<i>IPCEF1</i>	Proteína de interacción de los factores de intercambio de citohesina 1
<i>LPO</i>	Lactoperoxidasa
<i>LTC4S</i>	Leucotrieno C4 sintasa
<i>MGST1</i>	Glutación S-transferasa microsomal 1
<i>MGST2</i>	Glutación S-transferasa microsomal 2
<i>MGST3</i>	Glutación S-transferasa microsomal 3
<i>MPO</i>	Mieloperoxidasa
<i>MSRA</i>	Metionina sulfóxido reductasa A
<i>MT3</i>	Metalotioneína 3
<i>NQO1</i>	NAD(P)H Quinona deshidrogenasa 1
<i>NFE2L2</i>	NFE2 como factor de transcripción BZIP 2
<i>NXN</i>	Nucleoredoxina
<i>CYBA</i>	Cadena alfa del citocromo B-245
<i>PARK7</i>	Degliasis asociada al parkinsonismo
<i>PPARGCIA</i>	PPARG Coactivador 1 Alfa
<i>PON1</i>	Paraoxonasa 1
<i>PON2</i>	Paraoxonasa 2
<i>PON3</i>	Paraoxonasa 3
<i>PPARG</i>	Receptor Gamma Activado por Proliferadores de Peroxisomas
<i>PRDX1</i>	Peroxiredoxina 1
<i>PRDX2</i>	Peroxiredoxina 2
<i>PRDX3</i>	Peroxiredoxina 3
<i>PRDX4</i>	Peroxiredoxina 4
<i>PRDX5</i>	Peroxiredoxina 5
<i>PRDX6</i>	Peroxiredoxina 6
<i>PRXL2A</i>	Peroxiredoxina similar a 2ª
<i>PRXL2B</i>	Peroxiredoxina como 2B
<i>PRXL2C</i>	Peroxiredoxina como 2C
<i>PTGES</i>	Prostaglandina E sintasa
<i>PTGS2</i>	Prostaglandina-Endoperóxido Sintasa 2
<i>PXDN</i>	Peroxidasina

<i>PXDNL</i>	Proteína inactiva similar a la peroxidasa
<i>S100A9</i>	S100 Proteína de unión al calcio A9
<i>SELENOF</i>	Selenoproteína F
<i>SELENOS</i>	Selenoproteína S
<i>SELENOT</i>	Selenoproteína T
<i>SELENOW</i>	Selenoproteína W
<i>SESN2</i>	Sestrin 2
<i>SOD1</i>	Superóxido dismutasa 1
<i>SOD2</i>	Superóxido dismutasa 2
<i>SOD3</i>	Superóxido dismutasa 3
<i>SRXN1</i>	Sulfiredoxina 1
<i>TP53INP1</i>	Proteína tumoral P53 Proteína nuclear inducible 1
<i>TPO</i>	Peroxidasa tiroidea
<i>TXN</i>	TXN
<i>TXNDC17</i>	Dominio de tiorredoxina 17
<i>TXNDC2</i>	Dominio de tiorredoxina 2
<i>TXNRD1</i>	Tiorredoxina reductasa 1
<i>TXNRD2</i>	Tiorredoxina reductasa 2
<i>TXNRD3</i>	Tiorredoxina reductasa 3
<i>UBIAD1</i>	UbiA Dominio de la prenilttransferasa 1

Fuente: (97)

8.4 Asociación de las variables de estudio y las variantes genéticas

8.4.1 Pérdida de peso y variantes genéticas

Por medio de la herramienta estadística PLINK y las variantes genéticas, se realizaron regresiones logísticas y lineales para el %EPP (Figura 4) y el IMC a los 6 meses postquirúrgico, estas se ajustaron por el IMC de la primera consulta, la edad y la ancestría. El número de variantes genéticas de un solo nucleótido que resultaron estadísticamente significativas en las regresiones logísticas ($p < 0.05$) a los 6 meses asociadas al IMC fueron 36 SNVs y asociadas al %EPP fueron 78 SNVs. Con respecto a las regresiones lineales el número de variantes genéticas asociadas estadísticamente significativas fueron 88 para el IMC y 74 SNVs para el %EPP (Tabla 9).

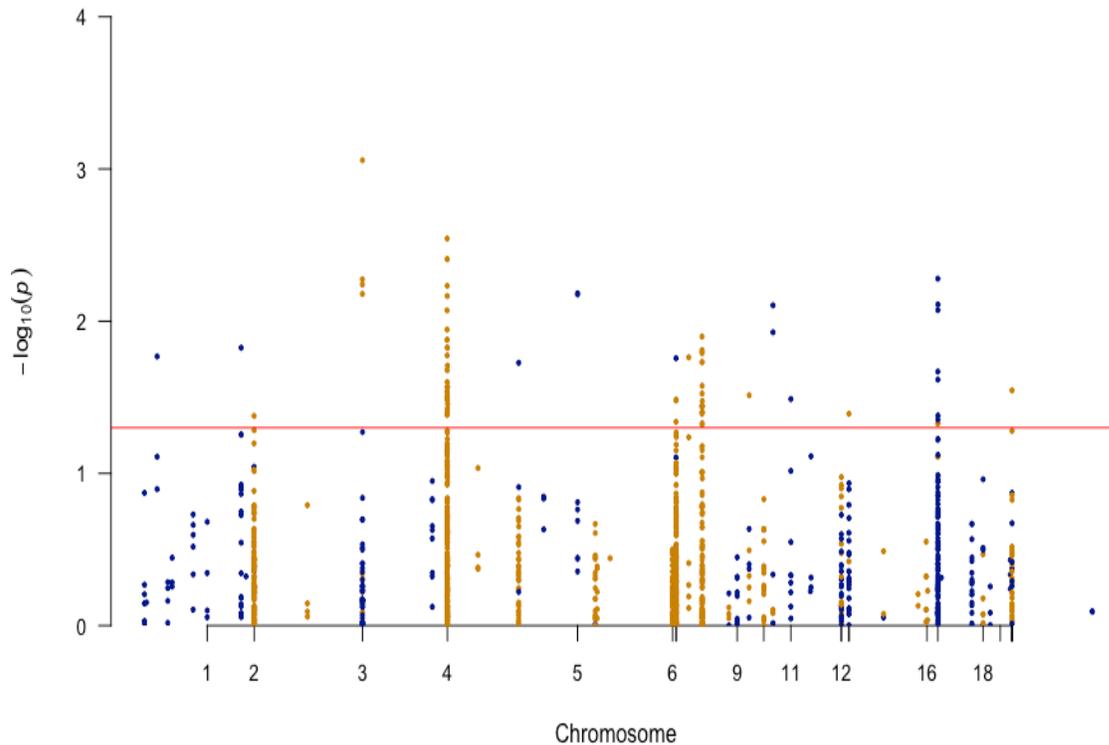


Figura 4. Gráfica de Manhattan de la asociación logística de las variantes presentes en el sistema de defensa antioxidante con la pérdida de peso a los 6 meses post-quirúrgico.

En el eje de las abscisas se muestra cada una de las variantes genéticas con su posición en el cromosoma. En el eje de las ordenadas se muestra el logaritmo negativo de base 10 del valor de p del análisis de asociación logística entre el exceso de peso perdido y las variantes genéticas. Para una mejor visualización los cromosomas pares se encuentran en color dorado y en azul los impares. La línea horizontal (valor de p de 0.05) roja divide a las variantes estadísticamente significativas en la parte superior.

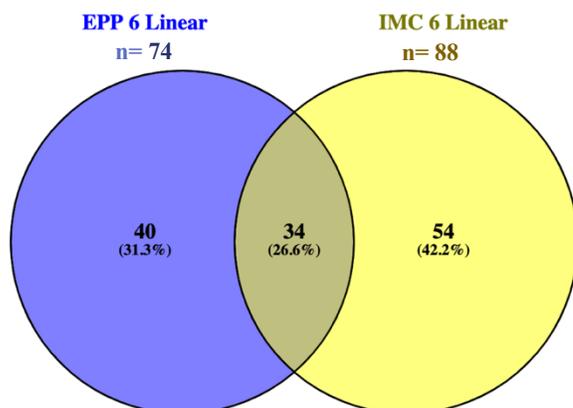
Tabla 9. Variantes asociadas a la pérdida de peso corporal en %EPP e IMC a los 6 meses

	Asociación	IMC	%EPP
6 meses postquirúrgicos	Logística	36	78
	Lineal	88	74

Número de variantes asociadas a la pérdida de peso estadísticamente significativas $p < 0.05$, mediante regresiones lineales y logísticas ajustadas por IMC de la primera consulta, la edad y la ancestría.

Posteriormente, con las variantes genéticas identificadas como asociadas linealmente al %EPP y al IMC de manera independiente, se contrastó si alguna de estas variantes se presentaban en ambos resultados, identificándose 34 de ellas, esto se ejemplifica en un diagrama de Venn (Figura 5).

a)



b)

34 variantes genéticas que se identificaron como asociadas tanto al %EPP como al IMC

rs2952238	rs11799886	rs13110084
rs4474025	rs73243681	JHU_22.19910715
exm1158182	rs73526756	JHU_8.52273614
exm-rs769449	rs62490332	rs957644
rs2364722	rs7554034	rs6686643
exm1585859	JHU_8.52449192	JHU_8.52453502
rs11777348	rs56921525	JHU_8.52488770
JHU_17.822731	rs59853746	rs28411081
rs508772	rs77440722	JHU_17.6547420
rs3792797	JHU_5.54462479	rs8190996
rs28912990	rs8177447	rs79171266
rs10930781		

Figura 5. Diagrama de Venn de la asociación lineal de las variantes significativas ($p < 0.05$) presentes en el sistema de defensa antioxidante con la pérdida de peso (IMC y %EPP) a los 6 meses después de la cirugía. EPP 6 Lineal: variantes genéticas con significancia estadística de una asociación lineal a los 6 meses postquirúrgicos cuando se asociaba con el %EPP. IMC 6 lineal: variantes genéticas con significancia estadística de una asociación lineal a los 6 meses postquirúrgicos cuando se asociaba con el IMC.

Entre las 34 variantes genéticas de un solo nucleótido más significativas ($n=10$) de acuerdo a su valor de p que se identificaron tanto como para el %EPP como para el IMC se encontraron 4 en el gen *PDXNL*, 2 en *NFE2L2*, 2 en *MGST3*, 1 en *PPARGC1A* y 1 en *GPX3*, en los resultados de la asociación lineal, estos de muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Variantes asociadas a IMC como %EPP a los 6 meses

Gen	SNV	IMC		%EPP	
		Beta	Valor p	Beta	Valor p
<i>PDXNL</i>	JHU_8.52273614	1.57	4.34E-05	-4.296	0.02665
<i>NFE2L2</i>	rs2364722	1.156	0.0003451	-4.595	0.004152
<i>PPARGC1A</i>	rs13110084	3.486	0.0007014	-11.71	0.02215
<i>GPX3</i>	rs3792797	-1.4	0.001763	5.469	0.01368

<i>NFE2L2</i>	rs10930781	1.07	0.003608	-3.585	0.04994
<i>MGST3</i>	rs957644	1.39	0.003624	-5.299	0.02692
<i>MGST3</i>	rs6686643	1.39	0.003624	-5.299	0.02692
<i>PXDNL</i>	JHU_8.52449192	-3.864	0.003853	15.33	0.01879
<i>PXDNL</i>	rs56921525	-3.83	0.003872	15.41	0.01889
<i>PXDNL</i>	rs59853746	-3.83	0.003872	15.41	0.01889

Variantes estadísticamente significativas $p < 0.05$ mediante asociaciones lineales

Posteriormente para ejemplificar la asociación se realizó un gráfico de caja y bigotes dependiendo el genotipo para la variante rs2364722 del gen *NFE2L2* respecto al porcentaje de pérdida de peso a los 6 meses posteriores a la cirugía (Figura 6). Los individuos homocigotos para la variante mostraron una menor pérdida de exceso de peso, seguidos de los heterocigotos para la variante.

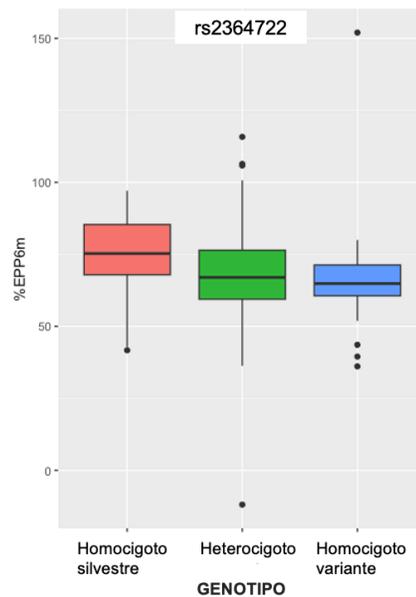


Figura 6. Gráfico de caja y bigotes del porcentaje de exceso de peso perdido según genotipo para la variante 2364722 del gen *NFE2L2*.

Los paciente homocigotos tipo silvestre para la variante se muestran en color rojo, heterocigotos en color verde y homocigotos en color azul.

8.4.2 Índice de estrés oxidativo, pérdida de peso y variantes genéticas

A su vez, se realizaron regresiones lineales, ajustadas por el IMC de la primera consulta, la edad y la ancestría, para la capacidad antioxidante total (CAT), el estado oxidante total (EOT) y el índice de estrés oxidativo (IEOx) el día de la cirugía y a los 6 meses postquirúrgico (Tabla 11), como resultado las variantes genéticas de un solo nucleótido asociadas que fueron estadísticamente significativas fueron 53 para la CAT, 70 para el EOT y 45 para el IEOx el

día de la cirugía y para los 6 meses postquirúrgicos se encontraron 56 para la CAT, 79 para el EOT y 57 para el IEOx. Con estos resultados se realizaron diagramas de Venn para encontrar las variantes que también se presentaron con los parámetros anteriormente mencionados y con el %EPP en los dos tiempos. Como resultado se encontraron 20 variantes que convergen, en los genes *APOE*, *CYGB*, *IPCEF1*, *MSRA*, *NFE2L2*, *NXN*, *POMC*, *PONI*, *PPARGCIA*, *PRXL2A*, *PXDN*, *PXDNL* y *SOD2*, los detalles de su asociación se muestran en la Tabla 12.

Tabla 11. Número de variantes genéticas asociadas al %EPP con la capacidad antioxidante, el estado oxidante y el índice de estrés oxidativo.

	Asociación	CAT	EOT	IEOx
Día de la cirugía	Lineal	53	70	45
6 meses post-quirúrgico	Lineal	56	79	57

Número de variantes asociadas a la capacidad antioxidante estadísticamente significativas $p < 0.05$, mediante regresiones lineales ajustadas por IMC de la primera consulta, la edad y la ancestría. CAT: Capacidad antioxidante, EOT: Estado oxidante total, IEOx: Índice de estrés oxidativo.

Tabla 12. Variantes asociadas a niveles antioxidantes/oxidantes con el %EPP e el IMC el día de la cirugía y a los 6 meses postquirúrgicos.

	Gen	Variante	Beta (CAT, EOT ó IEOx)	Beta (EPP ó IMC)
CAT 0 y % de EPP 0	<i>NXN</i>	rs8064933	-0.2212	3.083
	<i>APOE</i>	rs769449	0.4451	-7.562
CAT 6 y % de EPP 6	<i>PRXL2A</i>	chr10:82,188,905	-0.2849	4.255
	<i>PONI</i>	rs3917521	-0.2415	3.018
CAT 0 e IMC 0	<i>NXN</i>	rs8064933	-0.2212	-0.6217
	<i>APOE</i>	rs769449	0.4451	1.099
CAT 6 e IMC 6	<i>PPARGCIA</i>	chr4:24,390,812	0.4521	2.06
EOT 0 y % de EPP 0	<i>POMC</i>	JHU_4.24141170	3.299	-2.954
	<i>PXDNL</i>	JHU_8.52273614	3.395	-2.91
EOT 0 e % de IMC 0	<i>PXDNL</i>	JHU_8.52273614	3.395	0.7572
	<i>CYGB</i>	rs4648336	-5.268	-1.093
	<i>IPCEF1</i>	rs80003831	13.82	14.48
EOT 6 y % de EPP 6	<i>SOD2</i>	rs10455779	8.173	9.041
	<i>PPARGCIA</i>	rs625365	-7.383	-9.866
EOT 6 e % de IMC 6	<i>MSRA</i>	rs28674018	12.27	-2.574
	<i>PONI</i>	chr7:94,931,433	2.502	-0.6825
	<i>PXDNL</i>	rs35625086	56.92	7.778
IEOx 6 y % de EPP 6	<i>NFE2L2</i>	chr17:82,2731	-10.1	-3.682
	<i>NFE2L2</i>	rs10930781	-10.39	-3.585
IEOx 0 y % de EPP 0	<i>PXDN</i>	JHU_2.1680021	527.7	4.035
IEOx 0 e IMC 0	<i>PXDN</i>	JHU_2.1680021	527.7	-0.7193
	<i>PXDNL</i>	rs35625086	56.92	7.778
IEOx 6 y % de EPP 6	<i>NXN</i>	JHU_17.822731	-10.1	-3.682
	<i>NFE2L2</i>	rs10930781	-10.39	-3.585
IEOx 6 e IMC 6	<i>NXN</i>	chr17:82,2731	-10.1	0.576

<i>NFE2L2</i>	chr2:17,811.1335	-10.39	1.01
<i>NFE2L2</i>	rs11686945	-10.39	1.035
<i>NFE2L2</i>	rs10930781	-10.39	1.07

Variantes genéticas estadísticamente significativas $p < 0.05$. % de EPP 0: Porcentaje de exceso de peso perdido día de la cirugía, % de EPP 6: Porcentaje de exceso de peso perdido 6 meses postquirúrgico, IMC 0: Índice de masa corporal día de la cirugía, IMC 6: Índice de masa corporal 6 meses postquirúrgico, CAT 0: Capacidad antioxidante total día de la cirugía, CAT 6: Capacidad antioxidante total 6 meses postquirúrgico, EOT 0: Estado oxidante total día de la cirugía, EOT 6: Estado oxidante total 6 meses postquirúrgico, IEOx 0: Índice de estrés oxidativo día de la cirugía, IEOx 6: Índice de estrés oxidativo 6 meses postquirúrgico.

Así mismo, con estas variantes en los genes encontrados se realizó un estudio de sobre representación de vías con el programa DAVID bioinformatics resources, las vías que resultaron estadísticamente significativas, fueron la vía de señalización de adipocitoquinas para los genes *POMC* y *PPARGC1A*; y la vía reguladora de longevidad para los genes *SOD2* y *PPARGC1A* (Tabla 13).

Tabla 13. Vías de sobre representadas obtenidas a partir de los genes con variantes asociadas al %EPP y la capacidad antioxidante.

Vías	Valor de p	Lista de genes
Vía de señalización de adipocitoquinas	0.03	<i>POMC</i> y <i>PPARGC1A</i>
Vía reguladora de la longevidad	0.04	<i>SOD2</i> y <i>PPARGC1A</i>

Vías estadísticamente significativas $p < 0.05$.

A continuación, se muestran estas vías junto con la posición de los genes encontrados en la Figura 7 de la vía de señalización de adipocitoquinas (hsa04920) y la Figura 8 presentando la vía reguladora de la longevidad (hsa04211) de acuerdo con la base de datos de la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto (KEGG). En la Figura 7 podemos observar que los genes *POMC* y *PPARGC1A* participan en la cascada de señalización en la vía de las adipocitoquinas particularmente hacia la β oxidación y en la disminución de la ingesta de alimentos, así como en el aumento del gasto energético respectivamente. Para la Figura 8 se pueden visualizar que los genes *SOD2* y *PPARGC1A* participan en la cascada de señalización para la vía reguladora de la longevidad en procesos en la biogénesis mitocondrial, el metabolismo oxidativo, las miofibras tipo 1 y la desintoxicación de EROS.

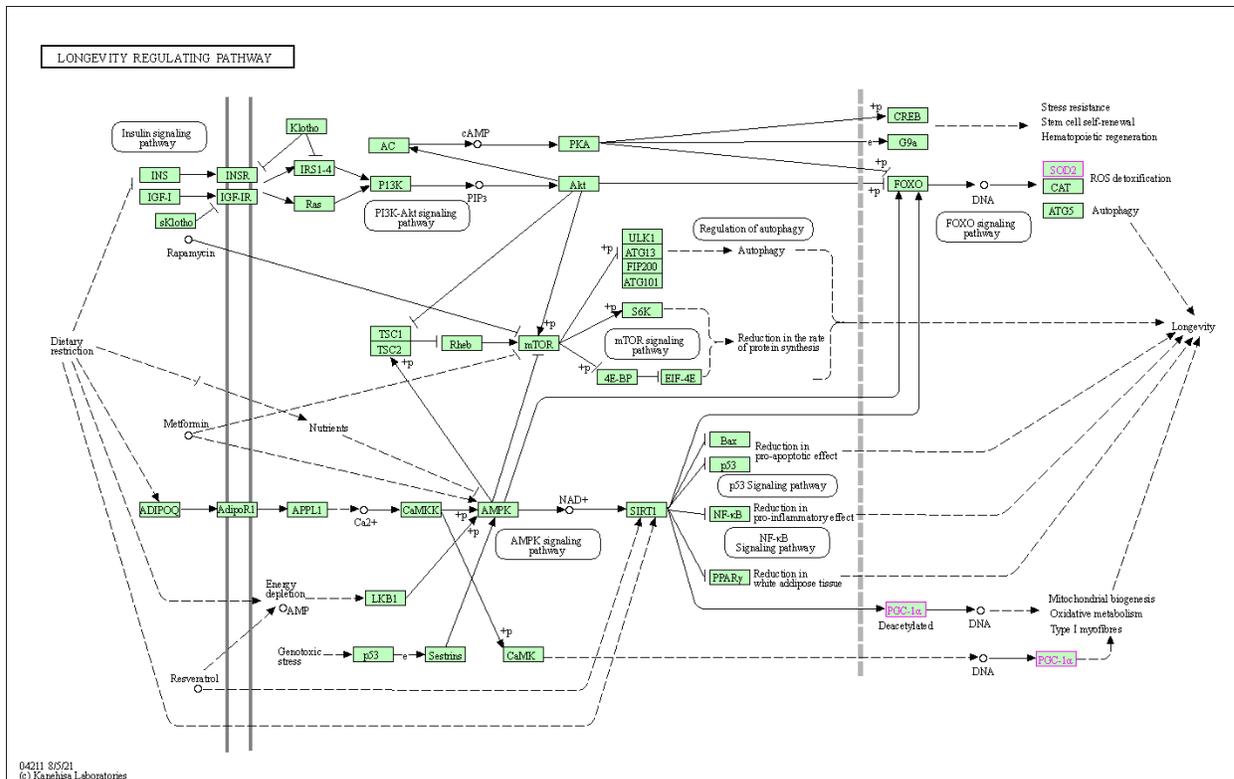


Figura 8. Vía de señalización de la longevidad de acuerdo con la base de datos de vías de la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto.

En color rosa se muestran los genes encontrados en el estudio que participan en conjunto en esta vía. Los cuadros corresponden a un producto de un gen mayoritariamente proteína pero también incluye RNA. Las líneas continuas significa que existe una interacción o relación molecular. Las líneas punteadas indican que hay una relación indirecta. Los círculos corresponden a un compuesto químico, ADN y otras moléculas.

8.4.3 Parámetros bioquímicos, pérdida de peso y variantes genéticas

Con respecto a los parámetros bioquímicos y las variantes genéticas también se realizaron regresiones lineales para el día de la cirugía y a los 6 meses postquirúrgicos, con los resultados obtenidos se compararon las variantes genéticas de un solo nucleótido asociadas que se encuentran tanto en el %EPP o la CAT en los mismos tiempos con los parámetros bioquímicos. Como resultado se encontraron 7 SNV para glucosa y %EPP presentes en los genes *PDXN*, *PXDNL*, *MSRA* y *PRXL2C*; 17 SNV para HbA1c y %EPP en los genes *PXDN*, *PXDNL*, *PPARGC1A*, *TXNRD2* y *GPX8*; 5 SNV para colesterol y %EPP en los genes *NXN*, *PPARGC1A*, *MSRA*; 8 SNV para triglicéridos y %EPP en los genes *NXN*, *TPO*, *MSRA*, *PPARGC1A* y *PXDNL*; 5 SNV para LDL y %EPP en los genes *NXN*, *SOD2*, *MSRA* y *OPRM1*; 8 SNV para HDL y %EPP en los genes *LTC4S*, *NXN*, *PXDNL*, *PPARGC1A*, *TPO* y *IPCEF1*.

Con respecto a la capacidad antioxidante se encontraron 9 SNV para glucosa y CA en los genes *NXN* y *TPO*; 9 SNV para HbA1c y CAT en los genes *PXDNL*, *PPARGCIA*, *MSRA* y *TXN*; 9 SNV para colesterol y CAT en los genes *TXNDC2*, *PXDN* y *PPARGCIA*; 6 SNV para triglicéridos en los genes *NXN*, *PPARGCIA*, *MSRA* y *TXNRD2*; 8 SNV para LDL y CAT en los genes *TXNDC2*, *TXNRD2*, *MGST2*, *PXDN* y *PPARGCIA*; 5 SNV para HDL y CAT en los genes *NXN*, *OPRMI*, *PXDNL* y *MSRA*; y 3 SNV para ácido úrico en los genes *PXDN* y *PPARGCIA* (Tabla 14).

Tabla 14. Variantes genéticas estadísticamente significativas identificadas con el % de EPP y la CAT el día de la cirugía y a los 6 meses posteriores con los parámetros bioquímicos.

Parámetros bioquímicos	% de EPP el día de la cirugía	% de EPP 6 meses post-quirúrgico	Gen	CAT el día de la cirugía	CAT 6 meses post-quirúrgico	Gen
	SNV	SNV		SNV	SNV	
Glucosa	rs4853759	chr8:52,449,192	<i>PXDN</i> , <i>PXDNL</i> , <i>MSRA</i> , <i>PRXL2C</i>	rs34011158	exm957724 rs5095	<i>NXN</i> , <i>TPO</i>
	chr9:99,408,735	rs56921525		chr17:74,765,9		
	chr8:52,597,085	rs59853746		rs2457270		
		chr8:52,453,502		rs1567919		
		chr8:52,488,770		rs75721873		
		rs77440722		chr17:78,886,0		
		rs28411081		rs57694836		
HbA1c	rs4853759	rs150801268	<i>PXDN</i> , <i>PXDNL</i> , <i>PPARGCIA</i> , <i>TXNRD2</i> , <i>GPX8</i>	chr8:52,525,070	chr9:11,300,6984 rs4697456	<i>PXDNL</i> , <i>PPARGCIA</i> , <i>MSRA</i> , <i>TXN</i>
	rs4598242	rs59853746		chr8:52,471,887		
	rs17649407	chr8:52,453,502		rs4574836		
	rs6714537	chr8:52,488,770		chr4:24,446,928		
	6:154604124-A-G	rs77440722		12:16500448-G-C		
	rs584374	chr8:52,449,192		rs6823107		
	rs12541541	chr22:19,910,715		rs7838901		
		chr5:54,462,479				
		exm1585859				
Colesterol	rs62070204	rs12682276	<i>NXN</i> , <i>PPARGCIA</i> , <i>MSRA</i>	rs12605895	rs62116633 rs13139500 rs11643370 5 chr2:16,404,64 chr4:23,835,101 rs12714333 chr2:16,425,36 chr2:17,262,74 chr2:17,426,38	<i>TXNDC2</i> , <i>PXDN</i> , <i>PPARGCIA</i>
	rs17649407	rs73191562				
		rs2952238				

Triglicéridos	rs8064933 chr8:52,273,614 exm2270771	rs79171266 exm1585859 rs62490334 rs62490332 rs17649407	<i>NXN, TPO</i> <i>MSRA,</i> <i>PPARGC1A,</i> <i>PXDNL</i>	rs8064933 rs60571065	rs4490835 rs13139500 exm225499 4 rs11541479	<i>NXN,</i> <i>PPARGC1A,</i> <i>MSRA,</i> <i>TXNRD2</i>
	rs62070204	rs10455779 rs2952238 rs73526756 chr6:15,453,402 5	<i>NXN, SOD2</i> <i>MSRA,</i> <i>OPRMI</i>	rs12605895	chr4:23,835, 101 exm225499 4 rs11541479 rs28734878 chr2:17,262, 74 rs62116633 chr2:16,404, 64	<i>TXNDC2,</i> <i>TXNRD2,</i> <i>MGST2,</i> <i>PXDNL,</i> <i>PPARGC1A</i>
LDL	exm2270771 rs58826518 rs8064933 chr2:15,229,38	rs35625086 rs10517032 chr6:15,452,598 8 rs73243681	<i>LTC4S,</i> <i>NXN</i> <i>, PXDNL,</i> <i>PPARGC1A,</i> <i>TPO, IPCEF1</i>	rs8064933 rs2272381 rs7759388 rs33979345 rs11249995	--	<i>NXN,</i> <i>OPRMI,</i> <i>PXDNL,</i> <i>MSRA</i>
	Ácido úrico	--	--	rs17038986	rs34017818 chr4:24,289, 654	<i>PXDNL,</i> <i>PPARGC1A</i>

Con los resultados de las variantes presentes en estos genes, se seleccionaron las variantes genéticas que se asociaban a algún parámetro bioquímico, la CAT y el %EPP. Con ellas se realizó un análisis de interacción proteína-proteína mediante la plataforma STRING para los parámetros bioquímicos y el %EPP (Figura 9), para la capacidad antioxidante y el %EPP (Figura 10) así como para la combinación de los dos anteriores (capacidad antioxidante, el %EPP y los parámetros bioquímicos) (Figura 11).

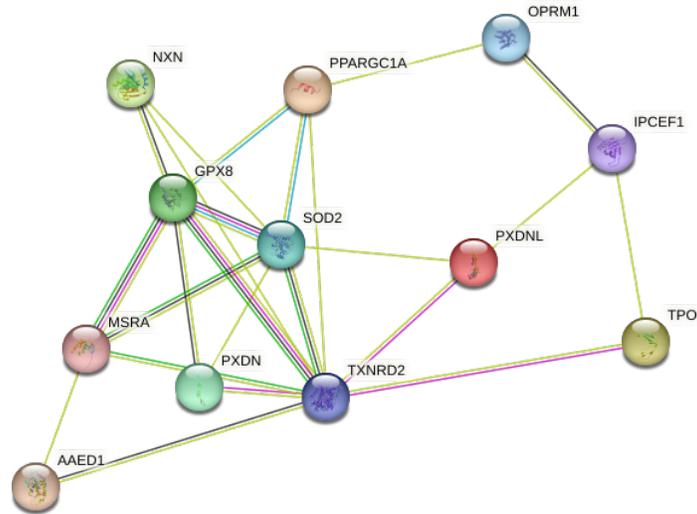


Figura 9. Análisis de interacción proteína-proteína para los parámetros bioquímicos y el %EPP.

Los nodos de red representan proteínas. Cada nodo representa todas las proteínas producidas por un único locus genético codificador de proteínas. Los nodos con color son proteínas de consulta como principales interacciones. Los nodos vacíos significan que la proteína de estructura 3D es desconocida y los nodos llenos significan alguna estructura 3D conocida o prevista. Las líneas representan asociaciones proteína-proteína que son específicas y significativas, es decir, las proteínas contribuyen conjuntamente a una función compartida, lo cual no significa necesariamente que se estén uniendo físicamente entre sí. Dentro de las interacciones conocidas el color azul de la línea corresponden a bases de datos conocidas y el color morado a las determinadas experimentalmente. Para las interacciones previstas el color verde corresponde a genes vecinos, el rojo a fusiones génicas y el azul rey a la co-ocurrencia de genes. Otras interacciones se encuentra en color amarillo minera de textos, negro coexpresión y azul claro a proteínas homologas. Los genes utilizados para este análisis son aquellos que se muestran en la Tabla 13, columna 4.

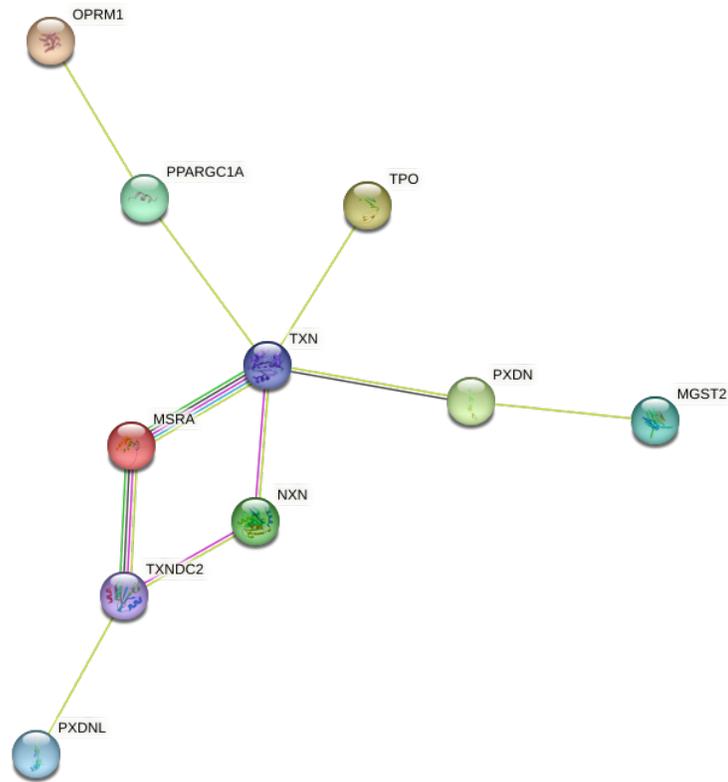


Figura 10. Análisis de interacción proteína-proteína para la capacidad antioxidante y los parámetros bioquímicos.

Los nodos de red representan proteínas. Cada nodo representa todas las proteínas producidas por un único locus genético codificador de proteínas. Los nodos con color son proteínas de consulta como principales interacciones y primera capa de interactores. Los nodos blancos son la segunda capa de interactores. Los nodos vacíos significan que la proteína de estructura 3D es desconocida y los nodos llenos significan alguna estructura 3D conocida o prevista. Los bordes representan asociaciones proteína-proteína que son específicas y significativas, es decir, las proteínas contribuyen conjuntamente a una función compartida, lo cual no significa necesariamente que se estén uniendo físicamente entre sí. Dentro de las interacciones conocidas el color azul del borde corresponden a bases de datos conocidas y el color morado a las determinadas experimentalmente. Para las interacciones previstas el color verde corresponde a genes vecinos, el rojo a fusiones génicas y el azul rey a la co-ocurrencia de genes. Otras interacciones se encuentra en color amarillo minera de textos, negro coexpresión y azul claro a proteínas homologas. Los genes utilizados para este análisis son aquellos que se muestran en la Tabla 13, columna 7.

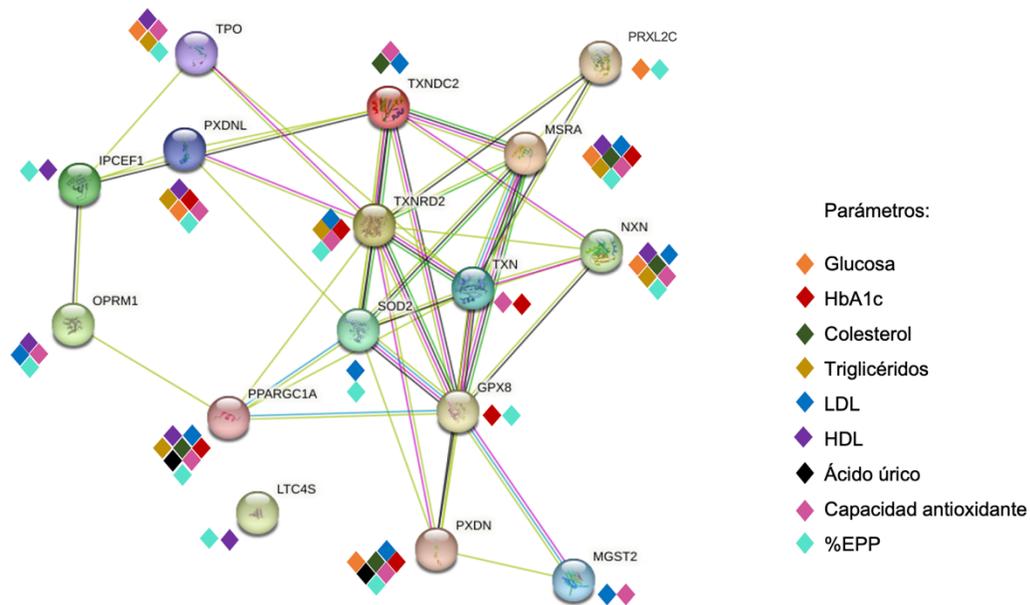


Figura 11. Análisis de interacción proteína-proteína para la capacidad antioxidante, el %EPP y los parámetros bioquímicos. Los nodos de red representan proteínas. Cada nodo representa todas las proteínas producidas por un único locus codificador de proteínas. Los nodos con color son proteínas de consulta como principales interacciones y primera capa de interactores. Los nodos blancos son la segunda capa de interactores. Los nodos vacíos significan que la proteína de estructura 3D es desconocida y los nodos llenos significan alguna estructura 3D conocida o prevista. Los bordes representan asociaciones proteína-proteína que son específicas y significativas, es decir, las proteínas contribuyen conjuntamente a una función compartida, lo cual no significa necesariamente que se estén uniendo físicamente entre sí. Dentro de las interacciones conocidas el color azul del borde corresponden a bases de datos conocidas y el color morado a las determinadas experimentalmente. Para las interacciones previstas el color verde corresponde a genes vecinos, el rojo a fusiones génicas y el azul rey a la co-ocurrencia de genes. Otras interacciones se encuentra en color amarillo minera de textos, negro coexpresión y azul claro a proteínas homologas. Cada parámetro bioquímico se representa en rombos de diferente color y se encuentra a lado de la proteína cuando están asociados. A un lado de cada nodo se encuentran los parámetros bioquímicos en diferentes colores asociados con cada proteína. Los genes utilizados para este análisis son aquellos que se muestran en la Tabla 13, columna 3 y 7.

Con el objetivo de realizar un análisis más profundo de la función de los genes con mayor número de asociaciones tanto a parámetros antioxidantes/oxidantes como a parámetros bioquímicos (*NXN*, *PXDNL*, *MSRA* y *PPARGC1A*) se realizó una búsqueda en el recurso GTEx. Esta búsqueda identificó que *NXN* se encuentra principalmente expresado en el colon sigmoide, útero, cérvix, vagina, próstata, vejiga y músculo esquelético (Figura 12). Para el gen *PXDNL* los principales tejidos fueron: corazón, testículos, arteria coronaria y aorta, riñón, y esófago (Figura 13). Para el gen *MSRA* fueron: cerebro, riñón, hígado, sangre, bazo y tejido adiposo subcutáneo (Figura 14). En lo referente al gen *PXDNL* fueron: células de fibroblastos, arteria aorta, tejido adiposo subcutáneo y visceral, ovario, vejiga, colon sigmoide y útero (Figura 15). Para finalizar, al respecto del gen *PPARGC1A* los principales

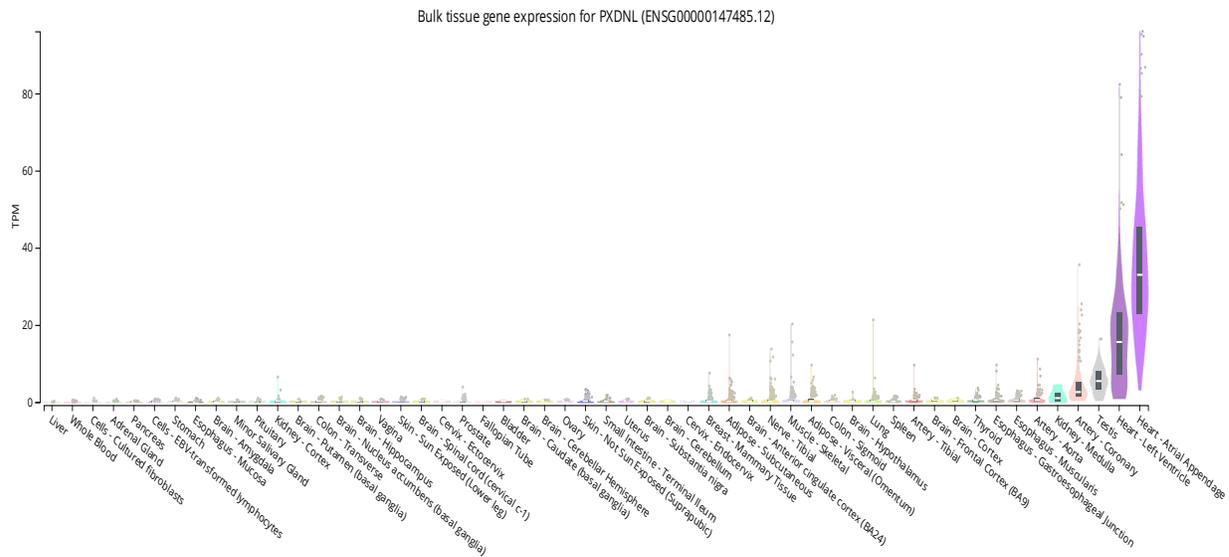


Figura 13. Análisis de expresión de tejido específico para el gen *PXDNL*

En la figura se encuentran representados los niveles de expresión de tejidos individuales por medio de una gráfica de violín para el gen *PXDNL*. La línea negra al centro de cada violín contiene una línea blanca que representa la mediana y los límites de la línea negra representan los cuartiles Q1 y Q3. La distribución de los tejidos va desde los tejidos en donde se expresa menos en el gen hasta los tejidos donde más se expresa. TPM: Transcritos por millón. Fuente: Portal del Proyecto de Genotipo-Expresión Tisular (GTEx).

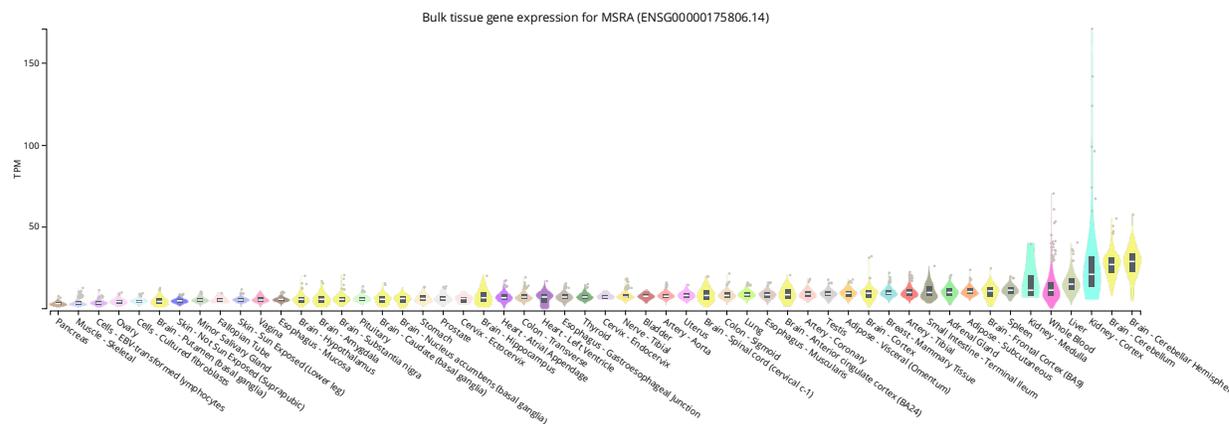


Figura 14. Análisis de expresión de tejido específico para el gen *MSRA*

En la figura se encuentran representados los niveles de expresión de tejidos individuales por medio de una gráfica de violín para el gen *MSRA*. La línea negra al centro de cada violín contiene una línea blanca que representa la mediana y los límites de la línea negra representan los cuartiles Q1 y Q3. La distribución de los tejidos va desde los tejidos en donde se expresa menos en el gen hasta los tejidos donde más se expresa. TPM: Transcritos por millón. Fuente: Portal del Proyecto de Genotipo-Expresión Tisular (GTEx).

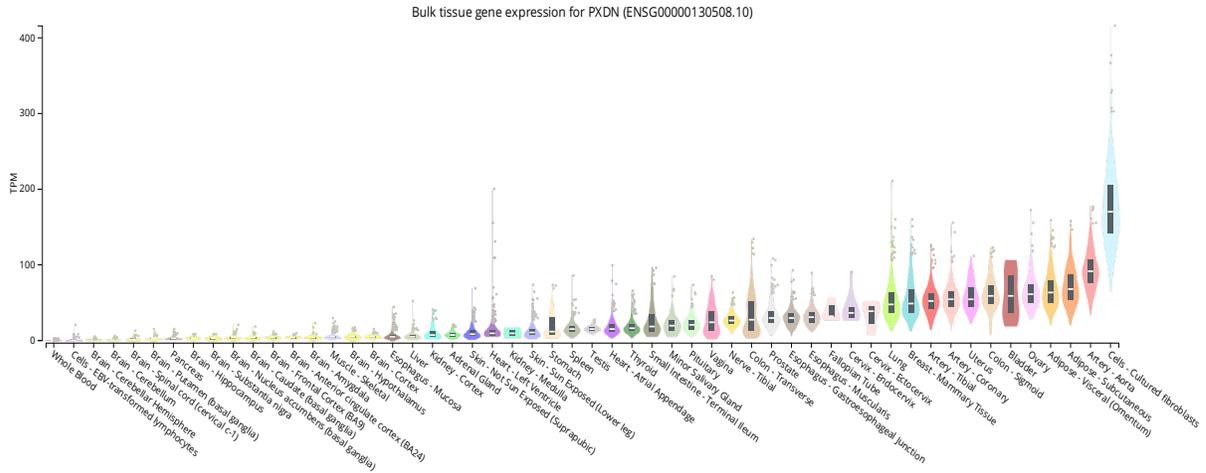


Figura 15. Análisis de expresión de tejido específico para el gen *PXDN*

En la figura se encuentran representados los niveles de expresión de tejidos individuales por medio de una gráfica de violín para el gen *PXDN*. La línea negra al centro de cada violín contiene una línea blanca que representa la mediana y los límites de la línea negra representan los cuartiles Q1 y Q3. La distribución de los tejidos va desde los tejidos en donde se expresa menos en el gen hasta los tejidos donde más se expresa. TPM: Transcritos por millón. Fuente: Portal del Proyecto de Genotipo-Expresión Tisular (GTEx).

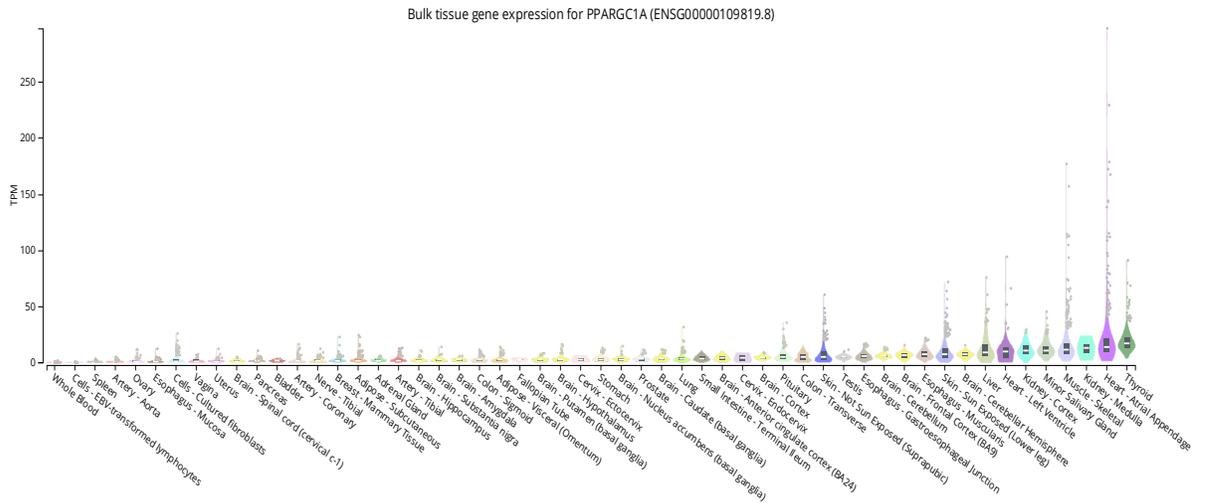


Figura 16. Análisis de expresión de tejido específico para el gen *PPARGC1A*

En la figura se encuentran representados los niveles de expresión de tejidos individuales por medio de una gráfica de violín para el gen *PPARGC1A*. La línea negra al centro de cada violín contiene una línea blanca que representa la mediana y los límites de la línea negra representan los cuartiles Q1 y Q3. La distribución de los tejidos va desde los tejidos en donde se expresa menos en el gen hasta los tejidos donde más se expresa. TPM: Transcritos por millón. Fuente: Portal del Proyecto de Genotipo-Expresión Tisular (GTEx).

Por último entre todos las regresiones lineales realizadas se encontraron 4 SNV estadísticamente significativas asociadas a más de 3 parámetros en los genes *NXN*, *PPARGCIA* y *PXDNL* (Tabla 15).

Tabla 15. Variantes genéticas asociadas a más de 3 parámetros

Gen	Variante	Parámetros asociados (beta)
<i>NXN</i>	rs8064933	Capacidad antioxidante total (-0.2212), %EPP (3.083), IMC (-0.6217), triglicéridos (-15) y HDL (6.076)
<i>PPARGCIA</i>	rs17649407	HbA1c 0 (0.4186), colesterol 0 (-15.84), triglicéridos 6 (-17.95) y %EPP 0 (4.547), %EPP 6 (6.76)
<i>PXDNL</i>	chr8:52,273,614	Estado oxidante total (3.395), %EPP (-2.91), IMC (0.7572) y triglicéridos (14.71)
<i>PXDNL</i>	rs35625086	Índice de estrés oxidativo (56.92), HDL (-9.083) y %EPP (7.778)

Variantes estadísticamente significativas $p < 0.05$.

IX. DISCUSIÓN

La obesidad es un problema de salud pública y el tratamiento quirúrgico es útil para contener dicha enfermedad en estadio mórbido (5,11,19). Diferentes estudios señalan que la respuesta del sistema de defensa antioxidante (SDA) pudiera participar en la adecuada pérdida de peso atenuando el estrés oxidativo generado durante este proceso de reducción de peso (1,65,74,86). Más aún, existe una variabilidad interindividual en la pérdida de peso posterior a la cirugía. Dicha variabilidad pudiera estar modulada por variantes genéticas propias del individuo en genes que participan en el SDA, lo cual ha sido poco explorado (2,75,76,83).

9.1 Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes ante la variabilidad en la pérdida de peso.

En los resultados de este estudio se evidenció que las pacientes con cirugía bariátrica mostraron una variabilidad en la pérdida de peso, esto permitió clasificar a las pacientes que pierden más peso con una media de 89.4% contra los que pierden menos peso 66.37% a los 12 meses posteriores a la cirugía. Dicha variabilidad en la pérdida de peso también ha sido mostrada en diversos estudios. En un estudio donde siguieron la trayectoria de pérdida de peso en la cirugía bariátrica durante 7 años, se identificaron distintas trayectorias de pérdida de peso, señalando que a partir de las mismas, en los resultados a corto plazo se podrían predecir los resultados a largo plazo de la pérdida de peso, así como una recuperación de peso (98). Así mismo, otro estudio en el que se realizó el seguimiento en pacientes 2 años

después de la cirugía se señalaron también diversas trayectorias de pérdida de peso entre las asignadas fueron pérdida de peso alta, normal y baja (3). Entre los factores que se han asociado a esta variabilidad en la pérdida de peso se encuentran: el sexo femenino, la edad, la etnicidad, el tabaquismo, el índice de masa corporal alto, la hipertensión, los niveles de HDL y de hipertensión, así como diversas variantes genéticas (2,3,59). Por lo que en los resultados del presente estudio la edad y la etnia resultaron ser variables que influyen en la variabilidad de la pérdida de peso corporal, así como el índice de masa corporal de la primera consulta.

Posterior a los 12 meses del tratamiento quirúrgico, los pacientes presentaron una disminución en parámetros bioquímicos, observando descenso en los niveles de HbA1c al comparar entre grupos con diferente pérdida de peso. La disminución de este parámetro puede deberse no sólo a la pérdida de peso, también se ha evidenciado modificaciones metabólicas y hormonales en la cirugía bariátrica. Particularmente, en las vías entero hepáticas de los ácidos biliares, el factor de crecimiento de fibroblastos y el péptido similar al glucagón tipo 1 (FGF19 y GLP-1). Los ácidos biliares en pacientes sin cirugía, se encuentran secretados en el duodeno donde se mezclan con la comida del estómago y se reabsorben en el íleon. Después de la cirugía bariátrica los ácidos biliares continúan siendo secretados en el duodeno, ahora vacío debido a la anastomosis directa hecha en la cirugía con el intestino delgado distal, encontrándose más cerca del íleon que produce el FGF19. Por lo que estos ácidos biliares libres de digestato se vuelven más bioactivos estimulando exponencialmente la producción de FGF19 y GLP1, lo que conduce a un aumento de la oxidación hepática de la glucosa dando como resultado el reequilibrio de la homeostasis de este componente (99,100). Así mismo, la cirugía bariátrica disminuye los niveles circulantes de succinato el cual ha demostrado ser un predictor independiente de la remisión de la diabetes tras la cirugía bariátrica, interrumpiendo la finalización del ciclo de Krebs para evitar la producción excesiva de glucosa produciendo mejoras metabólicas (101). Con respecto al perfil lipídico, los triglicéridos y el colesterol HDL los pacientes presentaron diferencias significativas a los 12 meses postoperatorios comparando entre grupos de pérdida de peso; solo el colesterol LDL fue significativo a los 6 meses. Esta diferencia entre los parámetros anteriores también se ha mostrado en estudios en población Europea donde compararon a los

pacientes que perdieron más peso entre los que perdieron menos, mostrando que los valores de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL difieren entre los grupos, sin embargo, señalando un mayor beneficio en el perfil de lípidos al perder más peso (102), indicando además un aumento en la probabilidad de remisión de enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes. (98). En lo referente a la población hispana, un estudio evaluó a 633 adultos (73% mujeres), de América Central, del Sur y el Caribe, este estudio mostró la misma tendencia anteriormente mencionada, en relación con la pérdida de peso corporal y la mejora de los parámetros bioquímicos y antropométricos postoperatorios (peso, la HbA1c, las HDL y los triglicéridos), sin embargo, resaltó una mejoría significativa en estos parámetros en los hombres frente a las mujeres (87).

Los cambios en el perfil de lípidos pueden deberse a que en la cirugía bariátrica las partículas de HDL aumentan significativamente de tamaño con mayor proporción de partículas de HDL atero-protectoras. Se ha evidenciado a su vez un aumento en la actividad de la proteína de transferencia de lípidos lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) en combinación con una reducción de la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP, por sus siglas en inglés) después de la cirugía dando como resultado la remodelación positiva de las partículas de HDL mejorando su funcionalidad. Asimismo, tras la cirugía la capacidad de HDL para mediar la salida de colesterol de las células mostró mejoría (103,104). También se ha evidenciado que después de la cirugía bariátrica se reduce la acumulación hepática de lípidos mejorando el metabolismo lipídico-lipoproteico y el perfil lipídico (105). Así mismo, acompañado de las modificaciones metabólicas anteriormente mencionadas después de la cirugía, el cuidado dietético es imprescindible en los pacientes postquirúrgicos tanto para una mayor pérdida de peso como para el control del peso corporal a largo plazo (106).

9.2 Índice de estrés oxidativo (Capacidad oxidante y estado oxidante total)

En general, de acuerdo con diferentes estudios los pacientes con obesidad presentan un mayor estrés oxidativo inducido por las especies reactivas de oxígeno, mientras que, los marcadores de defensa antioxidante se encuentran reducidos (78,107). En algunos estudios de pacientes con obesidad se ha visto diferentes comportamientos de la CAT en presencia de

comorbilidades, por ejemplo, en pacientes con síndrome metabólico, la CAT se encuentra incrementada para lograr proporcionar el equilibrio antioxidante/oxidante (85,108,109). Además la pérdida de peso inducida quirúrgicamente se ha asociado al restablecimiento de la eficiencia del sistema de transporte de electrones mitocondrial y a la normalización de las enzimas antioxidantes (110,111). Por lo que más estudios en este tema son necesarios para esclarecer los cambios en los niveles de CAT en los pacientes tras la pérdida de peso.

En la población estudiada se observó un decremento en los niveles de CAT, EOT e IEOx a los 6 meses después del tratamiento quirúrgico frente al día de evaluación antes de la cirugía, dicho comportamiento es similar a lo encontrado en otros estudios (85,112). Los niveles de la CAT, así como, el grado de la pérdida de peso en el día de la cirugía, podrían ser atribuibles muy posiblemente a las características de la dieta de cada individuo (mayor consumo de frutas, verduras, granos y leguminosas) antes del procedimiento quirúrgico. Diversos estudios han demostrado que los antioxidantes de la dieta pueden servir para combatir los procesos prooxidantes excesivos durante la obesidad (79,80,82,83). Dado que antes de la cirugía los pacientes con obesidad presentan niveles alterados de parámetros relacionados al síndrome metabólico (perfil de lípidos, glucosa, hipertensión, obesidad central) y que después de la misma se normaliza el estado metabólico de los pacientes, por lo que también podría normalizarse el sistema antioxidante de los pacientes.

Al categorizar por grupos de pérdida de peso, en este estudio se encontró que los pacientes que tenían mayor pérdida de peso tanto en la primera consulta como a los 6 meses postquirúrgicos, mostraron una tendencia en los niveles de capacidad antioxidante mayores y menores niveles de estado oxidante total (índice de estrés oxidativo).

La comparación entre grupos de los parámetros antioxidantes/oxidantes sólo resultaron estadísticamente significativos cuando se asociaron con variantes genéticas, lo que podría explicar la variación en los grupos que impide encontrar diferencias significativas cuando la genética no es tomada en cuenta. La tendencia en estos resultados también se mostró en otros estudios donde se estableció la asociación entre la pérdida de peso y el decremento

significativo de los valores plasmáticos del estado oxidante total y el índice de estrés oxidativo tras la pérdida de peso (85,112).

Estos resultados sugieren que, una mayor capacidad antioxidante favorece la eliminación de radicales libres y, por tanto, da una protección eficaz contra el estrés oxidativo en los pacientes con obesidad ayudando a una mayor pérdida de peso. Así mismo, se ha reportado que la cirugía bariátrica conlleva una marcada reducción de la masa de tejido adiposo, seguida de una mejora de la inflamación sistémica, Sin embargo, con respecto al estado antioxidante y al estrés oxidativo, en los pacientes obesos se observan tanto aumentos como disminuciones de la barrera antioxidante (108,113–116) y sugiere que estas diferencias pueden deberse a que los sistemas antioxidantes se estimulan en la fase inicial de la enfermedad, mientras que en la obesidad de larga duración, la fuente de antioxidantes se agota y provoca una disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes (117). Factores como la edad, la presencia de síndrome metabólico, las características de la dieta y la duración de la obesidad pueden estar influenciando en los resultados obtenidos en este estudio. Este trabajo dio un seguimiento de los pacientes tras la cirugía hasta los 6 meses por lo que sería recomendable estudios que aborden un periodo más largo de tiempo. Así nosotros logramos identificar un grupo de variantes genéticas que impactó en los niveles de CAT, para poder identificar el posible mecanismo por el cual podría favorecer la pérdida de peso se siguió la estrategia de sobre representación de vías que será discutido en el siguiente apartado.

9.3 Lista de genes candidatos que participan en el sistema de defensa antioxidante

Al realizarse la búsqueda en la literatura se encontró que actualmente no existe un consenso de todos los genes que pudieran participar en el sistema de defensa antioxidante, sin embargo, el uso de las revisiones sistemáticas y bases públicas generadas por consorcios son una fuente confiable para obtener una lista de genes que aporte información actualizada asociada para efectos de este trabajo al sistema de defensa antioxidante. Así en este estudio se decidió utilizar la conjunción de dos bases (81,93) resultando en una lista de 94 genes. Por tanto, dicha lista de genes deberá ser actualizada en estudios posteriores para poder brindar información confiable ya que nuevos genes podrían agregarse. Los genes que conforman la lista a parte de ser reportados como asociados al sistema de defensa antioxidante también se

ha reportado su relevante participación en la etiopatogénesis de enfermedades como la diabetes (genes reportados), obesidad, carcinogénesis, aterosclerosis, hipertensión arterial, envejecimiento, entre otras (118–124,124–130).

9.4 Variantes en los genes *NXN*, *PPARGCIA*, *NFE2L2*, *PXDN*, *PXDNL*, *MSRA*, *TPO*, *APOE* y *POMC* que se encuentran asociados con los niveles plasmáticos antioxidantes/oxidantes, de glucosa y perfil de lípidos con la pérdida de peso

En este estudio se realizaron asociaciones en donde se identificó si la presencia de alguna variante genética se relacionaba con el incremento o decremento en forma significativa con los parámetros estudiados. Entre las variantes genéticas con mayor significancia estadística relacionadas al %EPP se encontraron en los genes *PXDNL*, *NFE2L2*, *PPARGCIA*, *GPX3* y *MGST3*. Las variantes genéticas que además de asociarse con %EPP resultaron asociadas significativamente con niveles séricos de glucosa y HbA1c se encontraron en los genes *PXDN*, *PXDNL* y *MSRA*. También se logró identificar variantes asociadas a %EPP y el perfil lipídico para: colesterol total en los genes *NXN*, *PPARGCIA* y *MSRA*; triglicéridos en los genes *NXN*, *TPO*, *MSRA* y *PPARGCIA*; colesterol LDL en los genes *NXN*, *SOD2* y *MSRA* y para colesterol HDL en los genes *LTC4S*, *NXN*, *PXDNL* y *PPARGCIA*.

Los genes *PPARGCIA*, *NXN* y *PXDNL* sobresalen por contar con variantes genéticas que se asocian a tres o más parámetros. La variante rs17649407 en *PPARGCIA* se asoció con una mayor pérdida de peso, mejores niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. *PPARGCIA* pertenece a una familia de correguladores transcripcionales que controlan la expresión de genes implicados en el metabolismo energético, también se ha identificado como un importante regulador de la termogénesis adaptativa, la biogénesis mitocondrial, la fosforilación oxidativa, el metabolismo de ácidos grasos y en las células β forma parte de la regulación de la secreción de insulina mediada por glucosa mediante la modulación de la capacidad oxidativa mitocondrial (131–135). Aunque la variante intrónica rs17649407 no ha sido reportada previamente asociada con algún parámetro, variantes genéticas en el gen *PPARGCIA* se han asociado con el riesgo a desarrollo de obesidad, diabetes tipo 2, entre otras (136,137). Al consultar la página Ldlink (<https://dlink.nih.gov>, consultada el 10 de agosto del 2023) de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos sugiere que el mecanismo por el cual esta variante podría afectar la expresión del gen se debería a que la

variante rs17649407 se encuentra formando un haplotipo con variantes que modifican el motivo de reconocimiento al factor de transcripción OTX1 (138), este factor participa en la diferenciación del tejido adiposo y su estudio en modelos animales se ha asociado con un cambio en el IMC (139). Dado este mecanismo podría explicar los hallazgos en este trabajo. Aunque la variante rs17649407 no resultó significativa para parámetros antioxidantes/oxidantes, otras variantes de este mismo gen (rs6823107, rs4697456, rs13139500, rs116433705, chr4:23,835,101, rs8064933, rs13139500, chr4:23,835,101, rs34017818, chr4:24,390,812 y rs625365) en este trabajo sí se asociaron significativamente con estos parámetros. La asociación con estas variantes podría deberse a que *PPARGC1A* también tiene un papel en el sistema de defensa antioxidante, induciendo la expresión de enzimas desintoxicantes de especies reactivas de oxígeno lo que permite mejorar el metabolismo oxidativo y que a la vez que controla la producción de EROS (140).

Por otro lado, la variante genética rs8064933 en el gen *NXN* también se asoció a más de tres parámetros. Esta variante se encuentra en un 16% en la población latina de acuerdo con la base de datos gnomAD browser (141) y en este estudio se asoció con una menor capacidad antioxidante, una mayor pérdida de peso, menores niveles de triglicéridos y mayores niveles de colesterol HDL. La *NXN* es una enzima que pertenece a la familia de las tiorredoxinas, ésta enzima participa en la regulación de varios procesos celulares a través de un mecanismo redox-dependiente regulando la homeostasis de EROS (142). Los resultados identificados en este estudio fortalecen hallazgos previos, ya que el gen *NXN* se ha reportado su participación en la modulación de la diferenciación adipogénica, participación en la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, así como regulación del metabolismo de glucosa y procesos inflamatorios (143). El posible mecanismo por el cual la variante rs8064933 podría afectar los procesos antes mencionados, es debido a que su presencia se asocia con modificación de motivos de unión a factores de transcripción como JUN, FOS, NRF2, GATA2, entre otros (138,144,145). Dichos factores de transcripción han sido asociado al proceso de adipogénesis y NRF2 es el regulador maestro de los procesos antioxidantes (146).

Por último entre las variantes genéticas asociadas a tres o más parámetros se encuentran las variantes chr8:52,273,614 y rs35625086 ambas en el gen *PXDNL*, mismas que no han sido

asociadas con algún parámetro en la literatura. Este gen se ha reportado con una asociación entre los niveles plasmáticos de ácido úrico en pacientes con obesidad comparados con normopeso, se ha evidenciado que el ácido úrico es el metabolito principal responsable de los niveles de CAT en los humanos, sin embargo, los autores al igual que nosotros no lograron identificar el mecanismo por el cual se lleva a cabo esta asociación (147). Se ha propuesto que PXDNL tiene un papel antagónico a PXDN que tiene una actividad peroxidasa con participación en el metabolismo de H₂O₂ (148). Por lo que más estudios son necesarios para dilucidar dicho mecanismo.

Para identificar si en conjunto los genes con variantes asociadas podrían presentarse en una vía en común se realizó un análisis de identificación de vías. Las vías que fueron encontradas en este estudio asociadas a los parámetros antioxidantes/oxidantes de la población fueron la vía de señalización de adipocitocinas y la vía reguladora de la longevidad. Los genes que se encontraron dentro de la vía de señalización de adipocitocinas fueron *PPARGCIA* y *POMC*. En esta vía se encuentra proteínas y factores responsables de la señalización de las células adiposas, las cuales forman parte de un órgano endocrino y paracrino, que segregan sustancias biológicamente activas responsables del equilibrio energético, participan en procesos de inflamación, coagulación, fibrinólisis, resistencia a la insulina, diabetes y aterosclerosis. Entre estas sustancias activas se encuentran las adipocinas como la leptina, adiponectina, proteínas estimulantes de la acilación, citoquinas, omentina, las cuales se han reportado como desreguladas durante la obesidad (149). Particularmente los productos de los genes aquí identificados participan en los procesos de β oxidación y en la disminución de la ingesta de alimentos, así como en el aumento del gasto energético.

Para la vía de señalización de longevidad, los genes enriquecidos son *SOD2* y *PPARGCIA*. La regulación de esta vía está relacionada con una fuerte interacción de factores genéticos y ambientales, entre ellos la restricción calórica que ha sido reconocida como una estrategia en mamíferos con mejor evidencia y reproducibilidad para alargar la vida, entre las vías que se encuentran implicadas en el efecto de la restricción calórica se pueden dividir en cuatro principales que son: la vía de señalización de crecimiento similar a la insulina, vía de la sirtuina, vía de la proteína cinasa activada por la adenosina monofosfato y la vía de la

rapamicina (150–152). En esta vía los procesos en los que intervienen los genes estudiados fueron en la biogénesis mitocondrial, el metabolismo oxidativo, las miofibras tipo 1 y la desintoxicación de EROS. Por lo que en este estudio los pacientes que presentaban niveles bajos de capacidad antioxidante pudieran sufrir alteraciones en las vías anteriormente mencionadas donde participaban dichos genes, resultando en una menor pérdida de peso por la desregulación de procesos que conllevan la señalización de células adiposas, las relacionadas al equilibrio energético y el metabolismo oxidativo.

Por otro lado, de acuerdo con la plataforma STRING se identificó en este trabajo que las proteínas de los genes que presentaron variantes asociadas significativamente a %EPP y parámetros bioquímicos o CAT y parámetros bioquímicos (Tabla 14) pudieran estar generando una red de interacción proteína-proteína. Cuando se comparan las proteínas identificadas asociadas a los parámetros bioquímicos y el %EPP, por el número de interacciones en la red resalta TXNRD2. En un artículo se identificó que TXNRD2 junto con otros dos miembros de la red (IPCEF1 y TPO) podrían estar participando en el desarrollo de enfermedad renal crónica por medio del estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 2 (153). Para la interacción proteína-proteína para la CAT y los parámetros bioquímicos la proteína con mayor número de interacciones fue *TXN*. Se ha identificado que en individuos con un consumo bajo de vitamina E y portadores de una variante de riesgo en *TXN* presentan una mayor circunferencia de cintura sugiriendo un mecanismo nutrigenético con un gen relacionado al estrés oxidativo (154).

Al conjuntar las proteínas presentes en las dos redes anteriores se generó una tercera red. Las cinco proteínas que presentaron un mayor número de asociación con los parámetros estudiados fueron NXN, PXDNL, MSRA, PXDN y PPARGC1A. La posible implicación de las proteínas NXN y PXDNL ya fue discutida en párrafos anteriores. El gen *MSRA* codifica una proteína que lleva a cabo la reducción enzimática del sulfóxido de metionina a metionina. También interviene en la reparación de proteínas dañadas por la oxidación para restaurar su actividad biológica. En este gen se han reportado con asociaciones para obesidad de tipo central en adultos y obesidad en niños, para niveles plasmáticos de ácido úrico en pacientes con obesidad, sensibilidad a la insulina en modelos animales y con aumento del perímetro de

cintura y de la relación cintura-cadera en mujeres hispanas (155–160). El gen *PXDN* codifica una peroxidasa que contiene hemo y se secreta en la matriz extracelular; interviene en la formación de la matriz extracelular con una posible función en la respuesta fibrogénica fisiológica y patológica en el riñón fibrótico. En relación con el IMC en la obesidad, variantes en el gen *PXDN* ha sido relacionado con la obesidad de inicio temprano y se han implicado en la cardiomiopatía diabética (161–163).

Es importante resaltar que el gen *PPARGCIA* se identificó en varios apartados de este trabajo, la proteína que codifica es coactivadora transcripcional que regula genes implicados en el metabolismo energético, interactuando con PPAR-gamma, lo que permite la interacción de esta proteína con múltiples factores de transcripción. También se ha implicado esta proteína en el control de la presión arterial, la regulación de la homeostasis del colesterol celular y el desarrollo de la obesidad.

Las proteínas con mayor número de asociaciones cuentan con niveles de expresión genética detectable en tejido adiposo subcutáneo por lo que es factible que pudieran estar interactuando en una vía en común en este tejido aunque otros tejidos también sería relevante estudiarlos como aquellos pertenecientes al sistema digestivo. Identificar los tejidos en los que se expresan los genes anteriormente mencionados, como lo realizado en este estudio por medio del recurso GTEX, sirve como aproximación a proporcionar en un futuro nuevos estudios más específicos para medir su nivel de expresión.

X. CONCLUSIONES

En el presente estudio se mostró que la cirugía bariátrica conllevó a mejoras en el peso corporal con una reducción de hasta el 80% de exceso de peso a los 12 meses. Así mismo, se evidenciaron dos trayectorias de pérdida de peso con pacientes que perdían mayor peso contra pacientes que perdían una menor cantidad de peso corporal.

Los parámetros bioquímicos en los pacientes mostraron que la cirugía bariátrica ocasiona una mejora en el estado metabólico de los individuos con disminución de glucosa, perfil

lipídico (triglicéridos, colesterol total, LDL), hemoglobina glicosilada e incremento del HDL. Esta mejoría fue más marcada en los pacientes que tuvieron mayor pérdida de peso.

La capacidad antioxidante total en la población de estudio no presentó diferencias estadísticamente significativas, sin embargo el estado oxidante total y el índice de estrés oxidativo, ambos disminuyeron después de 6 meses de cirugía con respecto a lo encontrado un día antes de la cirugía.

Se identificaron 94 genes que se han asociado al sistema de defensa antioxidante, en estos genes se encontraron 3,417 variantes genéticas en la población de estudio.

Tomando en cuenta estas variantes se identificaron diversas asociaciones a pérdida de peso, parámetros bioquímicos y parámetros antioxidantes/oxidantes. Entre los genes que contaban con variantes genéticas que destacaron por estar asociadas a tres o más parámetros fueron *PPARGCIA*, *PXDN*, *MSRA*, *NXXN* y *PXDNL*. En ellas las primeras dos se encontraron que influyen en el motivo de reconocimiento a factores de transcripción en el tejido subcutáneo y en la formación de adipogénesis respectivamente. Así mismo se identificaron posibles vías como son la vía de señalización de adipocitocinas y la vía reguladora de la longevidad cuando se asociaban los genes con sus variantes al %EPP y la capacidad antioxidante. Para los análisis más profundos de la función de los genes con mayor número de variantes genéticas asociadas, en este estudio se reportaron los principales tejidos expresados en dichos genes, aportando recursos útiles para la medición más precisa de sus niveles de expresión para estudios futuros. Todos los resultados anteriormente mencionados pueden ayudar a la comprensión de la biología detrás de la variación interindividualidad de pérdida de peso asociados a parámetros antioxidantes/oxidantes de pacientes con obesidad mórbida con cirugía bariátrica en mujeres mexicanas, dichas variantes requieren de un mayor estudio para identificar mecanismos más específicos de acción en la pérdida de peso.

XI. RECOMENDACIONES

Dada la limitada información del papel en la obesidad de alguno de los genes aquí identificados, es recomendable realizar otros estudios funcionales, por ejemplo, se sabe que hacer un *knockout* de un gen ha sido de utilidad para estudiar su función y en el tratamiento de enfermedades humanas. En este estudio se encontró que uno de los genes con el mayor número de variantes asociadas a diversos parámetros tanto bioquímicos como a la pérdida de peso, es el gen *PXDNL* mismo que carece de un mecanismo reportado en la literatura relacionado con la obesidad por lo que sería de utilidad utilizar estudios funcionales para ayudar a comprender la función más detallada del gen diana en la fisiología y patología del organismo.

Así mismo, en este estudio si bien muestra un panorama general de cómo los pacientes con obesidad muestran mejoras tanto en el perfil lipídico y glucémico, parámetros antioxidantes/oxidantes y asociaciones de variantes con la pérdida de peso y el IMC, se recomienda agregar más técnicas para la medición de adiposidad como pueden ser: el índice de cintura-cadera (circunferencia de cintura y cadera), % grasa corporal, % grasa abdominal, ya que si bien el IMC es de utilidad cuenta con sesgos para evaluar el grado de adiposidad de los pacientes. Así mismo se recomienda agregar otras técnicas para la medición del estado antioxidante en plasma para poder enriquecer y comparar la cantidad de capacidad antioxidante que tengan los pacientes y tomar en cuenta las características de la dieta de los pacientes ya que se ha demostrado la utilidad de antioxidantes exógenos en el incremento de la capacidad antioxidante de los pacientes. En cuanto a los genes se recomienda actualizar la lista de genes dependiendo lo que se encuentre en la literatura al momento de hacer estudios futuros ya que pudieran encontrarse nuevos genes relacionados al sistema de defensa antioxidante.

XII. REFERENCIAS

1. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19.
2. Costa-Urrutia P, Flores-Buendía AM, Ascencio-Montiel I, Solares-Tlapechco J, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, et al. Antioxidant Enzymes Haplotypes and Polymorphisms Associated with Obesity in Mexican Children. *Antioxidants.* 2020;9(8):684.
3. de Toro-Martín J, Guénard F, Tchernof A, Pérusse L, Marceau S, Vohl MC. Polygenic risk score for predicting weight loss after bariatric surgery. *JCI Insight.* 2018;3(17):e122011.
4. World Health Organization. Global Health Observatory. Obesity and Overweight. 2020; Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet.* 2017;390(10113):2627-42.
6. Shamah Levy T, Cuevas Nasu L, Romero Martínez M, Gaona Pineda EB, Gómez Acosta LM, Mendoza Alvarado LR, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
7. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante 2019. Comunicación social [Internet]. 2020 [citado 8 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2019.pdf>
8. Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):746-7.
9. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, GaonaPineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnette J, Alpuche-Arana C, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública., 2021;
10. Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública México.* 2023;65:s238-47.
11. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Pública México.* 2020;62(6, Nov-Dic):682-92.
12. Nicolaidis S. Environment and obesity. *Metabolism.* 2019;100:153942.
13. Kánter Coronel I. Magnitud del sobrepeso y obesidad en México: Un cambio de estrategia para su erradicación. *Mirada Legislativa.* Vol. 197. Ciudad de México: Instituto Belisario Domínguez, Senado de la república; 2021. 18 p.
14. Popkin BM, Reardon T. Obesity and the food system transformation in Latin America: Obesity and food system transformation. *Obes Rev.* 2018;19(8):1028-64.
15. Marrón-Ponce J, Tolentino-Mayo L, Hernández-F M, Batis C. Trends in Ultra-Processed Food Purchases from 1984 to 2016 in Mexican Households. *Nutrients.* 2018;11(1):45.
16. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN

Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018;21(1):5-17.

17. INEGI. Resultados noviembre 2019 [Internet]. 2021 nov. (Módulo de Práctica Deportiva y Ejercicio Físico (MOPRADEF)). Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/moprade/>

18. World Health Organization, editor. Obesity: preventing and managing the global epidemic ; report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).

19. Secretaria de Salud. NOM-008SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4127/Salud/Salud.htm>

20. Lorenzo AD. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):681.

21. Suárez Carmona W, Sánchez Oliver A, González Jurado J. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017;44(3):226-33.

22. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22.

23. Esteve Ràfols M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100-12.

24. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(9):e12997.

25. Frigolet ME, Dong-Hoon K, Canizales-Quinteros S, Gutiérrez-Aguilar R. Obesidad, tejido adiposo y cirugía bariátrica. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2020;77(1):3276.

26. Goossens GH, Blaak EE. Adipose Tissue Dysfunction and Impaired Metabolic Health in Human Obesity: A Matter of Oxygen? *Front Endocrinol.* 2015;6.

27. Chouchani ET, Kajimura S. Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. *Nat Metab.* 2019;1(2):189-200.

28. Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction. *Cell Metab.* 2013;18(4):470-7.

29. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66.

30. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-25.

31. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):93-100.

32. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int J Adolesc Med Health.* 2021;33(6):339-45.

33. Paredes C, Hsu RC, Tong A, Johnson JR. Obesity and Pregnancy. *NeoReviews.* 2021;22(2):e78-87.

34. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019;92:108-20.

35. Basile G, Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed Atenei Parm.* 2022;93(4):e2022278.

36. Kashfi K, Rosen CL, Aslan M. Obesity, Type-2 Diabetes and Cancer: Mechanistic Insights. *Crit Rev Oncog*. 2019;24(3):285-305.
37. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7.
38. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71-81.
39. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97.
40. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-35.
41. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4270-6.
42. de Leeuw AJM, Oude Luttikhuis MAM, Wellen AC, Müller C, Calkhoven CF. Obesity and its impact on COVID-19. *J Mol Med*. 2021;99(7):899-915.
43. De Castillo Ruíz V, Uranga Hernández RD, Zafra de la Rosa G. *Genética clínica*. 2da ed. Manual Moderno; 2019.
44. O'Rahilly S, Farooqi IS. Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *Int J Obes*. 2008;32(S7):S55-61.
45. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for Hormonal, Monogenic, and Syndromic Disorders in Obese Infants and Children. *Pediatr Ann*. 2014;43(9).
46. Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev*. 2017;28(2):379-405.
47. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica*. 2017;(8 Suppl).
48. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.
49. Vu L, Switzer NJ, De Gara C, Karmali S. Surgical interventions for obesity and metabolic disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(2):239-46.
50. Horwitz K, Pérez L, Arroyo. *Nutriología médica*. 4ta ed. Panamericana; 2015.
51. Sukkar SG, Muscaritoli M. A Clinical Perspective of Low Carbohydrate Ketogenic Diets: A Narrative Review. *Front Nutr*. 2021;8.
52. Konstantinidi M, Koutelidakis AE. Functional Foods and Bioactive Compounds: A Review of Its Possible Role on Weight Management and Obesity's Metabolic Consequences. *Medicines*. 2019;6(3):94.
53. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
54. Leyva-Jiménez FJ, Ruiz-Malagón AJ, Molina-Tijeras JA, Diez-Echave P, Vezza T, Hidalgo-García L, et al. Comparative Study of the Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Leaf Extracts from Four Different *Morus alba* Genotypes in High Fat Diet-Induced Obesity in Mice. *Antioxidants*. 2020;9(8):733.
55. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005;45(4):287-306.
56. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem*. 2014;25(1):1-18.
57. Ammori BJ, Skarulis MC, Soran H, Syed AA, Eledrisi M, Malik RA. Medical and surgical management of obesity and diabetes: what's new? *Diabet Med*. 2020;37(2):203-10.
58. Narayanaswami V, Dvoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther*. 2017;170:116-47.

59. de Toro-Martín J, Guénard F, Tchernof A, Pérusse L, Marceau S, Vohl MC. Polygenic risk score for predicting weight loss after bariatric surgery. *JCI Insight*. 2018;3(17):e122011.
60. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-34.
61. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, Dixon J, Liem R, Ottosson J, et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obes Surg*. 2019;29(3):782-95.
62. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Ramos A, Shikora S, Kow L. Bariatric Surgery Survey 2018: Similarities and Disparities Among the 5 IFSO Chapters. *Obes Surg*. 2021;31(5):1937-48.
63. Width M, Reinhard T. Guía básica de bolsillo para el profesional de la Nutrición Clínica. 2da ed. Walters Kluwer; 2017.
64. Kassir R, Debs T, Blanc P, Gugenheim J, Ben Amor I, Boutet C, et al. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management. *Int J Surg*. 2016;27:77-81.
65. Carlsson ER, Fenger M, Henriksen T, Kjaer LK, Worm D, Hansen DL, et al. Reduction of oxidative stress on DNA and RNA in obese patients after Roux-en-Y gastric bypass surgery—An observational cohort study of changes in urinary markers. Böttcher Y, editor. *PLOS ONE*. 2020;15(12):e0243918.
66. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;Volume 13:757-72.
67. Chandrasekaran A, Idelchik M del PS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol*. 2017;11:91-102.
68. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):11-26.
69. Salisbury D, Bronas U. Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Impact on Endothelial Dysfunction. *Nurs Res*. 2015;64(1):53-66.
70. Adams L, Franco MC, Estevez AG. Reactive nitrogen species in cellular signaling. *Exp Biol Med*. 2015;240(6):711-7.
71. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55-74.
72. Nomenclature and general classification of antioxidant activity/capacity assays. 2018;1,2.
73. Bartosz G. Total antioxidant capacity. En: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier. 2003;219-92.
74. Amirkhizi F, Siassi F, Djalali M, Foroushani AR. Evaluation of oxidative stress and total antioxidant capacity in women with general and abdominal adiposity. *Obes Res Clin Pract*. 2010;4(3):e209-16.
75. Katsareli EA, Amerikanou C, Rouskas K, Dimopoulos A, Diamantis T, Alexandrou A, et al. A Genetic Risk Score for the Estimation of Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2020;30(4):1482-90.
76. Zapata-Bravo E, Pacheco-Orozco RA, Payán-Gómez C, López-Rippe J. Abordaje nutricional de la obesidad: ¿dónde estamos? *Rev Nutr Clínica Metab*. 2021;4(1):25-34.
77. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):223.

78. Anaya-Morua W, Villafan-Bernal JR, Ramírez-Moreno E, García-Ortiz H, Martínez-Portilla RJ, Contreras-Cubas C, et al. Total Antioxidant Capacity in Obese and Non-Obese Subjects and Its Association with Anthro-Metabolic Markers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants*. 2023;12(8):1512.
79. Zheng J, Zheng S, Feng Q, Zhang Q, Xiao X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep*. 2017;37(3):BSR20170286.
80. Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, Akbari M, Dadgostar E, Dabbaghmanesh MH, et al. The effects of resveratrol intake on weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(3):375-90.
81. Rupérez A, Gil A, Aguilera C. Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2014;15(2):3118-44.
82. Da Costa LA, Badawi A, El-Sohemy A. Nutrigenetics and Modulation of Oxidative Stress. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(Suppl. 3):27-36.
83. Zec MM, Krga I, Stojković L, Živković M, Pokimica B, Stanković A, et al. Is There a FADS2-Modulated Link between Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Plasma Phospholipids and Polyphenol Intake in Adult Subjects Who Are Overweight? *Nutrients*. 2021;13(2):296.
84. Milenkovic D, Morand C, Cassidy A, Konic-Ristic A, Tomás-Barberán F, Ordovas JM, et al. Interindividual Variability in Biomarkers of Cardiometabolic Health after Consumption of Major Plant-Food Bioactive Compounds and the Determinants Involved. *Adv Nutr*. 2017;8(4):558-70.
85. Choromańska B, Myśliwiec P, Łuba M, Wojskiewicz P, Myśliwiec H, Choromańska K, et al. Impact of Weight Loss on the Total Antioxidant/Oxidant Potential in Patients with Morbid Obesity—A Longitudinal Study. *Antioxidants*. 2020;9(5):376.
86. Balejko E, Balejko J. Use of a Highly Antioxidant Diet in the Regulation of Adipose Tissue Secretion in Patients after the BIB Procedure. *Foods*. 2021;10(5):1108.
87. Duncan L, Shen H, Gelaye B, Meijsen J, Ressler K, Feldman M, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun*. 2019;10(1):3328.
88. Bray GA, Bouchard C, Church TS, Cefalu WT, Greenway FL, Gupta AK, et al. Is it Time to Change the Way We Report and Discuss Weight Loss? *Obesity*. 2009;17(4):619-21.
89. Maciejczyk M, Żebrowska E, Zalewska A, Chabowski A. Redox Balance, Antioxidant Defense, and Oxidative Damage in the Hypothalamus and Cerebral Cortex of Rats with High Fat Diet-Induced Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-11.
90. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
91. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37(4):277-85.
92. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primer*. 2021;1(1):59.
93. Gene Set Enrichment Analysis [Internet]. 2022 [citado 14 de abril de 2022]; Disponible en: <http://amigo.geneontology.org/amigo/term/GO:0016209>
94. Borrell LN, Elhawary JR, Fuentes-Afflick E, Witonsky J, Bhakta N, Wu AHB, et al. Race and Genetic Ancestry in Medicine — A Time for Reckoning with Racism. Malina D, editor. *N Engl J Med*. 2021;384(5):474-80.
95. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large

- gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc.* enero de 2009;4(1):44-57.
96. Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, Forslund K, Heller D, Huerta-Cepas J, et al. STRING v10: protein–protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(D1):D447-52.
 97. Seal RL, Braschi B, Gray K, Jones TEM, Tweedie S, Haim-Vilmovsky L, et al. Genenames.org: the HGNC resources in 2023. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D1003-9.
 98. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018;153(5):427.
 99. Argyropoulos G. Bariatric Surgery: Prevalence, Predictors, and Mechanisms of Diabetes Remission. *Curr Diab Rep.* 2015;15(4):15.
 100. Liu D feng, Ma Z ye, Zhang C shun, Lin Q, Li M wen, Su K zhen, et al. The effects of bariatric surgery on dyslipidemia and insulin resistance in overweight patients with or without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(9):1655-72.
 101. Ceperuelo-Mallafre V, Llauredó G, Keiran N, Benaiges E, Astiarraga B, Martínez L, et al. Preoperative Circulating Succinate Levels as a Biomarker for Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Diabetes Care.* 2019;42(10):1956-65.
 102. Nicoletti CF, de Oliveira BAP, de Pinhel MAS, Donati B, Marchini JS, Salgado Junior W, et al. Influence of Excess Weight Loss and Weight Regain on Biochemical Indicators During a 4-Year Follow-up After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2015;25(2):279-84.
 103. Piché ME, Tardif I, Auclair A, Poirier P. Effects of bariatric surgery on lipid-lipoprotein profile. *Metabolism.* 2021;115:154441.
 104. Heffron SP, Lin BX, Parikh M, Scolaro B, Adelman SJ, Collins HL, et al. Changes in High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity After Bariatric Surgery Are Procedure Dependent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(1):245-54.
 105. Yao Z, Wang Y. Apolipoprotein C-III and hepatic triglyceride-rich lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(3):206-12.
 106. Bettini S, Belligoli A, Fabris R, Busetto L. Diet approach before and after bariatric surgery. *Rev Endocr Metab Disord.* septiembre de 2020;21(3):297-306.
 107. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem.* diciembre de 2012;68(4):701-11.
 108. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T. Oxidative stress and metabolic syndrome in obese adults with and without controlled diet restriction. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(3):152-7.
 109. Eren E, Abuhandan M, Solmaz A, Taşkın A. Serum Paraoxonase/Arylesterase Activity and Oxidative Stress Status in Children with Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;163-8.
 110. Li J, Feuers RJ, Desai VG, Lewis SM, Duffy PH, Mayhugh MA, et al. Surgical Caloric Restriction Ameliorates Mitochondrial Electron Transport Dysfunction in Obese Females. *Obes Surg.* 2007;17(6):800-8.
 111. João Cabrera E, Valezi AC, Delfino VDA, Lavado EL, Barbosa DS. Reduction in Plasma Levels of Inflammatory and Oxidative Stress Indicators After Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2010;20(1):42-9.
 112. Melissas J, Malliaraki N, Papadakis J, Taflampas P, Kampa M, Castanas E. Plasma Antioxidant Capacity in Morbidly Obese Patients Before and After Weight Loss. *Obes Surg.*

2006;16(3):314-20.

113. Choromańska B, Myśliwiec P, Razak Hady H, Dadan J, Myśliwiec H, Chabowski A, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Ceramide Accumulation in Visceral Adipose Tissue of Women with Morbid Obesity. *Obesity*. 2019;oby.22405.

114. Molnár D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes*. 2004;28(10):1197-202.

115. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(8):590-7.

116. Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk SA, Yahia Berrouiguet A, Tessier C, et al. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(10):792-9.

117. Choromańska B, Myśliwiec P, Łuba M, Wojskowicz P, Dadan J, Myśliwiec H, et al. A Longitudinal Study of the Antioxidant Barrier and Oxidative Stress in Morbidly Obese Patients after Bariatric Surgery. Does the Metabolic Syndrome Affect the Redox Homeostasis of Obese People? *J Clin Med*. 2020;9(4):976.

118. Dikalova AE, Itani HA, Nazarewicz RR, McMaster WG, Flynn CR, Uzhachenko R, et al. Sirt3 Impairment and SOD2 Hyperacetylation in Vascular Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res*. 2017;121(5):564-74.

119. Cai G, Zhang X, Weng W, Shi G, Xue S, Zhang B. Associations between PPARG polymorphisms and the risk of essential hypertension. Devaney J, editor. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0181644.

120. Nowak T, Niemiec P, Zak I. [The p22phox protein and the CYBA gene. Their function and associations with atherosclerosis-related diseases]. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2013;66(1):10-7.

121. Qu J, Ko CW, Tso P, Bhargava A. Apolipoprotein A-IV: A Multifunctional Protein Involved in Protection against Atherosclerosis and Diabetes. *Cells*. 2019;8(4):319.

122. Li Y, Xu X, Wang X, Zhang C, Hu A, Li Y. MGST1 Expression Is Associated with Poor Prognosis, Enhancing the Wnt/ β -Catenin Pathway via Regulating AKT and Inhibiting Ferroptosis in Gastric Cancer. *ACS Omega*. 2023;8(26):23683-94.

123. Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell*. 2018;34(1):21-43.

124. Li K, Feng T, Liu L, Liu H, Huang K, Zhou J. Hepatic Proteomic Analysis of Selenoprotein T Knockout Mice by TMT: Implications for the Role of Selenoprotein T in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8515.

125. Ashour N, Angulo JC, Andrés G, Alelú R, González-Corpas A, Toledo MV, et al. A DNA hypermethylation profile reveals new potential biomarkers for prostate cancer diagnosis and prognosis: DNA Methylation and Prognosis in Prostate Cancer. *The Prostate*. 2014;74(12):1171-82.

126. Zhang W, Shi Y, Niu S, Li L, Lin L, Gao X, et al. Integrated computer analysis and a self-built Chinese cohort study identified GSTM2 as one survival-relevant gene in human colon cancer potentially regulating immune microenvironment. *Front Oncol*. 2022;12:881906.

127. Gong L, Wang Z, Wang Z, Zhang Z. Sestrin2 as a Potential Target for Regulating Metabolic-Related Diseases. *Front Endocrinol*. 2021;12:751020.

128. Doğan A, Demirci S, Kıratlı B, Şahin F. Cytoglobin: a potential marker for adipogenic differentiation in preadipocytes in vitro. *Cytotechnology*. 2017;69(1):157-65.
129. Lacoste MG, Ponce IT, Golini RL, Delgado SM, Anzulovich AC. Aging modifies daily variation of antioxidant enzymes and oxidative status in the hippocampus. *Exp Gerontol*. 2017;88:42-50.
130. Wang S, Wang X, Wang Y, Leng Q, Sun Y, Hoffman RM, et al. The Anti-oxidant Monoterpene *p*-Cymene Reduced the Occurrence of Colorectal Cancer in a Hyperlipidemia Rat Model by Reducing Oxidative Stress and Expression of Inflammatory Cytokines. *Anticancer Res*. 2021;41(3):1213-8.
131. Oropeza D, Jouvét N, Bouyakdan K, Perron G, Ringuette LJ, Philipson LH, et al. PGC-1 coactivators in β -cells regulate lipid metabolism and are essential for insulin secretion coupled to fatty acids. *Mol Metab*. 2015;4(11):811-22.
132. Finck BN. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):615-22.
133. Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator 1 Coactivators, Energy Homeostasis, and Metabolism. *Endocr Rev*. 2006;27(7):728-35.
134. Vega RB, Huss JM, Kelly DP. The Coactivator PGC-1 Cooperates with Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α in Transcriptional Control of Nuclear Genes Encoding Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Enzymes. *Mol Cell Biol*. 2000;20(5):1868-76.
135. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005;1(6):361-70.
136. Castro GV, Latorre AFS, Korndorfer FP, de Carlos Back LK, Lofgren SE. The Impact of Variants in Four Genes: MC4R, FTO, PPARG and PPARGC1A in Overweight and Obesity in a Large Sample of the Brazilian Population. *Biochem Genet*. 2021;59(6):1666-79.
137. Park S, Kim BC, Kang S. Interaction effect of PGC-1 α rs10517030 variants and energy intake in the risk of type 2 diabetes in middle-aged adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(12):1442-8.
138. Dong S, Zhao N, Spragins E, Kagda MS, Li M, Assis P, et al. Annotating and prioritizing human non-coding variants with RegulomeDB [Internet]. *Bioinformatics*; 2022 oct [citado 17 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.10.18.512627>
139. Baranski TJ, Kraja AT, Fink JL, Feitosa M, Lenzini PA, Borecki IB, et al. A high throughput, functional screen of human Body Mass Index GWAS loci using tissue-specific RNAi *Drosophila melanogaster* crosses. Bosco G, editor. *PLOS Genet*. 2018;14(4):e1007222.
140. Valle I, Alvarezbarrientos A, Arza E, Lamas S, Monsalve M. PGC-1 α regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2005;66(3):562-73.
141. Chen S, Francioli LC, Goodrich JK, Collins RL, Kanai M, Wang Q, et al. A genome-wide mutational constraint map quantified from variation in 76,156 human genomes [Internet]. *Genetics*; 2022 mar [citado 4 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.03.20.485034>
142. Idelfonso-García OG, Alarcón-Sánchez BR, Vásquez-Garzón VR, Baltiérrez-Hoyos R, Villa-Treviño S, Muriel P, et al. Is Nucleoredoxin a Master Regulator of Cellular Redox Homeostasis? Its Implication in Different Pathologies. *Antioxidants*. 2022;11(4):670.

143. Bahn YJ, Lee KP, Lee SM, Choi JY, Seo YS, Kwon KS. Nucleoredoxin promotes adipogenic differentiation through regulation of Wnt/ β -catenin signaling. *J Lipid Res.* 2015;56(2):294-303.
144. de Sá PM, Richard AJ, Hang H, Stephens JM. Transcriptional Regulation of Adipogenesis. En: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology.* 1.^a ed. Wiley; 2017;635-74.
145. Harp JB. New insights into inhibitors of adipogenesis: *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(3):303-7.
146. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med.* 2011;32(4-6):234-46.
147. Li WD, Jiao H, Wang K, Zhang CK, Glessner JT, Grant SFA, et al. A genome wide association study of plasma uric acid levels in obese cases and never-overweight controls: Uric Acid-Related Genes in Obese Individuals. *Obesity.* 2013;21(9):E490-4.
148. Péterfi Z, Tóth ZE, Kovács HA, Lázár E, Sum A, Donkó Á, et al. Peroxidasin-like protein: a novel peroxidase homologue in the human heart. *Cardiovasc Res.* 2014;101(3):393-9.
149. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci.* 2021;135(6):731-52.
150. Mazucanti C, Cabral-Costa J, Vasconcelos A, Andreotti D, Scavone C, Kawamoto E. Longevity Pathways (mTOR, SIRT, Insulin/IGF-1) as Key Modulatory Targets on Aging and Neurodegeneration. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(21):2116-38.
151. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018;64(2):127-34.
152. van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis.* 2010;1(2):147-57.
153. Roumeliotis A, Roumeliotis S, Tsetsos F, Georgitsi M, Georgianos PI, Stamou A, et al. Oxidative Stress Genes in Diabetes Mellitus Type 2: Association with Diabetic Kidney Disease. Azzini E, editor. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:1-10.
154. Mansego ML, De Marco G, Ivorra C, Lopez-Izquierdo R, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study. *J Transl Med.* 2015;13(1):286.
155. Bille DS, Banasik K, Justesen JM, Sandholt CH, Sandbæk A, Lauritzen T, et al. Implications of Central Obesity-Related Variants in LYPLAL1, NRXN3, MSRA, and TFAP2B on Quantitative Metabolic Traits in Adult Danes. Mailund T, editor. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e20640.
156. Albuquerque D, Nóbrega C, Rodríguez-López R, Manco L. Association study of common polymorphisms in MSRA, TFAP2B, MC4R, NRXN3, PPARGC1A, TMEM18, SEC16B, HOXB5 and OLFM4 genes with obesity-related traits among Portuguese children. *J Hum Genet.* 2014;59(6):307-13.
157. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, et al. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2010;55(11):738-42.
158. Ma Z, Wang Y, Xu C, Ai F, Huang L, Wang J, et al. Obesity-Related Genetic Variants and Hyperuricemia Risk in Chinese Men. *Front Endocrinol.* 2019;10:230.
159. Hunnicut J, Liu Y, Richardson A, Salmon AB. MsrA Overexpression Targeted to the Mitochondria, but Not Cytosol, Preserves Insulin Sensitivity in Diet-Induced Obese Mice. Stadler K, editor. *PLOS ONE.* 2015;10(10):e0139844.

160. Graff M, Ngwa JS, Workalemahu T, Homuth G, Schipf S, Teumer A, et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet.* 2013;22(17):3597-607.
161. Bonaglia M, Giorda R, Zanini S. A new patient with a terminal de novo 2p25.3 deletion of 1.9 Mb associated with early-onset of obesity, intellectual disabilities and hyperkinetic disorder. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):53.
162. Doco-Fenzy M, Leroy C, Schneider A, Petit F, Delrue MA, Andrieux J, et al. Early-onset obesity and paternal 2pter deletion encompassing the ACP1, TMEM18, and MYT1L genes. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(4):471-9.
163. Li C, Liu Z, Xu Q, Peng H, Cao J, Zhou H, et al. PXDN reduces autophagic flux in insulin-resistant cardiomyocytes via modulating FoxO1. *Cell Death Dis.* 2021;12(5):418.
164. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinforma [Internet].* junio de 2016 [citado 14 de agosto de 2023];54(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpbi.5>

XIII. ANEXOS

13.1 Función de los genes del sistema de defensa antioxidante

Tabla 7. Genes asociadas al sistema de defensa antioxidante

SÍMBOLO DEL GEN	NOMBRE DEL GEN	FUNCIÓN
<i>ALB</i>	Albúmina	Regulación de la presión osmótica coloidal de la sangre. Es el principal transportador de zinc en el plasma y suele retener cerca del 80% de todo el zinc plasmático. Pertenece a la familia ALB/AFP/VDB
<i>ALOX5AP</i>	Proteína Activadora de la 5-Lipoxigenasa del Araquidonato	Necesaria para la biosíntesis de leucotrienos por ALOX5 (5-lipoxigenasa). Ancla ALOX5 a la membrana. Se une al ácido araquidónico y podría desempeñar un papel esencial en la transferencia de ácido araquidónico a ALOX5. Se une al MK-886, un compuesto que bloquea la biosíntesis de leucotrienos; Pertenece a la familia MAPEG
<i>APOA4</i>	Apolipoproteína A-IV	Puede desempeñar un papel en la secreción y el catabolismo de los quilomicrones y las VLDL. Necesaria para la activación eficaz de la lipoproteína lipasa por la ApoC-II; potente activador de la LCAT. ApoA-IV es un componente principal de las HDL y los quilomicrones; pertenece a la familia de las apolipoproteínas A1/A4/E
<i>APOE</i>	Apolipoproteína E	Interviene en la unión, internalización y catabolismo de las partículas lipoproteicas. Puede servir de ligando para el receptor LDL (apo B/E) y para el receptor específico apo-E (resto de quilomicrones) de los tejidos hepáticos; Apolipoproteínas
<i>APOM</i>	Apolipoproteína M	Probablemente participa en el transporte de lípidos. Puede unir esfingosina-1-fosfato, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico, retinol, ácido todo-trans-retinoico y ácido 9-cis-retinoico; Apolipoproteínas
<i>CAT</i>	Catalasa	Se produce en casi todos los organismos de respiración aeróbica y sirve para proteger a las células de los efectos tóxicos del peróxido de hidrógeno. Favorece el crecimiento de las células, incluidas las células T, las células B, las células de leucemia mieloide, las células de melanoma, las células de mastocitoma y las células de fibroblastos normales y transformados; Pertenece a la familia de las catalasas.

<i>CCS</i>	Chaperona de cobre para la superóxido dismutasa	Aporta cobre al superóxido dismutasa cobre-zinc (SOD1)
<i>CLIC2</i>	Canal intracelular de cloruro 2	Puede insertarse en membranas y formar canales de iones cloruro. La actividad del canal depende del pH. La inserción en la membrana parece estar regulada por el redox y sólo puede producirse en condiciones oxidantes. Modula la actividad de RYR2 e inhibe la entrada de calcio
<i>CYGB</i>	Citoglobina	Puede tener una función protectora en condiciones de estrés oxidativo. Puede estar implicada en el almacenamiento o la transferencia de oxígeno intracelular
<i>DUOX1</i>	Oxidasa dual 1	Genera peróxido de hidrógeno, necesario para la actividad de la peroxidasa tiroidea/TPO y la lactoperoxidasa/LPO. Interviene en la síntesis de hormonas tiroideas y en la defensa antimicrobiana mediada por la lactoperoxidasa en la superficie de la mucosa. Puede tener su propia actividad peroxidasa a través de su dominio N-terminal similar a la peroxidasa; dominio EF-hand que contiene
<i>DUOX2</i>	Oxidasa dual 2	Puede actuar como regulador redox implicado en el plegamiento de las proteínas DUOX. La interacción con DUOX1 y DUOX2 sugiere que pertenece a un complejo multiproteico que constituye el sistema generador de H ₂ O ₂ tiroideo. Sin embargo, no es suficiente para ayudar a DUOX1 y DUOX2 en la generación de H(2)O(2).
<i>EPX</i>	Peroxidasa eosinofílica	Interviene en la nitración por tirosina de proteínas de gránulos secundarios en eosinófilos maduros en reposo. Muestra una actividad inhibitoria significativa frente a Mycobacterium tuberculosis H37Rv al inducir la fragmentación y lisis bacterianas; Pertenece a la familia de las peroxidases. Subfamilia XPO
<i>FABP1</i>	Proteína de unión a ácidos grasos 1	Interviene en la captación de colesterol mediada por lipoproteínas en los hepatocitos. Se une al colesterol. Une ácidos grasos libres y sus derivados de la coenzima A, bilirrubina y algunas otras moléculas pequeñas en el citoplasma. Puede estar implicada en el transporte intracelular de lípidos (Por similitud); Pertenece a la superfamilia de la calicina. Familia de proteínas de unión a ácidos grasos (FABP)
<i>GLRX</i>	Glutaredoxina	Tiene una actividad glutatión-disulfuro oxidorreductasa en presencia de NADPH y glutatión reductasa. Reduce disulfuros de bajo peso molecular y proteínas
<i>GPX1</i>	Glutatión peroxidasa 1	Protege la hemoglobina de los eritrocitos de la degradación oxidativa; Pertenece a la familia de las glutatión peroxidases
<i>GPX2</i>	Glutatión peroxidasa 2	Podría desempeñar un papel importante en la protección de los mamíferos contra la toxicidad de los hidroperóxidos orgánicos ingeridos. El hidroperóxido de terc-butilo, el hidroperóxido de cumeno y el hidroperóxido de ácido linoleico, pero no el hidroperóxido de fosfatidocolina, pueden actuar como aceptores; Selenoproteínas
<i>GPX3</i>	Glutatión peroxidasa 3	Protege las células y enzimas del daño oxidativo, catalizando la reducción del peróxido de hidrógeno, peróxidos lipídicos e hidroperóxidos orgánicos, por el glutatión; Selenoproteínas
<i>GPX4</i>	Glutatión peroxidasa 4	Protege las células contra la peroxidación lipídica de membrana y la muerte celular. Necesaria para el desarrollo normal del esperma y la fertilidad masculina. Podría desempeñar un papel importante en la protección de los mamíferos frente a la toxicidad de los hidroperóxidos lipídicos ingeridos. Esencial para el desarrollo embrionario. Protege de la radiación y del daño oxidativo. Esencial para la maduración y la supervivencia de las células fotorreceptoras. Desempeña un papel en la respuesta primaria de las células T a las infecciones víricas y parasitarias protegiendo a las células T de la ferroptosis

<i>GPX5</i>	Glutación peroxidasa 5	Protege las células y enzimas del daño oxidativo, catalizando la reducción del peróxido de hidrógeno, peróxidos lipídicos e hidroperóxido orgánico, por el glutatión. Puede constituir un sistema protector similar a la glutatión peroxidasa contra los daños causados por el peróxido en los lípidos de la membrana espermática
<i>GPX6</i>	Glutación peroxidasa 6	Selenoproteína
<i>GPX7</i>	Glutación peroxidasa 7	Protege los epitelios esofágicos del estrés oxidativo inducido por el peróxido de hidrógeno. Suprime las especies reactivas de oxígeno inducidas por ácidos biliares y protege contra el daño oxidativo del ADN y las roturas de doble cadena; Pertenece a la familia de las glutatión peroxidases.
<i>GPX8</i>	Glutación peroxidasa 8	Pertenece a la familia de las glutatión peroxidases
<i>GSR</i>	Glutación-disulfuro reductasa	Mantiene altos niveles de glutatión reducido en el citosol
<i>GSTA1</i>	Glutación S-transferasa alfa 1	Conjugación de glutatión reducido a un amplio número de electrófilos hidrofóbicos exógenos y endógenos; Pertenece a la superfamilia GST. Familia alfa
<i>GSTK1</i>	Glutación S-transferasa kappa 1	Glutatión S-transferasas solubles
<i>GSTM1</i>	Glutación S-transferasa Mu 1	Conjugación de glutatión reducido a un amplio número de electrófilos hidrofóbicos exógenos y endógenos; Glutatión S-transferasas solubles
<i>GSTM2</i>	Glutación S-transferasa Mu 3	Conjugación de glutatión reducido a un amplio número de electrófilos hidrofóbicos exógenos y endógenos; Pertenece a la superfamilia GST. Familia Mu
<i>GSTO1</i>	Glutación S-transferasa omega 1	Presenta actividades de tiol transferasa dependiente de glutatión y deshidroascorbato reductasa. Tiene actividad S-(fenacil)glutatión reductasa. También tiene actividad glutatión S-transferasa. Participa en la biotransformación del arsénico inorgánico y reduce el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsónico; glutatión S-transferasas solubles.
<i>GSTO2</i>	Glutación S-transferasa omega 2	Presenta actividad tiol transferasa dependiente del glutatión. Tiene una elevada actividad deshidroascorbato reductasa y puede contribuir al reciclaje del ácido ascórbico. Participa en la biotransformación del arsénico inorgánico y reduce el ácido monometilarsónico (MMA); Pertenece a la superfamilia GST. Familia omega
<i>GSTP1</i>	Glutación S-transferasa Pi 1	Conjugación de glutatión reducido a un amplio número de electrófilos hidrofóbicos exógenos y endógenos. Regula negativamente la actividad CDK5 a través de la translocación p25/p35 para prevenir la neurodegeneración; Glutatión S-transferasas solubles.
<i>GSTT1</i>	Glutación S-transferasa theta 1	La proteína codificada por este gen, la glutatión S-transferasa (GST) theta 1 (GSTT1), es miembro de una superfamilia de proteínas que catalizan la conjugación del glutatión reducido con diversos compuestos electrofílicos e hidrofóbicos. Las GST humanas pueden dividirse en cinco clases principales: alfa, mu, pi, theta y zeta. La clase theta incluye GSTT1, GSTT2 y GSTT2B. GSTT1 y GSTT2/GSTT2B comparten un 55% de identidad en la secuencia de aminoácidos y pueden desempeñar un papel en la carcinogénesis humana.
<i>GSTZ1</i>	Glutación S-transferasa zeta 1	Enzima bifuncional que presenta una actividad mínima de conjugación del glutatión con el ácido etacrínico y el 7-cloro-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol y una actividad de maleilacetoacetato isomerasa. También tiene una baja actividad glutatión peroxidasa con los hidroperóxidos de T-butilo y cumeno. Es capaz de catalizar la oxigenación dependiente de glutatión del ácido dicloroacético a ácido glioxílico; S-transferasas de glutatión solubles.

<i>HBA1</i>	Subunidad alfa 1 de la hemoglobina	Interviene en el transporte de oxígeno del pulmón a los distintos tejidos periféricos; Pertenece a la familia de las globinas
<i>HBA2</i>	Subunidad alfa 2 de la hemoglobina	Participa en el transporte de oxígeno del pulmón a los distintos tejidos periféricos; Subunidades de la hemoglobina
<i>HBB</i>	Subunidad beta de la hemoglobina	Interviene en el transporte de oxígeno del pulmón a los distintos tejidos periféricos; Pertenece a la familia de las globinas
<i>HBD</i>	Subunidad Delta de la Hemoglobina	Interviene en el transporte de oxígeno del pulmón a los distintos tejidos periféricos; Pertenece a la familia de las globinas.
<i>HBE1</i>	Subunidad épsilon 1 de la hemoglobina	La cadena épsilon es una cadena de tipo beta de la hemoglobina embrionaria de los primeros mamíferos; Pertenece a la familia de las globinas
<i>HBG1</i>	Subunidad gamma 1 de la hemoglobina	Los genes de la globina gamma (<i>HBG1</i> y <i>HBG2</i>) se expresan normalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea del feto. Dos cadenas gamma junto con dos cadenas alfa constituyen la hemoglobina fetal (HbF), que normalmente es sustituida por la hemoglobina adulta (HbA) al nacer.
<i>HBG2</i>	Subunidad gamma 2 de la hemoglobina	Las cadenas gamma forman la hemoglobina fetal F, en combinación con las cadenas alfa; Pertenece a la familia de las globinas
<i>HBM</i>	Subunidad Mu de la hemoglobina	Pertenece a la familia de las globinas
<i>HBQ1</i>	Subunidad de hemoglobina Theta 1	El ARNm de la beta-globina se encuentra en el tejido eritroide fetal humano, pero no en el tejido eritroide adulto ni en otros tejidos no eritroides. El gen theta-1 puede expresarse muy pronto en la vida embrionaria, quizás antes de las 5 semanas. Theta-1 es un miembro del grupo de genes de alfa-globina humana que incluye cinco genes funcionales y dos pseudogenes.
<i>HBZ</i>	Subunidad Zeta de la hemoglobina	La cadena zeta es una cadena de tipo alfa de la hemoglobina embrionaria de los mamíferos.
<i>HP</i>	Haptoglobina	Como resultado de la hemólisis, la hemoglobina se acumula en el riñón y se secreta en la orina. La haptoglobina captura la hemoglobina plasmática libre y se combina con ella para permitir el reciclaje hepático del hierro hemo y prevenir el daño renal. La haptoglobina también actúa como antimicrobiano, antioxidante, tiene actividad antibacteriana y desempeña un papel en la modulación de muchos aspectos de la respuesta de fase aguda. Los complejos de hemoglobina/haptoglobina son eliminados rápidamente por el receptor carroñero CD163 de los macrófagos, expresado en la superficie de las células Kupfer del hígado
<i>IPCEF1</i>	Proteína de interacción de los factores de intercambio de citohesina 1	Potencia la promoción del intercambio de guanina-nucleótidos por PSCD2 en ARF6 de forma dependiente de la concentración; contiene dominio de homología de Pleckstrin
<i>LPO</i>	Lactoperoxidasa	Agente antimicrobiano que utiliza peróxido de hidrógeno y tiocianato (SCN) para generar la sustancia antimicrobiana ácido hipotiocianico (HOSCN) (Por similitud). Puede contribuir a la defensa del huésped de las vías respiratorias contra la infección
<i>LTC4S</i>	Leucotrieno C4 sintasa	Cataliza la conjugación de leucotrieno A4 con glutatión reducido para formar leucotrieno C4
<i>MGST1</i>	Glutatión S-transferasa microsomal 1	Conjugación de glutatión reducido a un amplio número de electrófilos hidrofóbicos exógenos y endógenos. Tiene una amplia especificidad de sustrato; Glutatión S-transferasas microsomales
<i>MGST2</i>	Glutatión S-transferasa microsomal 2	Puede catalizar la producción de LTC4 a partir de LTA4 y glutatión reducido. Puede catalizar la conjugación de 1-cloro-2,4-dinitrobenceno con glutatión reducido; Glutatión S-transferasas microsomales

<i>MGST3</i>	Glutación S-transferasa microsomal 3	Funciona como glutación peroxidasa; Glutación S-transferasas microsomales
<i>MPO</i>	Mieloperoxidasa	Parte del sistema de defensa del huésped de los leucocitos polimorfonucleares. Es responsable de la actividad microbicida contra una amplia gama de organismos. En los PMN estimulados, la MPO cataliza la producción de ácidos hipohalosos, principalmente ácido hipocloroso en situaciones fisiológicas, y otros intermediarios tóxicos que potencian enormemente la actividad microbicida de los PMN; Pertenece a la familia de las peroxidasas. Subfamilia XPO
<i>MSRA</i>	Metionina sulfóxido reductasa A	Importante función como enzima reparadora de proteínas que han sido inactivadas por oxidación. Cataliza la oxidación-reducción reversible del sulfóxido de metionina de las proteínas a metionina
<i>MT3</i>	Metalotioneína 3	Inhibe la supervivencia y la formación de neuritas de neuronas corticales in vitro; Metalotioneínas
<i>NQO1</i>	NAD(P)H Quinona deshidrogenasa 1	La enzima actúa como quinona reductasa en relación con reacciones de conjugación de hidroquinonas implicadas en vías de desintoxicación, así como en procesos biosintéticos como la gamma-carboxilación dependiente de la vitamina K de residuos de glutamato en la síntesis de protrombina; Pertenece a la familia de las NAD(P)H deshidrogenasas (quinona)
<i>NFE2L2</i>	NFE2 como factor de transcripción BZIP 2	Activador de la transcripción que se une a elementos de respuesta antioxidante (ARE) en las regiones promotoras de genes diana. Importante para la regulación coordinada de genes en respuesta al estrés oxidativo. Puede estar implicado en la activación transcripcional de genes del clúster de beta-globina al mediar en la actividad potenciadora del sitio hipersensible 2 de la región de control del locus de beta-globina; Proteínas básicas de cremallera de leucina.
<i>NXN</i>	Nucleoredoxina	Funciona como regulador negativo redox-dependiente de la vía de señalización Wnt, posiblemente impidiendo la ubiquitinación de DVL3 por el complejo BCR(KLHL12). También puede funcionar como regulador transcripcional y como regulador de la proteína fosfatasa 2A (PP2A) (Por similitud); Familia de las nucleoredoxinas
<i>CYBA</i>	Cadena alfa del citocromo B-245	Componente crítico de la oxidasa de membrana de los fagocitos que genera superóxido. Se asocia con NOX3 para formar una NADPH oxidasa funcional que genera superóxido de forma constitutiva
<i>PARK7</i>	Degliasis asociada al parkinsonismo	Deglucasa de proteínas y nucleótidos que cataliza la deglicación de los aductos de Maillard formados entre grupos amino de proteínas o nucleótidos y grupos carbonilo reactivos de glioxales. Por lo tanto, funciona como una proteína deglucasa que repara las proteínas glicosiladas por metilglioxal y glioxal, y libera proteínas reparadas y lactato o glicolato, respectivamente. Deglica los residuos de cisteína, arginina y lisina de las proteínas, y así reactiva estas proteínas revirtiendo la glicación por glioxales. Actúa sobre los intermediarios tempranos de la glicación (hemitioacetales y aminoca)
<i>PPARGCIA</i>	PPARG Coactivador 1 Alfa	Coactivador transcripcional para receptores de esteroides y receptores nucleares. Aumenta en gran medida la actividad transcripcional del PPARG y del receptor de la hormona tiroidea en el promotor de la proteína de desacoplamiento. Puede regular genes mitocondriales clave que contribuyen al programa de termogénesis adaptativa. Desempeña un papel esencial en la reprogramación metabólica en respuesta a la disponibilidad dietética mediante la coordinación de la expresión de una amplia gama de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Induce la expresión de PERM1
<i>PONI</i>	Paraoxonasa 1	Hidroliza los metabolitos tóxicos de diversos insecticidas organofosforados. Es capaz de hidrolizar un amplio espectro de sustratos organofosforados y lactonas, así como una serie de ésteres de

		ácidos carboxílicos aromáticos. Interviene en la protección enzimática de las lipoproteínas de baja densidad contra la modificación oxidativa y la consiguiente serie de acontecimientos que conducen a la formación de ateromas.
<i>PON2</i>	Paraoxonasa 2	Hidroliza lactonas y una serie de ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos. Tiene actividad antioxidante. No está asociada a las lipoproteínas de alta densidad. Previene la peroxidación lipídica de las LDL, invierte la oxidación de las LDL ligeramente oxidadas e inhibe la capacidad de las MM-LDL para inducir la quimiotaxis de los monocitos; Paraoxonasas
<i>PON3</i>	Paraoxonasa 3	Tiene baja actividad hacia el paraxón organofosforado y los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos. Hidroliza rápidamente lactonas como los profármacos de estatinas (por ejemplo, lovastatina). Hidroliza las lactonas aromáticas y las lactonas anulares de 5 o 6 miembros con sustituyentes alifáticos, pero no las lactonas simples ni las que tienen sustituyentes polares
<i>PPARG</i>	Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas	Gamma por de
		Receptor nuclear que se une a los proliferadores de peroxisomas, como los fármacos hipolipemiantes y los ácidos grasos. Una vez activado por un ligando, el receptor nuclear se une a elementos de respuesta PPAR (PPRE) específicos del ADN y modula la transcripción de sus genes diana, como la acil-CoA oxidasa. Por tanto, controla la vía de la betaoxidación peroxisomal de los ácidos grasos. Regulador clave de la diferenciación de los adipocitos y de la homeostasis de la glucosa. ARF6 actúa como regulador clave del potenciador P2 (αP2) de adipocitos específico de tejido. Actúa como regulador crítico de la flora intestinal
<i>PRDX1</i>	Peroxiredoxina 1	Peroxidasa tiol-específica que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos a agua y alcoholes, respectivamente. Desempeña un papel en la protección celular contra el estrés oxidativo mediante la desintoxicación de peróxidos y como sensor de eventos de señalización mediados por peróxido de hidrógeno. Podría participar en las cascadas de señalización de los factores de crecimiento y del factor de necrosis tumoral alfa regulando las concentraciones intracelulares de H ₂ O ₂ . Reduce un enlace disulfuro intramolecular en GDPD5 que bloquea la capacidad de GDPD5 para impulsar la diferenciación de motoneuronas postmitóticas
<i>PRDX2</i>	Peroxiredoxina 2	Peroxidasa tiol-específica que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos a agua y alcoholes, respectivamente. Desempeña un papel en la protección celular contra el estrés oxidativo mediante la detoxificación de peróxidos y como sensor de eventos de señalización mediados por peróxido de hidrógeno. Podría participar en las cascadas de señalización de los factores de crecimiento y del factor de necrosis tumoral alfa regulando las concentraciones intracelulares de H ₂ O ₂ ; Pertenece a la familia de las peroxiredoxinas. Subfamilia AhpC/Prx1
<i>PRDX3</i>	Peroxiredoxina 3	Peroxidasa tiol-específica que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos a agua y alcoholes, respectivamente. Desempeña un papel en la protección celular contra el estrés oxidativo mediante la detoxificación de peróxidos. Actúa sinérgicamente con MAP3K13 para regular la activación de NF-kappa-B en el citosol; Peroxiredoxinas
<i>PRDX4</i>	Peroxiredoxina 4	Peroxidasa tiol-específica que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos a agua y alcoholes, respectivamente. Desempeña un papel en la protección celular contra el estrés oxidativo mediante la detoxificación de peróxidos y como sensor de eventos de señalización mediados por peróxido de

		hidrógeno. Regula la activación de NF-kappa-B en el citosol mediante una modulación de la fosforilación de I- kappa-B-alfa; Peroxiredoxinas
<i>PRDX5</i>	Peroxiredoxina 5	Peroxidasa tiol-específica que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos a agua y alcoholes, respectivamente. Desempeña un papel en la protección celular contra el estrés oxidativo mediante la detoxificación de peróxidos y como sensor de eventos de señalización mediados por peróxido de hidrógeno; Pertenece a la familia de las peroxiredoxinas. Subfamilia Prx5
<i>PRDX6</i>	Peroxiredoxina 6	Peroxidasa tiol-específica que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos orgánicos a agua y alcoholes, respectivamente. Puede reducir el H ₂ O ₂ y los hidroperóxidos orgánicos de cadena corta, de ácidos grasos y de fosfolípidos. También tiene actividad fosfolipasa, por lo que puede reducir el grupo acil graso sn-2 oxidado de los fosfolípidos (actividad peroxidasa) o hidrolizar el enlace éster sn-2 de los fosfolípidos (actividad fosfolipasa). Estas actividades dependen de la unión a fosfolípidos a pH ácido y a fosfolípidos oxidados a pH citosólico
<i>PRXL2A</i>	Peroxiredoxina similar a 2 ^a	Interviene en la regulación redox de la célula. Actúa como antioxidante. Inhibe la activación de NFKB1 y JUN inducida por TNFSF11 y la diferenciación de osteoclastos. Puede afectar a la resorción ósea y contribuir al mantenimiento de la masa ósea. Actúa como regulador negativo de la inflamación mediada por macrófagos inhibiendo la producción de citocinas inflamatorias por parte de los macrófagos, probablemente a través de la supresión de la vía de señalización MAPK; Pertenece a la familia FAM213 similar a la peroxiredoxina. Subfamilia FAM213A
<i>PRXL2B</i>	Peroxiredoxina como 2B	Cataliza la reducción de la prostaglandina-etanolamida H(2) (prostamida H(2)) a prostamida F(2alfa) con NADPH como donante de protones. También es capaz de reducir la prostaglandina H(2) a prostaglandina F(2alfa) (Por similitud); Pertenece a la familia FAM213 similar a la peroxiredoxina. Subfamilia prostamida/prostaglandina F sintasa
<i>PRXL2C</i>	Peroxiredoxina como 2C	permite la actividad antioxidante. Participa en la regulación positiva de la cascada ERK1 y ERK2 y en la regulación positiva del proceso glucolítico. Pertenece a la familia AAED1
<i>PTGES</i>	Prostaglandina E sintasa	Cataliza la oxidorreducción del endoperóxido de prostaglandina H2 (PGH2) a prostaglandina E2 (PGE2); Pertenece a la familia MAPEG
<i>PTGS2</i>	Prostaglandina-Endoperóxido Sintasa 2	Convierte el araquidonato en prostaglandina H2 (PGH2), un paso comprometido en la síntesis de prostanoides. Se expresa de forma constitutiva en algunos tejidos en condiciones fisiológicas, como el endotelio, el riñón y el cerebro, y en condiciones patológicas, como en el cáncer. PTGS2 es responsable de la producción de prostaglandinas inflamatorias. La regulación al alza de PTGS2 también se asocia con una mayor adhesión celular, cambios fenotípicos, resistencia a la apoptosis y angiogénesis tumoral. En las células cancerosas, PTGS2 es un paso clave en la producción de prostaglandina E2 (PGE2)
<i>PXDN</i>	Peroxidasina	Presenta una baja actividad peroxidasa y es probable que participe en el metabolismo del H ₂ O ₂ y en reacciones peroxidativas en el sistema cardiovascular. Interviene en la formación de la matriz extracelular.
<i>PXDNL</i>	Proteína inactiva similar a la peroxidasa	Endonucleasa que degrada selectivamente algunos ARNm diana mientras están comprometidos por ribosomas traductores, entre ellos los ARNm de albúmina y beta-globina; contiene dominio I-set
<i>S100A9</i>	S100 Proteína de unión al calcio A9	Proteína de unión a calcio y zinc que desempeña un papel destacado en la regulación de los procesos inflamatorios y la respuesta

		inmunitaria. Puede inducir la quimiotaxis de neutrófilos, la adhesión, puede aumentar la actividad bactericida de los neutrófilos mediante la promoción de la fagocitosis a través de la activación de SYK, PI3K/AKT, y ERK1 / 2 y puede inducir la degranulación de los neutrófilos por un mecanismo dependiente de MAPK. Predominantemente se encuentra como calprotectina (S100A8/A9) que tiene una amplia plétora de funciones intra y extracelulares. Las funciones intracelulares incluyen: facilitar el ácido araquidónico leucocitario
<i>SELENOF</i>	Selenoproteína F	Puede estar implicada en reacciones redox asociadas a la formación de enlaces disulfuro (Por similitud). Puede contribuir al control de calidad del plegamiento de proteínas en el retículo endoplásmico. Puede regular el plegamiento de proteínas potenciando la actividad catalítica de UGGT1/UGCGL1 y UGGT2/UGCGL2
<i>SELENOS</i>	Selenoproteína S	Interviene en el proceso de degradación de las proteínas mal plegadas de la luz del retículo endoplásmico (RE). Participa en la transferencia de proteínas mal plegadas del RE al citosol, donde son destruidas por el proteasoma de forma dependiente de la ubiquitina. Probablemente actúa como enlace entre DERL1, que media en la retrotranslocación de proteínas mal plegadas al citosol, y el complejo ATPasa VCP, que media en la translocación y ubiquitinación
<i>SELENOT</i>	Selenoproteína T	Protege a las neuronas dopaminérgicas contra el estrés oxidativo y la muerte celular. Interviene en la movilización de calcio inducida por ADCYAP1/PACAP y en la secreción neuroendocrina (Por similitud). Interviene en el anclaje de fibroblastos y en la regulación redox (por similitud). En el músculo liso gástrico, modula los procesos de contracción mediante la regulación de la liberación de calcio y la activación de MYLK (Por similitud). En los islotes pancreáticos, participa en el control de la homeostasis de la glucosa, contribuye a la inducción prolongada de ADCYAP1/PACAP
<i>SELENOW</i>	Selenoproteína W	Desempeña un papel como antioxidante dependiente del glutatión (GSH). Puede estar implicada en un proceso relacionado con el redox. Puede desempeñar un papel en las miopatías por deficiencia de selenio (Por similitud); Pertenece a la familia SelWTH. Subfamilia de la selenoproteína W
<i>SESN2</i>	Sestrin 2	Funciona como un sensor intracelular de leucina que regula negativamente la vía de señalización TORC1 a través del complejo GATOR. En ausencia de leucina, se une al subcomplejo GATOR GATOR2 e impide la señalización TORC1. La unión de leucina a SESN2 interrumpe su interacción con GATOR2 activando así la vía de señalización TORC1. Este regulador metabólico inducible por estrés también desempeña un papel en la protección contra el estrés oxidativo y genotóxico. Puede regular negativamente la traducción de proteínas en respuesta al estrés del retículo endoplásmico, a través de TORC1. Puede regular positivamente la transcripción
<i>SOD1</i>	Superóxido dismutasa 1	Destruye los radicales que se producen normalmente en las células y que son tóxicos para los sistemas biológicos
<i>SOD2</i>	Superóxido dismutasa 2	Destruye los radicales aniónicos superóxido que se producen normalmente en las células y que son tóxicos para los sistemas biológicos
<i>SOD3</i>	Superóxido dismutasa 3	Protege el espacio extracelular del efecto tóxico de los intermediarios reactivos del oxígeno convirtiendo los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno
<i>SRXN1</i>	Sulfiredoxina 1	Contribuye a la resistencia al estrés oxidativo reduciendo el ácido cisteína-sulfínico formado bajo exposición a oxidantes en las peroxiredoxinas PRDX1, PRDX2, PRDX3 y PRDX4. No actúa sobre

		PRDX5 ni PRDX6. Puede catalizar la reducción en un proceso de varios pasos actuando a la vez como fosfotransferasa específica y como tioltransferasa; Pertenece a la familia de las sulfiredoxinas
<i>TP53INP1</i>	Proteína tumoral P53 Proteína nuclear inducible 1	Proteína antiproliferativa y proapoptótica implicada en la respuesta al estrés celular que actúa como regulador dual de la transcripción y la autofagia. Actúa como regulador positivo de la autofagia. En respuesta al estrés celular o a la activación de la autofagia, se reubica en los autofagosomas donde interactúa con las proteínas asociadas a autofagosomas GABARAP, GABARAPL1/L2, MAP1LC3A/B/C y regula la autofagia. Actúa como antioxidante y desempeña un papel importante en la respuesta al estrés oxidativo impulsada por p53/TP53. Posee un efecto antioxidante intracelular independiente de p53/TP53
<i>TPO</i>	Peroxidasa tiroidea	Iodación y acoplamiento de las tirosinas hormonogénicas de la tiroglobulina para producir las hormonas tiroideas T(3) y T(4); Pertenece a la familia de las peroxidases. Subfamilia XPO
<i>TXN</i>	TXN	Participa en varias reacciones redox mediante la oxidación reversible de su centro activo ditiol a disulfuro y cataliza reacciones de intercambio ditiol-disulfuro. Interviene en la S-nitrosilación reversible de residuos de cisteína en proteínas diana, contribuyendo así a la respuesta al óxido nítrico intracelular. Nitrosila la Cys del sitio activo de CASP3 en respuesta al óxido nítrico (NO), inhibiendo así la actividad de la caspasa-3. Induce la actividad de unión al ADN FOS/JUN AP-1 en células de radiación ionizante (IR) a través de su estado de oxidación/reducción.
<i>TXNDC17</i>	Dominio de tiorredoxina 17	Participa en varias reacciones redox mediante la oxidación reversible de su centro activo ditiol a disulfuro y catalizar reacciones de intercambio ditiol-disulfuro. Modula la señalización del TNF-alfa y la activación del NF-kappa-B. Tiene actividad peroxidasa y puede contribuir a la eliminación del peróxido de hidrógeno celular; Pertenece a la familia de las tiorredoxinas.
<i>TXNDC2</i>	Dominio de tiorredoxina 2	Probablemente desempeña un papel regulador en el desarrollo del esperma. Puede participar en la regulación del ensamblaje de la vaina fibrosa (FS) apoyando la formación de enlaces disulfuro durante la morfogénesis de la cola del espermatozoide. También puede ser necesaria para rectificar el emparejamiento disulfuro incorrecto y generar pares adecuados entre los constituyentes de la FS. Puede reducir los enlaces disulfuro in vitro en presencia de NADP y tiorredoxina reductasa.
<i>TXNRD1</i>	Tiorredoxina reductasa 1	La isoforma 1 puede poseer actividad glutaredoxina así como actividad tiorredoxina reductasa e induce la polimerización de actina y tubulina, lo que conduce a la formación de protuberancias en la membrana celular. La isoforma 4 potencia la actividad transcripcional de los receptores de estrógenos alfa y beta, mientras que la isoforma 5 sólo potencia la actividad transcripcional del receptor beta. La isoforma 5 también interviene en la muerte celular inducida por una combinación de interferón-beta y ácido retinoico.
<i>TXNRD2</i>	Tiorredoxina reductasa 2	Mantiene la tiorredoxina en estado reducido. Implicada en las defensas contra el estrés oxidativo. Puede desempeñar un papel en la señalización celular regulada por redox; Pertenece a la familia de las nucleótidos de piridina-disulfuro oxidoreductasas de clase
<i>TXNRD3</i>	Tiorredoxina reductasa 3	La proteína codificada por este gen pertenece a la familia de la piridina nucleótido-disulfuro oxidoreductasa y es miembro del sistema de la tiorredoxina (Trx). En los mamíferos se encuentran tres isoenzimas de tiorredoxina reductasa (TrxR). Las TrxR son flavoenzimas que contienen selenocisteína, que reducen las tiorredoxinas, así como otros sustratos, y desempeñan un papel clave en la homeostasis redox. Este

		gen codifica la tercera TrxR, que a diferencia de las otras dos isoenzimas, contiene un dominio N-terminal adicional de glutaredoxina (Grx), y muestra su máxima expresión en los testículos. El dominio Grx permite a esta isoenzima participar tanto en el sistema Trx como en el de glutatión. Funciona como un homodímero que contiene FAD y selenocisteína (Sec) en el sitio activo. Sec está codificada por el codón UGA que normalmente señala la terminación de la traducción.
<i>UBIADI</i>	UbiA Dominio de la preniltransferasa 1	Preniltransferasa que media en la formación de menaquinona-4 (MK-4) y coenzima Q10. La MK-4 es una isoforma de la vitamina K2 presente en altas concentraciones en el cerebro, el riñón y el páncreas, y es necesaria para el desarrollo de las células endoteliales. Interviene en la conversión de la filoquinona (PK) en MK-4, probablemente escindiendo la cadena lateral de la filoquinona (PK) para liberar 2-metil-1,4-naftoquinona (menadiona; K3) y prenilándola después con geranilgeranil pirofosfato (GGPP) para formar MK-4. También desempeña un papel en el desarrollo cardiovascular independiente. También interviene en el desarrollo cardiovascular

(96,97,164)



San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo a 19 de abril de 2023
Oficio Comiteei.icsa ICSa «027» / 2023

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN.

Anaya Morua Wendoline
Investigador Principal
Correo: an467887@uaeh.edu.mx

PRESENTE

Título del Proyecto: Asociación de la pérdida de peso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica con los compuestos fenólicos presentes en la dieta y la variación genómica.

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

Decisión
«Aprobado»

Este protocolo tiene vigencia del 19 de abril de 2023 al 19 de abril de 2024.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso de avance de su proyecto al menos 60 días antes de la fecha de término de su vigencia.

Le rogamos atender las indicaciones realizadas por el revisor, y enviar nuevamente una versión corregida de su protocolo para una nueva evaluación.

Atentamente


Dra. Itzia Maria Cazares Palacios
Presidenta del Comité



Para la validación de este documento, informe el siguiente código en la sección Validador de documentos del sitio web del Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud: «*yembe_ccRk*»

<https://sites.google.com/view/comiteei-icsa/validador-de-documentos>



Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n
Carretera Pachuca Actopan, San Agustín
Tlaxiaca, Hidalgo, México. C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4306
investigacion_icsa@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

13.3 Comprobante de Estancia académica



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de
Medicina Genómica

Ciudad de México a 01 de marzo de 2023

Oficio No: INMG-DED-SFA-PPE-116-2023

Asunto: Constancia de estancia académica de Tesis de Maestría

A quien correspondencia

Presente

Por este medio hago constar que la estudiante **Wendoline Anaya Morua**, con número de matrícula **467887**, estudiante de posgrado en Ciencias Biomédicas y de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo se encuentra realizando una estancia académica de Tesis de Maestría, bajo la tutoría del Dr. Francisco Martín Barajas Olmos, Investigador en Ciencias Médicas del Laboratorio Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas del INMEGEN.

El periodo de su estancia es del 02 de agosto de 2021 al 31 de julio de 2023, trabajando en el proyecto: "Caracterización de factores nutricionales y genéticos, asociados a la pérdida de peso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica".

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

Atentamente



Lic. Alejandra Elizabeth Rangel Barajas
Responsable del Programa de Participación Estudiantil

Periférico Sur 4809, Arenal Tepepan, CP. 14610, Tlalpan, CDMX.

Tel. (55) 5350 1900 Dr. Francisco Martín Barajas Olmos - Investigador en Ciencias Médicas del INMEGEN y Tutor de la estancia académica



2023
Francisco VII-A



Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud
Universidad de Guanajuato, Campus León

XXII Reunión Internacional de Ciencias Médicas

24-26 Agosto 2022

OTORGA LA PRESENTE
CONSTANCIA

A:

WENDOLINE ANAYA-MORUA

POR SU PARTICIPACIÓN CON EL TRABAJO LIBRE:
**VARIANTES EN LOS GENES DE LA RESPUESTA ANTIOXIDANTE SE
ASOCIAN CON LA PÉRDIDA DE PESO DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA
EN POBLACIÓN MEXICANA.**

EN COAUTORÍA CON:

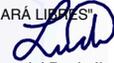
**ERNESTO SÁNCHEZ . CARLOS ZERRWECK . LUIS DELGADO OLIVARES .
LORENA TRINIDAD FERNÁNDEZ CORTES . ESTHER RAMÍREZ MORENO .
FEDERICO CENTENO-CRUZ . LORENA OROZCO . FRANCISCO
BARAJAS-OLMOS .**

24, 25 y 26 de Agosto del 2022 en León, Gto.

"LA VERDAD OS HARÁ LIBRES"


Dr. Tonatiuh García Campos
Director de División de
Ciencias de la Salud


Dra. Claudia Luévano Contreras
Directora del Departamento de
Ciencias Médicas


Dra. Lorena del Rocio Ibarra Reynoso
Coordinadora de la Maestría
en Ciencias Médicas


Dra. María Luisa Lazo de la Vega Monroy
Coordinadora del Doctorado
en Ciencias Médicas

Omics analysis in nutrition science

Las ómicas en la nutrición

Wendoline Anaya-Morua ^a

Abstract:

The prevalence of diseases affecting human health related to the environment and inadequate nutrition is high. Strategies that seek to mitigate them have focused on lifestyle changes and healthy nutrition focusing on general guidelines that do not benefit all individuals. Therefore, new omics approaches have been proposed. The word "omics" is used as a suffix in molecular biology and consists of the study, quantification, identification and characterization of the whole or a set of molecules involved in the structure, function and dynamics of a cell, tissue or organism. Mainly genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. In this regard, human nutriomics combines food sciences with omics focused on the genome of each individual, in order to take advantage of interindividuality to promote nutritional strategies that prevent, manage and treat diseases and optimize health. However, these novel tools present challenges when implementing them and interpreting their results, so it is recommended to continue conducting research in the area and training in the management of techniques and interpretation of results for the full exploitation of nutrition in the future. This article aims at providing health professionals with general information on the different omics approaches involved in nutritional sciences in order to elucidate the molecular mechanisms focused on personalized nutrition.

Keywords:

Nutrigenomics, epigenetic, proteomic, personalized nutrition, metabolomic, transcriptomic, human nutriomics

Resumen:

La prevalencia de las enfermedades que afectan a la salud humana relacionadas con el medio ambiente y una inadecuada alimentación es alta. Las estrategias que buscan mitigarlas se han centrado en cambios en el estilo de vida y una nutrición saludable enfocándose en pautas generales que no benefician a todos los individuos. Por tanto, se han propuesto nuevos enfoques ómicos. La palabra "ómica" es utilizada como sufijo en biología molecular y consiste en el estudio, cuantificación, identificación y caracterización de la totalidad o de un conjunto de moléculas involucradas en la estructura, función y dinámica de una célula, tejido u organismo. Principalmente se encuentran la genómica, la epigenómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica. Al respecto surge la nutriómica humana que combina las ciencias de los alimentos con las ómicas centradas en el genoma de cada individuo, con el fin que con el aprovechamiento de la interindividualidad impulsar estrategias de nutrición que prevengan manejen y traten enfermedades optimizando la salud. Sin embargo, éstas novedosas herramientas presentan desafíos al momento de implementarlas e interpretar sus resultados por lo que se recomienda continuar realizando investigaciones en el área y capacitándose en el manejo de las técnicas e interpretación de resultados para el completo aprovechamiento de la nutrición en el futuro. Este artículo tiene como objetivo proporcionar de manera general a los profesionales de la salud información sobre los diferentes abordajes ómicos implicados en la ciencias de la nutrición con el fin de dilucidar los mecanismos moleculares enfocados en una nutrición personalizada.

Palabras Clave:

Nutrigenómica, epigenética, proteómica, nutrición personalizada, metabolómica, transcriptómica, nutriómica humana

INTRODUCTION

The environment and inadequate dietary intake have been considered the main factors affecting human health and causing various diseases in the individual.¹ Programs focused on lifestyle changes are based on general guidelines for healthy nutrition and

physical activity. However, approximately 30% of participants do not respond or adhere to the intervention, so elucidating the molecular mechanisms by which such interventions have not had the expected effect would provide valuable tools, yielding better results in interventions and making them more effective using personalized nutrition. Such nutrition is defined by the American

^a Corresponding author, Private Practice, <https://orcid.org/0000-0002-5690-1188>, Email: wendi.anmo@gmail.com

Dietetic Association as: "A field that harnesses human individuality to drive nutrition strategies that prevent, manage and treat disease while optimizing health".^{2,3}

The word "omics" is used as a suffix in molecular biology and is the study of the whole or a set of molecules. Thus, omics sciences refer to a field of study of biological sciences, which are grouped according to the suffix "-ome" and aim to identify, characterize and quantify all biological molecules that are involved in the structure, function and dynamics of a cell, tissue or organism.⁴ These sciences use biotechnology to isolate and characterize a large number of biomolecules from the same group such as DNA, RNA, proteins or metabolites.⁵ Among the main omics are: genomics, transcriptomics, epigenomics, proteomics and metabolomics, serving as novel tools. In this sense, human nutriomics is considered a new discipline formed from the combination of food sciences and omics focused on the gene of each individual achieving a personalized nutrition, which are integrated with massive analysis in order to provide a personalized nutritional guidance that yields better results.^{6,7}

GENOMICS

After the Human Genome Project, new knowledge about the influence of nutrients in people's diets was postulated as a gene-nutrient interaction that would lead to the pre-description of specific diets for each individual, and nutrigenomics was introduced.⁸ Nutrigenomics is, therefore, the area of nutrition that uses molecular tools to understand the various responses as a function of an inter-individually applied diet based on gene sequence, as exemplified in Figure 1.¹ This science seeks to elucidate how the components of a particular diet affect the expression of genes, either by increasing their potential or suppressing them, depending on whether these genes show a modified activity or an alteration in their expression.⁹

Nutritional genomics generally uses genome-wide association studies (GWAS), which aim at identifying associations of genotypes with phenotypes by analyzing differences in the allele frequency of genetic variants between individuals that are ancestrally similar but phenotypically different.¹⁰ These studies have found several genetic variants associated with specific nutrition-related traits, such as nutrient absorption and utilization, lipid metabolism, fat accumulation, and gene-diet interactions, as well as diseases, such as obesity and cardiovascular disease.¹¹ These studies have also identified loci associated, that is to say, specific locations on the chromosome where specific genes or variants in specific genes are located, associated with various genotypic traits. Some outstanding examples for personalized nutrition are given in SNV (single nucleotide variant), formerly called SNP (single nucleotide polymorphisms), related to the metabolism of macro and micronutrient intake, cholesterol metabolism, obesity, fasting blood glucose, etc.¹²

An example of disease-associated GWAS has been linked to type 2 diabetes, where common variations were shown to explain approximately 20% of the overall risk for developing type 2 diabetes, an analysis of common SNPs identified three loci associated in the non-coding regions near *CDKN2A* and *CDKN2B*, as well as replication associations near *HHEX* and *SLC30A8*.^{13,14} In relation to obesity, among the most studied genes related to the risk of developing obesity is the *FTO* (fat mass and obesity-associated) gene, in which the presence of variants rs9939609/A related to diets high in lipids and rs8050136/A related to diets high in carbohydrates were found with greater susceptibility to obesity.¹⁵

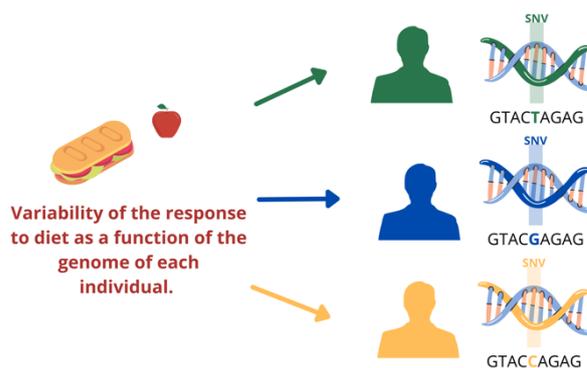


Figure 1. Association between diet and health with a nutrigenomic approach.^{1,8,9}

EPIGENOMICS

The concept of epigenetics refers to the control of gene expression by mechanisms that are not directly related to the DNA coding sequence.¹⁶ Epigenetics is information transmitted based on gene expression through various epigenetic marks (chemical compounds added to DNA or histones) that are recognized by enzymes that deposit or remove the specific mark. These marks change the chromatin information by either preventing the binding of transcription factors to the DNA by compacting it or allowing the binding of these factors by opening it and generally up-regulating cellular processes. Such changes begin slowly and are progressive and potentially reversible.¹⁷ DNA methylation acts at promoters to drive gene silencing, leading to inhibition of transcription or maintenance of the repressive state of chromatin and acetylation of histones unwinding chromatin.¹⁸

Nutrition is among the most studied factors that modify the epigenome, where several associations have been observed between adverse prenatal nutritional conditions, postnatal health and increased risk of disease. For example, in humans, there are epigenetic differences associated with prenatal exposure to caloric restriction, which have been attributed to a lower degree of methylation of a gene involved in insulin metabolism than those not exposed.¹⁹ Regarding colorectal and pancreatic cancer, low folate intake has been associated with hypomethylation and

an increased risk of developing this type of cancer.²⁰ Respecting prediabetes and obesity a study in mice showed that an obesogenic diet led to epigenomic modifications in the liver that alter gene regulatory networks associated with epigenomic changes.²¹

TRANSCRIPTOMICS

Transcriptomics studies the set of activated RNA transcripts. The mRNAs are produced at a specific time and tissue of a selected organism, so gene expression is variable depending on the different circumstances and time periods.^{5,22} Transcriptome analysis can evaluate the expression of thousands of genes before and after interventions, helping to establish new diagnostic biomarkers of disease between healthy and diseased individuals. An example of the above has been seen in diabetic retinopathy, where commonly employed diagnostic biomarkers include those related to retinal vasculature (endothelin-1, nitric oxide-related, ADMA), measures of blood glucose (HbA1c), lipids (ApoA1, ApoB, AGE-LDL), inflammation (WCC, ESR, CRP, cytokines, chemokines, transcription factors), angiogenesis (VEGF, PEDF, FGF-21), among others, have contributed to the development of new therapies particularly in late stages. However, many patients with this pathology do not respond adequately to current treatments, so more effective treatments are recommended. Biomarkers can help to better understand the disease and therefore contribute to the development of new strategies and clinical treatments to prevent vision loss in people with diabetes.²³ A recent study determined differential gene expression in response to elevated glucose in lymphoblastoid cell lines from individuals with diabetes with and without retinopathy identifying folliculin gene activity (*FLCN*) as a susceptibility gene for diabetic retinopathy as a potential new biomarker for the disease.²⁴

Likewise, with respect to nutrition, the consumption of macro and micronutrients contributes to gene expression, altering metabolism and the development of disease. This type of analysis can also evaluate the expression of thousands of genes before and after dietary intervention, helping to establish new diagnostic biomarkers.²⁵ For example, one study conducted an intervention by administering a traditional Mediterranean diet, found differences in the gene expression profile in subjects following the Mediterranean diet compared to control subjects and showed that one of the mechanisms by which the Mediterranean diet, particularly rich in virgin olive oil, may exert health benefits is through changes in the transcriptomic response of genes (n=241) related to cardiovascular risk.²⁶

For the study of transcriptomics it is necessary to study the cells in which genes are expressed in specific tissues, due to the difficult access in human tissues, the samples that are regularly available are from subcutaneous adipose tissue, blood mononuclear cells and skeletal muscle.²⁷

This type of analysis can also help by identifying proteins, genes or metabolites that change in the pre-disease state and characterize pathways regulated by either nutrients or bioactive compounds present in foods.^{5,8,22}

METABOLOMICS

Metabolomics studies metabolites in human systems, particularly changes in biochemical profile, blood, urine, saliva, cells and tissues. Such studies are able to evaluate a group of metabolites associated with a particular metabolic pathway or compare changes in metabolite patterns in response to environmental stimulants, thus considering the outcome of the human molecular analysis, being able to evaluate at this point the body's response to a specific diet if nutrition is to be targeted.²⁸ In this sense, this contributes to the understanding of how the excess or absence of nutrients or secondary metabolites present in foods may affect the health/illness of each individual by changing the metabolome pathways in the body.²⁹

Metabolomic studies have identified metabolites associated with the development of type 2 diabetes in humans, identifying around 50 to 80 metabolites characterized by a state of insulin resistance or fully developed diabetes, which are amino acids and intermediates of their degradation pathways followed by lipids mainly phospholipids/lysophospholipids.³⁰ Likewise, metabolomics has also proven useful in identifying new biomarkers of cardiometabolic diseases and detecting future events, interventions and new insights into the biological pathways that contribute to the development of diseases.³¹

PROTEOMICS

Proteomics studies the complete group of proteins of the whole organism, which are involved in the biological processes of a particular species. It analyzes a protein that is being expressed during a specific time, it is considered the most accurate method to establish the effects of nutrients and food components on the genome.³²

A recent study evaluated the cross-sectional association of proteomic, metabolomic and serum markers with three dietary patterns: Alternative Healthy Eating Index (AHEI), Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and a Mediterranean diet (MDS) using data from patients participating in the Offspring Study who had proteomic (n=1,713) and metabolomic (n=2,284) data. Food frequency questionnaires were used to derive dietary pattern indices, then multivariable adjusted linear regression models were used to relate each dietary pattern index to each proteomic and metabolomic marker. As a result of the 1373 proteins they found 103 were associated with at least one dietary pattern (40 with AHEI, 83 with DASH and 8 with MDS). The results of the proteins that were found to be significant were enriched in biological

pathways involved in cellular metabolism/proliferation and immune response/inflammation. The authors suggested that proteins and metabolites associated with the resulting dietary patterns may help characterize intermediate phenotypes that yield insights into molecular mechanisms involved in diet-related diseases.³³

PERSONALIZED NUTRITION

Personalized nutrition is growing rapidly, tailoring dietary recommendations to specific biological needs based on the patient's health status and goals. For example, the metabolic disease known as phenylketonuria is caused by a loss-of-function mutation of the phenylalanine hydroxylase (*PAH*) gene resulting in the accumulation of phenylalanine that can lead to organ damage, neurobehavioral abnormalities and mental retardation. When this disease is detected, a strict control of phenylalanine intake is performed with a sufficient supply of tyrosine, giving a gene-nutrient interaction, so finding this mutation in the gene early would help to contain the disease in time.³⁴ The above example combines personalized nutrition with genetics by linking a single gene in the response to a treatment; however, by integrating each of the omics in personalized nutrition, it would deliver better results (See figure 2).

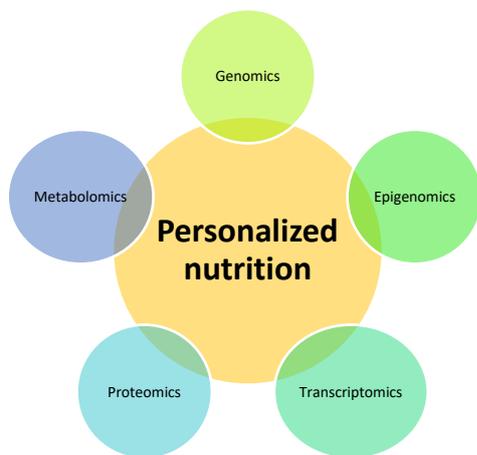


Figure 2. Personalized nutrition with a multiomics approach.^{3,6,7}

CONCLUSION

Personalized nutrition applied in different omics have proven to be new tools that help to improve the results of interventions especially in populations with low response to conventional treatments (e.g. patients with metabolic diseases and their comorbidities, phenylketonuria, etc.). However, they present challenges when implemented and interpreted due to the scarcity of health professionals with adequate training adjusted to the various areas of what omics sciences entail, such as the handling of techniques and analysis of results, as well as the correct establishment of which omics are most appropriate for the study

of each specific pathology. It is therefore essential to develop personalized nutrition, which will continue to grow in the future.

REFERENCES

- [1] Sales NMR, Pelegrini PB, Goersch MC. Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. *J. Nutr. Metab.* 2014;2014:202759.
- [2] Blaak EE. Current metabolic perspective on malnutrition in obesity: towards more subgroup-based nutritional approaches? *Proc. Nutr. Soc.* 2020;79(3):331–7.
- [3] Bush CL, Blumberg JB, El-Sohehy A, Minich DM, Ordovás JM, Reed DG, et al. Toward the Definition of Personalized Nutrition: A Proposal by The American Nutrition Association. *J. Am. Coll. Nutr.* 2020;39(1):5–15.
- [4] Vailati-Riboni M, Palombo V, Loor JJ. What Are Omics Sciences? In: *Periparturient Diseases of Dairy Cows: A Systems Biology Approach.* Cham: Springer; 2017: 1–7.
- [5] Daimiel L, Vargas T, Ramirez de Molina A. Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways: General. *Electroph.* 2012;33(15):2266–89.
- [6] VanBuren C, Imrhan V, Vijayagopal P, Solis-Pérez E, López-Cabanillas Lomeli M, Gonzalez-Garza R, et al. “Omics” Education in Dietetic Curricula: A Comparison between Two Institutions in the USA and Mexico. *Lifest. Genom.* 2018;11(3–6):136–46.
- [7] Bassaganya-Riera J, Berry EM, Blaak EE, Burlingame B, le Coutre J, van Eden W, et al. Goals in Nutrition Science 2020-2025. *Front. Nutr.* 2021;7:606378.
- [8] Ronteltap A, van Trijp JCM, Renes RJ. Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition. *Br. J. Nutr.* 2008;101(1):132–44.
- [9] Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat. Rev. Genet.* 2003;4(4):315–22.
- [10] Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat. Rev. Methods. Primer.* 2021;1(1):59.
- [11] Mullins VA, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B, Chilton FH. Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? *Nutrients.* 2020;12(10):3118.
- [12] Medina-Gomez C, Felix JF, Estrada K, Peters MJ, Herrera L, Kruihof CJ, et al. Challenges in conducting genome-wide association studies in highly admixed multi-ethnic populations: the Generation R Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2015;30(4):317–30.
- [13] Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat. Genet.* 2018;50(11):1505–13.
- [14] Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PIW, Chen H, et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels. *Science.* 2007;316(5829):1331–6.
- [15] Zapata-Bravo E, Pacheco-Orozco RA, Payán-Gómez C, López-Rippe J. Abordaje nutrigenómico de la obesidad: ¿dónde estamos? *Rev. Nutr. Clínica. Metab.* 2021;4(1):25–34.
- [16] Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 2007;447(7143):396–8.
- [17] Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3425.
- [18] Keating ST, El-Osta A. Epigenetics and Metabolism. *Circ. Res.* 2015;116(4):715–36.

- [19] Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105(44):17046–9.
- [20] Weisbeck A, Jansen R. Nutrients and the Pancreas: An Epigenetic Perspective. *Nutrients.* 2017;9(3):283.
- [21] Leung A, Trac C, Du J, Natarajan R, Schones DE. Persistent Chromatin Modifications Induced by High Fat Diet. *J. Biol. Chem.* 2016;291(20):10446–55.
- [22] Liu B, Qian S-B. Translational Regulation in Nutrigenomics. *Adv. Nutr.* 2011;2(6):511–9.
- [23] Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O’Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev. Diabet. Stud.* 2015;12(1–2):159–95.
- [24] Skol AD, Jung SC, Sokovic AM, Chen S, Fazal S, Sosina O, et al. Integration of genomics and transcriptomics predicts diabetic retinopathy susceptibility genes. *ELife.* 2020;9:e59980.
- [25] Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics, and the Practice of Dietetics. *J. Am. Diet. Assoc.* 2006;106(3):403–13.
- [26] Castañer O, Corella D, Covas MI, Sorlí JV, Subirana I, et al. In vivo transcriptomic profile after a Mediterranean diet in high-cardiovascular risk patients: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98(3):845–53.
- [27] Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *Lifest. Genom.* 2016;9(1):12–27.
- [28] Rezzi S, Martin F-PJ, Kochhar S. Defining Personal Nutrition and Metabolic Health Through Metabonomics. In: Kroemer G, Mumberg D, Keun H, Riefke B, Steger-Hartmann T, Petersen K, editores. *Oncogenes Meet. Metabolism.* Berlin: Springer; 2008: 251–64.
- [29] Schönfeldt HC, Pretorius B, Hall N. Bioavailability of Nutrients. In: *Encyclopedia of Food and Health.* South Africa: Elsevier; 2016: 401–406.
- [30] Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, et al. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(5):833–46.
- [31] Newgard CB. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell. Metab.* 2017;25(1):43–56.
- [32] García-Cañas V, Simó C, León C, Cifuentes A. Advances in Nutrigenomics research: Novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010;51(2):290–304.
- [33] Walker ME, Song RJ, Xu X, Gerszten RE, Ngo D, Clish CB, et al. Proteomic and Metabolomic Correlates of Healthy Dietary Patterns: The Framingham Heart Study. *Nutrients.* 2020;12(5):1476.
- [34] Van Ommen B, van den Broek T, de Hoogh I, van Erk M, van Someren E, Rouhani-Rankouhi T, et al. Systems biology of personalized nutrition. *Nutr. Rev.* 2017;75(8):579–99.

Systematic Review

Total Antioxidant Capacity in Obese and Non-Obese Subjects and Its Association with Anthro-Metabolic Markers: Systematic Review and Meta-Analysis

Wendoline Anaya-Morua ^{1,†}, José Rafael Villafan-Bernal ^{2,3,4,†} , Esther Ramírez-Moreno ⁵ ,
Humberto García-Ortiz ⁴ , Raigam Jafet Martínez-Portilla ^{3,6}, Cecilia Contreras-Cubas ⁴,
Angélica Martínez-Hernández ⁴, Federico Centeno-Cruz ⁴ , Florencia Estefana Pedroza-Montoya ³,
Lorena Orozco ^{4,*} and Francisco Barajas-Olmos ^{4,*} 

- ¹ Academic Area of Medicine, Interdisciplinary Research Center, Institute of Health Sciences, Autonomous University of the State of Hidalgo, Pachuca 42160, Mexico; an467887@uaeh.edu.mx
 - ² Investigador por México, Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT), Mexico City 03940, Mexico; jvillafan@inmegen.edu.mx
 - ³ Iberoamerican Research Network in Obstetrics, Gynecology and Translational Medicine, Mexico City 42160, Mexico; sub.invclinica@inper.gob.mx (R.J.M.-P.); florencia.pedroza@edu.uaa.mx (F.E.P.-M.)
 - ⁴ Immunogenomics and Metabolic Diseases Laboratory, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SS, Mexico City 14610, Mexico; hgarcia@inmegen.gob.mx (H.G.-O.); ccontreras@inmegen.gob.mx (C.C.-C.); amartinez@inmegen.gob.mx (A.M.-H.); fcenteno@inmegen.gob.mx (F.C.-C.)
 - ⁵ Academic Area of Nutrition, Interdisciplinary Research Center, Institute of Health Sciences, Autonomous University of the State of Hidalgo, Pachuca 42184, Mexico; esther_ramirez@uaeh.edu.mx
 - ⁶ Clinical Research Branch, Evidence-Based Medicine Department, National Institute of Perinatology, Mexico City 11000, Mexico
- * Correspondence: lorozco@inmegen.gob.mx (L.O.); fbarajas@inmegen.gob.mx (F.B.-O.)
† These authors contributed equally to this work.



Citation: Anaya-Morua, W.; Villafan-Bernal, J.R.; Ramírez-Moreno, E.; García-Ortiz, H.; Martínez-Portilla, R.J.; Contreras-Cubas, C.; Martínez-Hernández, A.; Centeno-Cruz, F.; Pedroza-Montoya, F.E.; Orozco, L.; et al. Total Antioxidant Capacity in Obese and Non-Obese Subjects and Its Association with Anthro-Metabolic Markers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants* **2023**, *12*, 1512. <https://doi.org/10.3390/antiox12081512>

Academic Editors: Agata Stanek and Bahare Fazeli

Received: 5 July 2023
Revised: 26 July 2023
Accepted: 26 July 2023
Published: 28 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The total antioxidant capacity (TAC) has been related to the development of and complications associated with chronic diseases, but its importance during obesity is not entirely clear. We conducted a systematic review and meta-analysis to clarify whether there are differences or similarities in the TAC between subjects with obesity (SO) and subjects with normal weight (NW). Following the recommendations of PRISMA and Cochrane, we performed a systematic search in the PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane, and PROSPERO databases, identifying 1607 studies. Among these, 22 studies were included in the final analysis, comprising 3937 subjects (1665 SO and 2272 NW) in whom serum TAC was measured, and from these 19,201 subjects, the correlation of serum TAC with anthro-metabolic parameters was also estimated. The Newcastle–Ottawa method was used for the evaluation of the risk of bias. Using a random-effect model (REM), TAC was reduced in SO independently of age (SMD, -0.86 ; 95% CI -1.38 to -0.34 ; $p = 0.0012$), whereas malondialdehyde (SMD, 1.50 ; 95% CI 0.60 to 2.41), oxidative stress index (SMD, 1.0 ; 95% CI 0.16 to 1.84), and total oxidant status (SMD, 0.80 ; 0.22 to 1.37) were increased. There were seven significant pooled correlations of TAC with anthropometric and metabolic parameters: weight ($r = -0.17$), hip circumference ($r = -0.11$), visceral adipose index ($r = 0.29$), triglycerides ($r = 0.25$), aspartate aminotransferase ($r = 0.41$), alanine aminotransferase ($r = 0.38$), and uric acid ($r = 0.53$). Our results confirm a decrease in TAC and an increase in markers of oxidative stress in SO and underpin the importance of these serum biomarkers in obesity.

Keywords: total antioxidant capacity; obesity; metabolic parameters; metanalysis; oxidative stress biomarkers

1. Introduction

Oxidative stress is defined as the imbalance between oxidants and antioxidants, with more antioxidants, inducing tissue injury in the body through DNA damage, lipid peroxidation, and protein denaturation, thus contributing to the pathogenesis of several conditions,

including cardiovascular and metabolic diseases [1–3]. To counteract oxidative stress, the human body synthesizes antioxidant enzymes and employs non-enzymatic antioxidants mainly coming from dietary intake and endogenous sources [4]. Therefore, estimating the antioxidant activity in body fluids and tissue homogenates may be helpful in understanding any impairment mechanisms of this process in diseases. The total antioxidant capacity (TAC) measures the capability of a fluid or tissue to scavenge free radicals without considering the activity of oxidants and redox enzymes in such a sample [5,6]. This measurement presents advantages over other chemical methods since it integrates all measurable antioxidants and is thus a widely reported biochemical parameter. TAC has attracted attention in the study of diverse diseases such as type 2 diabetes, where low serum TAC has been related to its pathogenesis and chronic complications in both the microvascular and cardiovascular systems [7–9]. However, in other pathologies such as obesity, differences in serum TAC between subjects with obesity (SO) and subjects with normal weight (NW) are still controversial, as well as whether these differences are significantly related to other metabolic abnormalities [10,11]. For example, while some studies have reported lower serum TAC in SO compared to NW [10,11], others have not found such differences or have reported higher levels [12,13]. Obesity is a worldwide public health problem that contributes to excess morbidity and mortality, and there is growing evidence indicating that several of its comorbidities result from the excessive production of reactive oxygen species [14–19]. Therefore, it is necessary to look more deeply into the role of serum TAC levels in obesity and their relationship to clinical or biochemical parameters. Thus, the aim of this systematic review and meta-analysis was to determine whether differences exist in the serum TAC between SO and NW, as well as to investigate its correlation with metabolic-related traits.

2. Materials and Methods

2.1. Protocol Registration

This protocol was registered in the PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews under registration number CRD42022366334.

2.2. Information Sources and Search Strategy

PubMed, SCOPUS, Web of Science, The Cochrane Library, and PROSPERO database were used to identify relevant studies on serum TAC in SO and NW. Other relevant publications were manually searched. The first search was conducted on 20 September 2022 by combining MeSH terminology with Boolean operators “OR” and “AND”. A screening update was extended until 30 April 2023. The included keywords were (“obeses”[All Fields] OR “obesity”[MeSH Terms] OR “obesity”[All Fields] OR “obese”[All Fields] OR “obesities”[All Fields] OR “obesity s”[All Fields]) AND (“total”[All Fields] OR “totaled”[All Fields] OR “totaling”[All Fields] OR “totalled”[All Fields] OR “totalling”[All Fields] OR “totals”[All Fields]) AND (“antioxidant s”[All Fields] OR “antioxidants”[Pharmacological Action] OR “antioxidants”[MeSH Terms] OR “antioxidants”[All Fields] OR “antioxidant”[All Fields] OR “antioxidating”[All Fields] OR “antioxidation”[All Fields] OR “antioxidative”[All Fields] OR “antioxidatively”[All Fields] OR “antioxidatives”[All Fields] OR “antioxidizing”[All Fields]) AND (“capacities”[All Fields] OR “capacity”[All Fields])), and the search was sorted by date. A complete search strategy is provided in Supplementary Table S1. This screening was performed by two independent authors (W.A.-M. and J.R.V.-B.) who identified studies in English or Spanish without publication time restrictions. These authors filtered the relevant abstracts blinded to authorship, authors’ institutional affiliation, and study results.

2.3. Eligibility Criteria

This systematic review and meta-analysis adhered to the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines [20] and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [21]. The inclusion criteria

were observational studies of SO and NW undergoing the measurement of serum TAC. Studies were excluded when no information was provided on mean TAC, TAC values were reported only in graphs, no full text was available, the sample size was <20 per group, patients with obesity and overweight were combined, and the risk of bias evaluation was lower than six stars. Two reviewers independently screened each study (W.A.-M. and J.R.V.-B.), and the judgments of a third and fourth reviewer (F.B.-O. and L.O.) were employed to settle disagreements.

2.4. Data Extraction

Information from qualified studies was extracted by two independent researchers using a datasheet template based on one from the Cochrane Consumers and Communication Review Group. Then, two reviewers independently performed quality control on the extracted data, followed by cross-validation before statistical analysis. The information included the first author, year of publication, country where the study was conducted, inclusion and exclusion criteria, total number of patients included in the study, number of SO and NW, mean and standard deviation values for serum TAC, units and method of measurement, and intra- and inter-assay variation coefficients. When available, we collected information on age, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), and serum levels of metabolic parameters. We also extracted the correlation coefficient of serum TAC with anthropometric (age, weight, waist circumference, hip circumference, waist-to-hip ratio, body mass index, adipose-visceral index, diastolic blood pressure, and systolic blood pressure) and biochemical parameters (levels of total cholesterol, C-reactive protein, HDL-c, LDL-c, triglycerides, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, fasting glucose, HOMA-IR, insulin, uric acid, and ceruloplasmin) when available. Obesity and normal weight definitions were based on the World Health Organization or on population-specific criteria (Supplementary Table S2). These definitions and those for anthropometric and biochemical parameters were extracted from each primary article.

2.5. Assessment of Risk of Bias

The Newcastle–Ottawa Scale for case–control studies [22] was used to evaluate the quality of observational studies by two independent reviewers (F.E.P.M. and R.J.M.-P.). A third and fourth evaluator resolved any disagreement between the main reviewers (E.R.M. and F.C.C.). The quality of studies was judged by this scale on three dimensions: the selection of the study groups, the comparability of the groups, and the ascertainment of exposure. Only studies with six or more stars were included because they were considered high-quality [22].

2.6. Data Analysis

Extracted data on serum TAC levels were pooled in a meta-analysis expressing the effect size as the standardized mean difference (SMD) between SO and NW because each study reported it in different units. A pooled correlation coefficient was estimated to analyze correlations between TAC and anthropometric and biochemical parameters. We estimated the random-effect model (REM) weighting based on the inverse of variance for both SMD and pooled correlations because studies were performed in individuals of different populations, and we cannot assume that the studies share a common effect size [23]. The SMD in serum TAC between SO and NW and the pooled correlations are presented using Forest plots. Publication bias and systematic heterogeneity were visually assessed through funnel plots and the COPAS method.

Between-study heterogeneity was evaluated using τ^2 , Cochran's Q, and I^2 statistics [24]. A Baujat analysis was performed to evaluate the contribution of individual-study heterogeneity to the overall effect size. To assess the "small-study effect", a cumulative analysis was performed and presented as a Forest plot.

To explain heterogeneity and determine variables affecting serum TAC, we performed analysis by subgroups and multiple meta-regression with the Hedges method as planned

in the PROSPERO protocol, using patient age, altitude, and the continent as covariates. We added other covariates such as BMI, because its values were wide-ranging within SO; the method for TAC quantification, because the introduction of different kits over the years based on different principles might have an impact on heterogeneity; and the sample size, because at a lower sample size, there is a higher dispersion of data according to the central limit theorem. The resulting R^2 was reported to represent the amount of heterogeneity explained by the model and regression coefficients to stand the influence of each covariate.

The complete statistical analysis was conducted using R studio v4.2.1 (The R Foundation for Statistical Computing, <https://www.R-project.org/>, accessed on 8 August 2022) and the packages meta v6.5-0, metafor v4.2-0, and metasens v1.5-2.

3. Results

3.1. Study Selection

A total of 1607 studies were found: 1605 during database searching and 2 manually. Figure 1 shows the PRISMA flow diagram. The full texts of 52 studies were assessed for eligibility: 22 were included in the qualitative and quantitative synthesis (Table 1), the reasons for non-inclusion of the 30 studies are summarized in Table 2, and the complete list is shown in Supplementary Table S3. The most frequent reasons for the exclusion of studies were the inclusion of overweight subjects within SO or NW groups, the co-existence of comorbidities such as type 2 diabetes or polycystic ovarian syndrome in the OS group, a sample size lower than 20 by group, and no comparison of SO versus NW.

Table 1. Summarized characteristics of the included studies (n = 3937 subjects). Complete characteristic list is shown in Supplementary Table S4.

Author (Year of Publication)	Country of the Sample	Sample Size (n)			Proportion of SO:NW	Mean Age (Years) at Inclusion		Mean BMI		Proportion of Male:Female
		SO	NW	Total		SO	NW	SO	NW	
Amirkhizi (2010) [25]	Iran	25	79	104	0.24:0.76	39	27	33.6	23.4	0:1
Asghari (2021) [26]	Iran	140	90	230	0.61:0.39	41	40.2	32.3	23.6	0.58:0.42
Aslan (2017) [27]	Turkey	27	26	53	0.51:0.49	30	28	36.31	36.31	0.58:0.42
Aysegül (2014) * [28]	Turkey	38	51	89	0.43:0.57	9.42	9.29	27.63	17.42	0.52:0.48
Chen (2014) & [11]	China	31	30	61	0.51:0.49	44.9	44.03	28.9	22.7	1:0
Chrysohoou (2007) [10]	Greece	540	1226	1766	0.31:0.69	50	41	-	-	0.40:0.60
Dambal (2011) [29]	India	50	50	100	0.5:0.5	-	-	-	-	0.40:0.60
Dursun (2016) [30]	Turkey	20	20	40	0.5:0.5	27.9	26.11	34.08	22.15	0:1
Eren (2014) [12]	Turkey	95	56	151	0.63:0.37	13.34	13.95	31.14	18.85	0.43:0.57
Faienza (2012) † [31]	Italy	55	30	85	0.65:0.35	11.4	10.4	2.22	0.37	0.51:0.49
García-Sánchez (2020) [32]	Mexico	33	23	56	0.59:0.41	56.45	68.7	-	-	0.25:0.75
Hadžović-Džuvo (2015) [33]	Herzegovina and Bosnia	23	36	59	0.39:0.61	-	-	-	-	0:1
Karaouzene (2011) [34]	Algeria	85	120	205	0.41:0.59	48	46	33.2	23.5	1:0
Lejawa (2021) [13]	Poland	49	49	98	0.5:0.5	30.5	30.9	32.6	23.36	1:0
Mahasneh (2016) [35]	USA	35	46	81	0.43:0.57	-	-	-	-	0:1
Matusik (2015) * + [36]	Poland	78	82	160	0.49:0.51	13.96	13.72	2.96	0.38	0.52:0.48
Park (2016) & [37]	Korea	33	45	78	0.42:0.58	65.3	66.6	26.3	22.5	0.55:0.45
Pirgon (2013) [38]	Turkey	46	29	75	0.61:0.39	12.5	12.7	30.63	18.36	0.48:0.52

Table 1. Cont.

Author (Year of Publication)	Country of the Sample	Sample Size (n)			Proportion of SO:NW	Mean Age (Years) at Inclusion		Mean BMI		Proportion of Male:Female
		SO	NW	Total		SO	NW	SO	NW	
Rowicka (2017) + [39]	Polonia	62	21	83	0.75:0.25	7.5	6.4	23.5	19.5	0.39:0.61
Skalicky (2008) [40]	Czech Republic	40	48	88	0.45:0.55	50	52.12	35.3	21.86	0.52:0.48
Sonoli (2015) [41]	India	70	35	105	0.67:0.33	23.1	22.9	31.38	23.07	0.5:0.5
Vehapoglu (2016) * [42]	Turkey	90	80	170	0.53:0.47	7.4	7.2	25.78	16.75	0.47:0.53

& Cut-off of BMI population specific to obesity; + the cut-off for obesity was BMI with z-score ≥ 3 standard deviations; * The criterion for obesity was BMI \geq the 95th. † Values are expressed as BMI Z-score. SO: Subjects with obesity; NW: normal-weight subjects; BMI: body mass index.

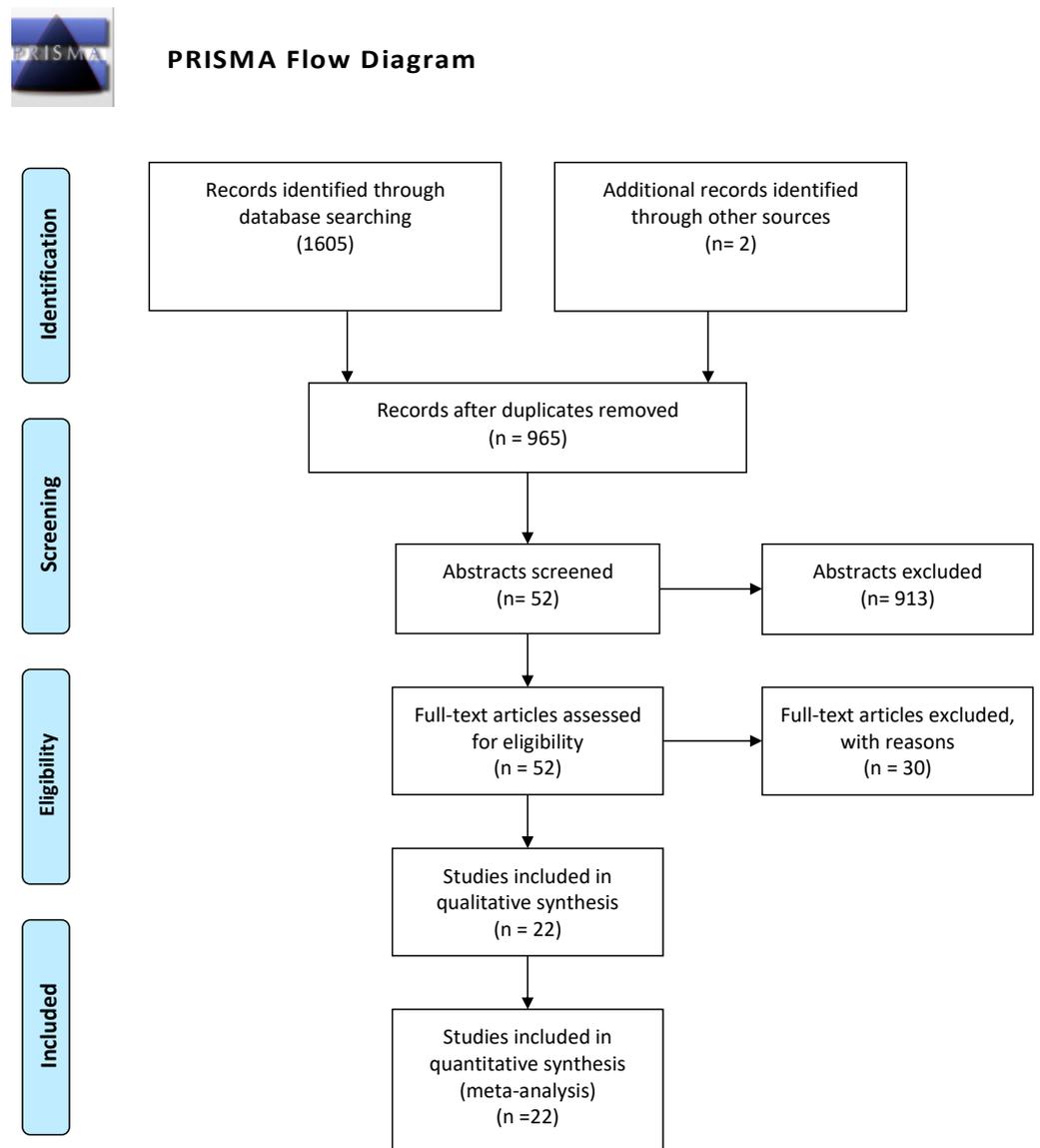
Table 2. Summary of reasons for non-inclusion in this metanalysis.

Reason for Non-Inclusion	Number of Articles
The inclusion of overweight subjects within the SO group	5
The inclusion of overweight subjects within the NW group	4
All included patients had type 2 diabetes	4
The sample size was lower than 20 by group	4
No comparison of SO versus NW, instead there was a comparison of metabolic syndrome versus non-metabolic syndrome	4
Studies performed in patients with polycystic ovary syndrome	2
Article written in Turkish	1
Duplicated publication, data were published previously	1
Low score on the Newcastle–Ottawa scale	1
TAC was measured in seminal fluid	1
The sample size was lower than 20 by group and Newcastle–Ottawa score was 5.	1
The study groups were prediabetes versus normal fasting glycemia; thus, patients were not classified as SO and NW	1
No comparison of TAC in SO versus NW, instead authors compare men versus women	1

SO: Subjects with obesity; NW: normal-weight subjects; BMI: body mass index; TAC: total antioxidant capacity.

3.2. Risk of Bias of the Included Studies

In order to improve on future studies, we assessed the risk of bias using the Newcastle–Ottawa scale; one study was awarded six stars, two with seven, five with eight, and fourteen with nine. The main reasons for assigning fewer stars were a lack of representativeness of the cases, no explicit selection of the controls, and a lack of control for additional outcomes (Table 3).



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Figure 1. PRISMA flow diagram showing the four phases of the study (search, screening, eligibility and inclusion steps) [43].

Table 3. Newcastle–Ottawa scale for case–control studies included in this article.

Study	Year	Is the Case Definition Adequate?	Selection		Definition of Controls		Comparability		Exposure		Stars
			Representativeness of the Cases	Selection of Controls	Definition of Controls	Design or Analysis (Age/Other)	Comparability of Cases and Controls on the Basis of the	Ascertainment of Exposure	Same Method of Ascertainment for Cases and Controls	Non-Response Rate	
Asghari [26]	2021	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Chen [11]	2014	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Dambal [29]	2011	*	-	*	-	*	-	*	*	*	6
Dursun [30]	2016	*	-	*	*	-	*	*	*	*	7
Eren [12]	2014	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Faienza [31]	2012	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Karaouzene [34]	2010	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Lejawa [13]	2021	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Matusik [36]	2015	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Aslan [28]	2017	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Park [37]	2016	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Pirgon [38]	2013	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Rowwicka [39]	2017	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8
Skalicky [40]	2008	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Sonoli [41]	2015	*	*	*	*	*	-	*	*	*	9
Amirkhizi [25]	2010	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8
Chrysohoou [10]	2007	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8
García Sánchez [32]	2020	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Hadžović-Džuvo [33]	2015	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8
Mahasneh [35]	2016	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Vehapoglu [42]	2016	*	*	*	*	*	-	*	*	*	8
Ayşegül [28]	2014	*	*	*	*	*	-	*	*	*	7

*: star; - : not-awarded with a star.

3.3. Synthesis of the Studies

This meta-analysis comprised 3937 subjects (1665 SO and 2272 NW) from 22 studies. The mean age of SO was 30.6 ± 18.5 years, and that of NW was 29.8 ± 19.4 years. The mean BMI was 30.4 ± 4.1 Kg/m² for SO and 21.0 ± 2.6 Kg/m² for NW. The pooled male-to-female proportion was 0.56:0.44. All studies quantified TAC in serum using a colorimetric method, and the intra- and inter-assay coefficients of variation oscillated between 3 and 7%. The selected studies' sample sizes ranked 21 to 1226 in NW groups and 21 to 540 in the SO groups. Seven studies were performed in Europe, twelve in Asia, one in Africa, and two in America.

3.4. Differences in Total Antioxidant Capacity among SO and NW

The quantitative synthesis of the 22 included studies demonstrated lower serum TAC in SO than in NW (SMD, -0.86 ; 95% CI -1.38 to -0.34 ; $p = 0.0012$; random-effects model). The Q value (757.5; $p < 0.0001$) demonstrated that the effect size varies across studies, and the I² indicates that 96.0% of such variation is attributed to the true effect rather than random error (Figure 2).

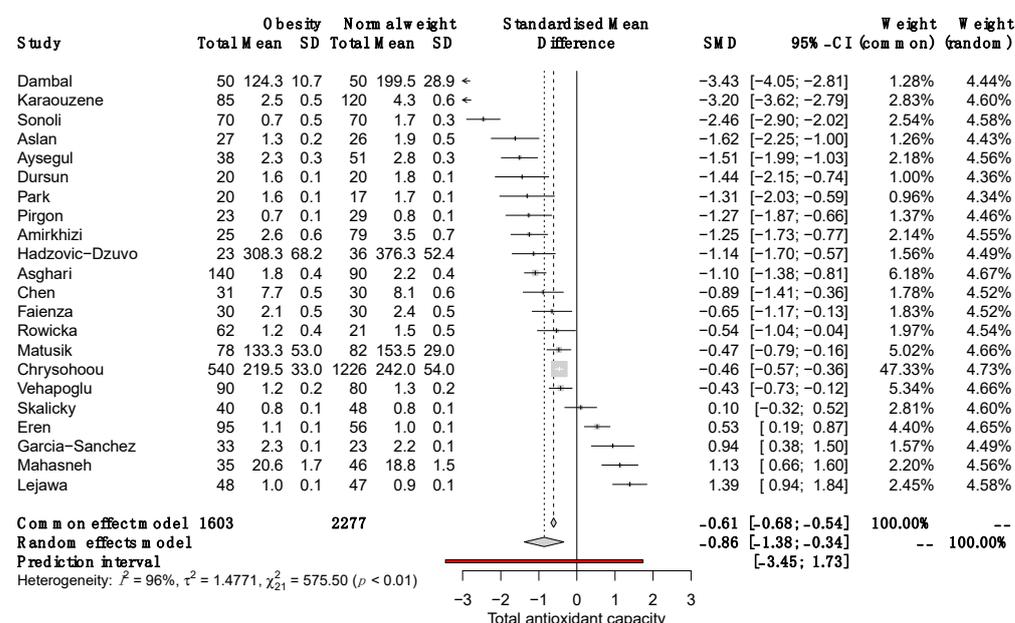


Figure 2. Forest plot on the difference in TAC between SO and NW for each study and the pooled estimates. SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference; CI, confidential interval [10–13,25–42].

3.5. Correlations of TAC with Anthropometric and Metabolic Parameters

In the 22 included studies, the authors reported 21 correlations between TAC and other clinical and biochemical parameters, comprising 19,201 subjects. Among these, the most frequently correlated parameter was BMI (n = 15), followed by WHR (n = 11) and age (n = 6). After correlation analysis using the REM, we documented seven significant pooled correlations of TAC with weight (r = -0.17), hip circumference (r = -0.11), visceral adipose index (r = 0.29), triglycerides (r = 0.25), aspartate aminotransferase (r = 0.41), alanine aminotransferase (r = 0.38), and uric acid (r = 0.53). In addition, HDL-c and LDL-c had borderline correlations, and all correlations are shown in Table 4.

Table 4. Correlations of TAC with anthropometric and metabolic parameters (n = 19,201).

Parameter	n	Pooled Correlations (Random Effects Model)	I ²
Age	718	0.01 (−0.11; 0.13)	61%
Weight	1870	−0.17 (−0.27; −0.06)	78%
Waist circumference	1929	−0.10 (−0.32; 0.13)	84%
Hip circumference	1766	−0.11 (−0.21; −0.01)	77%
Waist-to-hip ratio	2805	−0.03 (−0.18; 0.12)	87%
BMI	3166	0.03 (−0.11; 0.17)	89%
Adipose-visceral index	520	0.29 (0.03; 0.51)	86%
Total cholesterol	678	0.13 (−0.03; 0.27)	71%
C-reactive protein	351	0.19 (−0.15; 0.49)	91%
HDL-c	678	−0.16 (−0.31; 0.01)	74%
LDL-c	678	0.11 (−0.00; 0.21)	48%
Triglycerides	678	0.25 (0.02; 0.45)	85%
Aspartate aminotransferase	173	0.41 (0.28; 0.53)	0%
Alanine aminotransferase	173	0.38 (0.25; 0.50)	0%
Fasting plasma glucose	678	0.05 (−0.03; 0.12)	0%
HOMA-IR	245	0.32 (−0.63; 0.89)	98%
Insulin	245	0.28 (−0.61; 0.86)	98%
Uric acid	520	0.53 (0.26; 0.72)	90%
Diastolic blood pressure	595	0.05 (−0.14; 0.24)	78%
Systolic blood pressure	595	0.13 (−0.15; 0.38)	89%
Ceruloplasmin	140	−0.12 (−0.28; 0.05)	0%
Total	19,201		

Bold parameters denote statistical significance. BMI: Body mass index; HDL-c: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: Low-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for insulin resistance.

3.6. Subgroup Analysis by Sex, Age, Methods Used for Determining Serum TAC, and Study Sample Size

To explain the heterogeneity between studies and determine the characteristics influencing effect size, we performed a subgroup analysis. Pooled results showed significant differences in TAC between female SO and NW (SMD, −1.56; 95% CI −3.08 to −0.004) but not males (SMD, −1.00; 95% CI −2.51 to 0.52; Figure 3).

Significant differences in serum TAC between SO and NW remained in adult and pediatric patients (SMD −0.98, 95% CI −1.71 to −0.25; and −0.60, 95% CI −1.09 to −0.11, respectively; Figure 4). Subgroup analysis revealed that in studies with a sample size >100, the SMD of serum TAC was significantly different between SO and NW (SMD, −1.35; 95% CI −2.24 to −0.46) but not in studies with n < 100 (Figure 5). Furthermore, the studies based on the reduction of Cu⁺² to Cu⁺¹ for measuring TAC exhibited opposite results to the rest of the methods and the highest variability of the results (Supplementary Figure S1). Therefore, sex, sample size, and the method of TAC measurement influence the differences in serum TAC but do not explain the whole heterogeneity between studies.

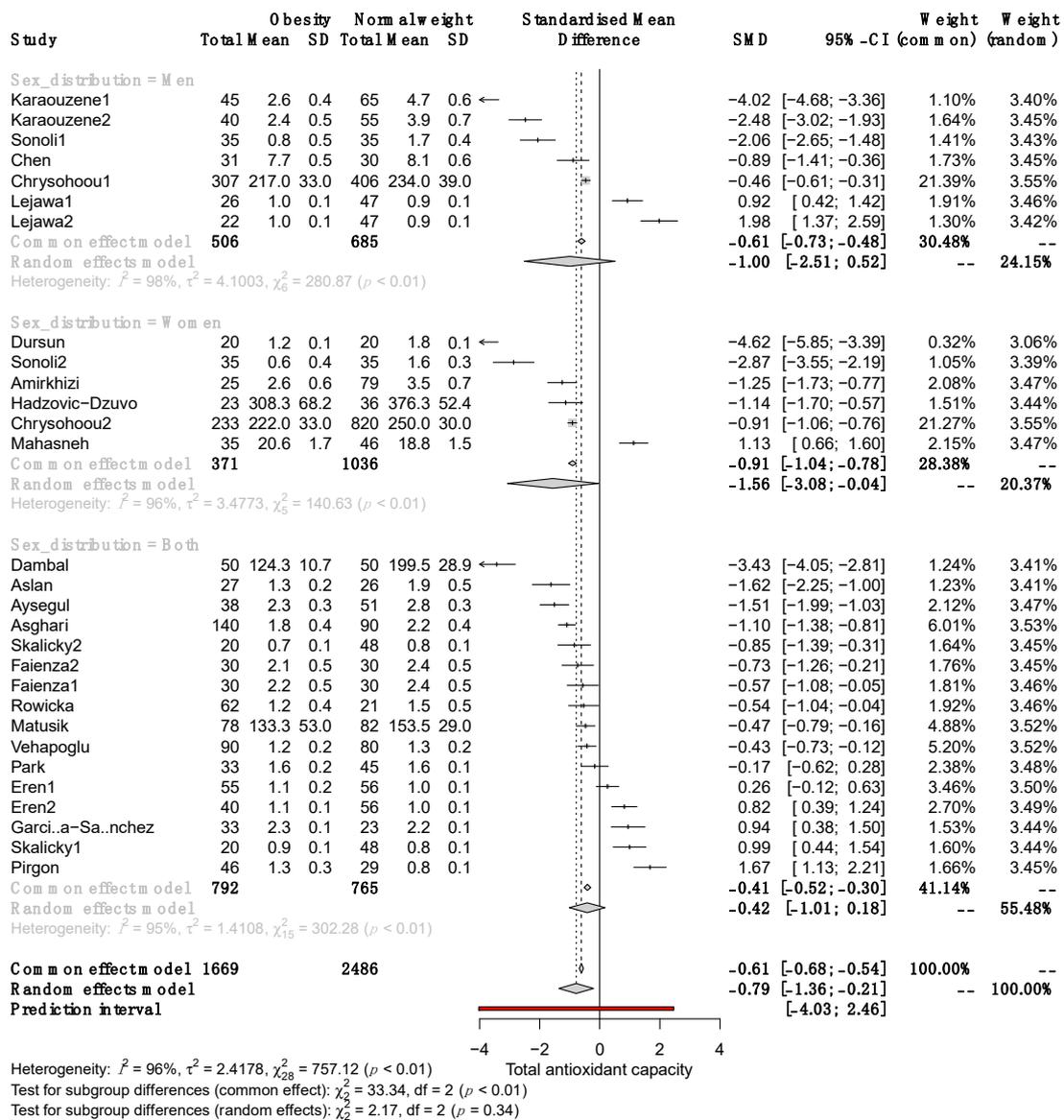


Figure 3. Forest plot exhibiting a subgroup analysis of the difference in TAC between SO and NW for men, women, and both sexes. SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference; CI, confidence interval [10–13,25–42].

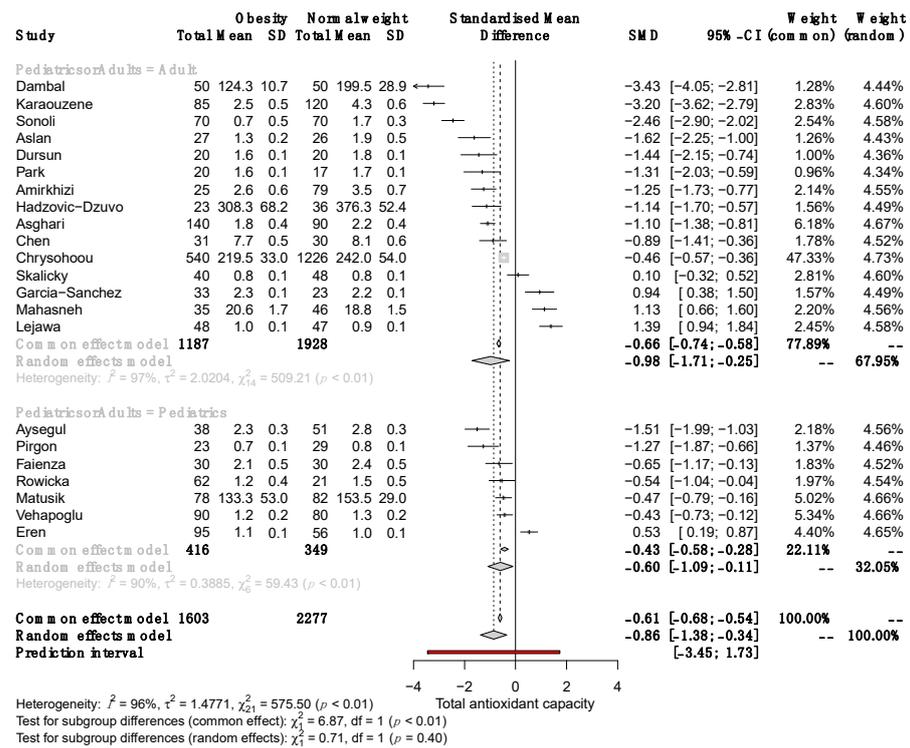


Figure 4. Forest plot exhibiting a subgroup analysis of the difference in TAC between SO and NW for studies performed in adult and pediatric patients. SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference; CI, confidential interval [10–13,25–42].

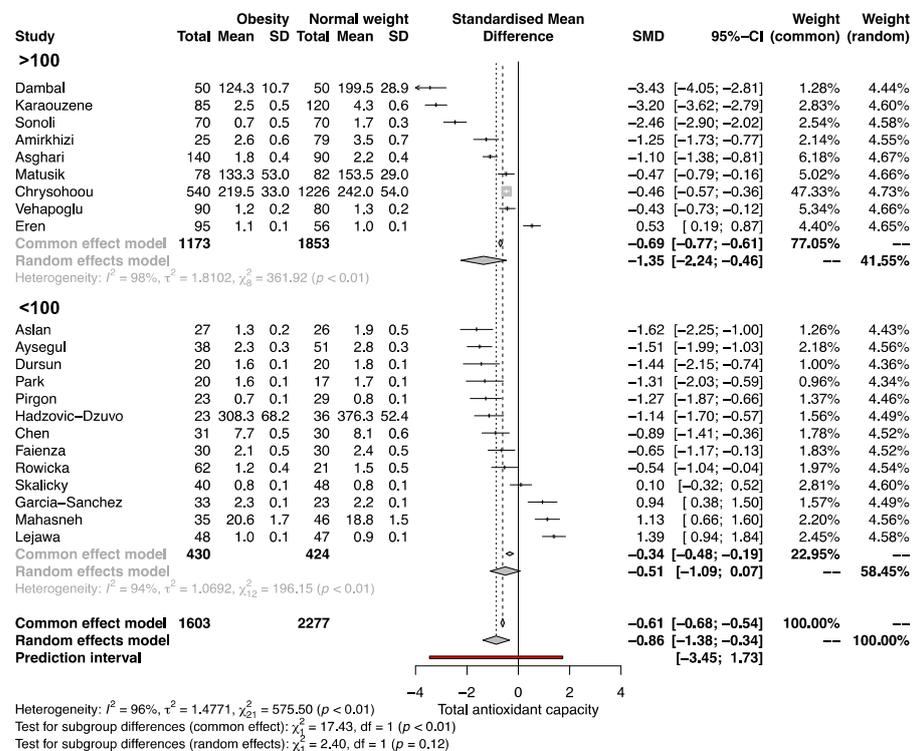


Figure 5. Forest plot exhibiting a subgroup analysis of the difference in TAC between SO and NW for studies including more and less than 100 subjects. SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference; CI, confidential interval [10–13,25–42].

3.7. Other Oxidative-Stress-Related Parameters and Their Correlation with Anthro-Metabolic Parameters

Other parameters related to oxidative stress that were included were arylesterase, catalase, superoxide dismutase, ceruloplasmin, zinc and copper redox in red blood cells, glutathione peroxidase, malondialdehyde (MDA), oxidative stress index (OSi), paraoxonase, total oxidant status (TOS), vitamin C, and vitamin E (Supplementary Table S2). The meta-analysis of these parameters revealed that MDA (SMD, 1.50; 95% CI 0.60 to 2.41), OSi (SMD, 1.0; 95% CI 0.16 to 1.84), and TOS (SMD, 0.80; 95% CI 0.22 to 1.37) were significantly higher in SO than NW (Supplementary Figure S1).

During the systematic review of articles, we found two out of three studies reported a positive correlation of MDA with weight, BMI, waist circumference, and waist-to-hip ratio. From eight studies measuring TOS, four communicated positive correlations with BMI, visceral adipose index, waist-to-hip ratio, fat mass, obesity duration, triglycerides, total cholesterol, ApoB, HDL-c, hsCRP, glucose, HbA1c, and uric acid but negative correlation with fat-free mass and predicted muscle mass. Finally, from five studies, including OSi, three revealed a positive correlation with BMI, HOMA-IR, and insulin and a negative correlation with visceral adipose index and triglyceride serum levels (Supplementary Table S5).

3.8. Heterogeneity, Variability Analysis, and Publication Bias

The multivariate meta-regression was employed to simultaneously analyze the effect of some cofactors on the heterogeneity (sex, the continent of origin of patients, BMI, altitude, and the method for TAC quantification).

The meta-regression results show that the only significant cofactor explaining variability was the method of the reduction of Cu^{+2} to Cu^{+1} for TAC measurement (estimates: -68.09 ; 95% CI $-0.83.36$ to -52.82 ; $p < 0.0001$) without residual heterogeneity ($I^2 = 0$) (Table 5).

Table 5. Multivariate meta-regression analysis of heterogeneity modulators.

Covariate	Estimate	95% CI		p-Value	R ² (%) *
Sex female	0.0986	1.5050	1.7023	0.9040	
Asian continent	1.4377	-0.4697	3.3451	0.1396	
European continent	1.8341	-0.0275	3.6957	0.0535	
BMI	-0.0315	-0.1857	0.1227	0.6890	
Age	-0.0003	0.0150	0.0144	0.9698	
Altitude	-0.0001	-0.0029	0.0001	0.7924	100.0
Method of TAC quantification: reduction of Cu^{+2} to Cu^{+1}	-68.0922	-83.3645	-52.8199	<0.0001 **	
Method of TAC quantification: Enzymatic reaction of peroxides and peroxidases (TBM)	-0.5555	1.4932	-2.6042	0.5951	
Intercept	-0.9830	-5.3560	3.3901	0.6595	

* Other estimates: $\text{Tau}^2 = 4081.0152$, $\text{tau} = 63.8828$, $\text{H}^2 = 50$. CI, confidential interval, ** denote statistical significance.

Funnel plot analysis showed a trend toward a small-study effect in which studies with higher standard errors (smaller studies) represented a significant variation in the pooled estimates (Supplementary Figure S2). Also, COPAS analysis showed a very low probability that only studies with a large number data could have been published, which means a low probability of publication bias (Supplementary Figure S2).

4. Discussion

4.1. Main Findings

Cumulative evidence suggests that the alteration of TAC is relevant to health. The evidence of good-quality studies demonstrates that TAC is reduced in subjects with obesity with a large effect size (SMD, -0.86 ; 95% CI -1.38 to -0.34 ; $p = 0.0012$) according to Cohen's classification [44]. This finding clarifies that serum antioxidant status is altered during obesity.

The subgroup analysis of the difference in TAC between SO and NW indicated that the reduction in serum TAC is not influenced by age because the differences are conserved in pediatric and adult subjects. However, sex, sample size, and the method of TAC quantification influenced the results because only studies performed on women, including >100 subjects and whose serum TAC was measured using a different method to that based on the reduction of Cu^{+2} to Cu^{+1} , led to significant differences in serum TAC between SO and NW. Therefore, the absence of significant differences in TAC in some studies and the high heterogeneity may be explained by these parameters, although we cannot discard biological variabilities or other factors not measured in the primary studies, such as the antioxidant capacity of the diet. Scientific evidence suggests that nutritional behaviors, supplement consumption, and dietary intakes can modify TAC [45,46]. For example, a recent systematic review revealed that folic acid supplementation significantly improves the antioxidative defense system by increasing TAC [47].

Our analysis also revealed a significant correlation between TAC and serum levels of uric acid, triglycerides, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase. Among these, the highest correlation was found for uric acid ($r = 0.53$), followed by liver enzymes. These findings are plausible because previous research has documented that uric acid accounts for 60% of the antioxidant capacity of the plasma [48] and that its serum levels directly correlate with liver fat and the amount of visceral adipose tissue [49]. Uric acid has antioxidant properties in hydrophilic environments such as plasma, where it prevents lipid peroxidation and scavenges peroxynitrite and other prooxidant molecules [50]. On the other hand, the positive correlation of TAC with triglycerides is consistent with *in vivo* studies where TAC is positively correlated with LPL activity ($r = 0.979$), an enzyme whose activity increases in the presence of hypertriglyceridemia [51]. As far as we know, the physiological mechanism involving the positive correlation of TAC with liver enzymes levels has not yet been elucidated, so more studies are needed to obtain more insights into this oxidative process.

Except for TAC, no other biomarkers of antioxidant status were significantly different between SO and NW. However, three indicators of oxidant status (MDA, TOS, and OSi) were increased in SO and were correlated with adiposity, lipid, and glycemic-related traits. Our results reveal an imbalance in redox status in SO that can be measured in serum or plasma. This finding is essential since the redox imbalance is potentially involved in adipocyte dysfunction in SO and contributes to altered lipid and glucose metabolism [52].

4.2. Clinical Implications

Our results confirm that the serum's capacity to neutralize oxidative stress is altered in obesity, correlating with serum levels of uric acid, liver fat, and visceral adipose tissue. These findings indicate the necessity of implementing strategies to enhance the ability to neutralize oxidative stress in obesity, given the significant evidence linking it to comorbidities such as insulin resistance, diabetes, cardiovascular disease, and complications [53,54].

4.3. Strengths and Limitations

There are five main strengths of this study: it included all high-quality studies available in the literature fulfilling the inclusion criteria; it clarifies that serum TAC is different between SO and NW; it identifies significant correlations of TAC, MDA, TOS, and OSi with anthropometric and metabolic parameters; it identifies the factors influencing the differences in TAC between SO; and it identifies a factor that explained 100% of the het-

erogeneity of the results. However, there are some limitations to this study. The main one is the methodological heterogeneity associated with the design of the primary studies and the employment of different measurement techniques for determining TAC. Furthermore, under-represented populations such as Africans and Americans are desirable since studies were performed predominately in Asians and Europeans. Future studies should consider the weakness of primary studies and the limitations identified here to improve our knowledge about the participation of TAC in obesity and to fill the gaps in this field.

5. Conclusions

This study documents that serum TAC is significantly lower in SO compared to those with NW; however, indicators of oxidative stress (MDA, TOS, and OS) are increased. These indicators of redox status are related to metabolic and anthropometric parameters, including HbA1c, HOMA-IR, triglycerides, uric acid, visceral adipose index, and liver enzymes. These results also demonstrate that sex and sample size can influence TAC results. Based on these findings, we advise health policies focusing on increasing TAC through dietary intake to mitigate the impact of obesity-related comorbidities such as metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/antiox12081512/s1>. Supplementary Table S1: Query; Supplementary Table S2: Criteria employed for obesity classification, methods used for determining serum TAC, and other oxidative stress related parameters; Supplementary Table S3: Reason for exclusion; Supplementary Table S4: General characteristics of the included studies; Supplementary Table S5: Correlations of co-determined redox parameters with anthropo-metabolic biomarkers. Supplementary Figure S1: Forest plot exhibiting a subgroup analysis on the difference in TAC between SO and NW using the TAC measurement method; Supplementary Figure S2: Publication bias and systematic heterogeneity.

Author Contributions: Conceptualization, J.R.V.-B., L.O. and F.B.-O.; methodology, J.R.V.-B. and W.A.-M.; software, A.M.-H. and H.G.-O.; formal analysis, F.E.P.-M., C.C.-C., F.B.-O. and J.R.V.-B.; investigation, C.C.-C.; resources, E.R.-M. and L.O.; data curation, R.J.M.-P., F.E.P.-M., F.C.-C., J.R.V.-B., F.B.-O. and W.A.-M.; writing—original draft preparation, R.J.M.-P., A.M.-H., W.A.-M., J.R.V.-B., L.O. and F.B.-O.; writing—review and editing, W.A.-M., C.C.-C., J.R.V.-B., L.O., R.J.M.-P. and F.B.-O.; visualization, F.B.-O. and J.R.V.-B.; supervision, F.B.-O. and J.R.V.-B.; project administration, J.R.V.-B. and L.O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Publicly available data were analyzed in this study.

Acknowledgments: The authors acknowledge the support of the concession of a master fellowship CONAHCYT 797884 for Wendoline Anaya-Morua.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Cervantes Gracia, K.; Llanas-Cornejo, D.; Husi, H. CVD and Oxidative Stress. *J. Clin. Med.* **2017**, *6*, 22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Hajam, Y.A.; Rani, R.; Ganie, S.Y.; Sheikh, T.A.; Javaid, D.; Qadri, S.S.; Pramodh, S.; Alsulimani, A.; Alkhanani, M.F.; Harakeh, S.; et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells* **2022**, *11*, 552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ito, F.; Sono, Y.; Ito, T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants* **2019**, *8*, 72. [[CrossRef](#)]
4. Birben, E.; Sahiner, U.M.; Sackesen, C.; Erzurum, S.; Kalayci, O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J.* **2012**, *5*, 9–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Rubio, C.P.; Hernández-Ruiz, J.; Martínez-Subiela, S.; Tvarijonavičiute, A.; Ceron, J.J. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: An update. *BMC Vet. Res.* **2016**, *12*, 166. [[CrossRef](#)]

6. Bartosz, G. Non-enzymatic antioxidant capacity assays: Limitations of use in biomedicine. *Free Radic. Res.* **2010**, *44*, 711–720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Solis-Paredes, J.M.; Montoya-Estrada, A.; Cruz-Rico, A.; Reyes-Muñoz, E.; Perez-Duran, J.; Espino y Sosa, S.; Garcia-Salgado, V.R.; Sevilla-Montoya, R.; Martinez-Portilla, R.J.; Estrada-Gutierrez, G.; et al. Plasma Total Antioxidant Capacity and Carbonylated Proteins Are Increased in Pregnant Women with Severe COVID-19. *Viruses* **2022**, *14*, 723. [[CrossRef](#)]
8. Yaghoubi, N.; Youssefi, M.; Jabbari Azad, F.; Farzad, F.; Yavari, Z.; Zahedi Avval, F. Total antioxidant capacity as a marker of severity of COVID-19 infection: Possible prognostic and therapeutic clinical application. *J. Med. Virol.* **2022**, *94*, 1558. [[CrossRef](#)]
9. Pieme, C.A.; Tatangmo, J.A.; Simo, G.; Biapa Nya, P.C.; Ama Moor, V.J.; Moukette Moukette, B.; Tankeu Nzufu, F.; Njinkio Nono, B.L.; Sobngwi, E. Relationship between hyperglycemia, antioxidant capacity and some enzymatic and non-enzymatic antioxidants in African patients with type 2 diabetes. *BMC Res. Notes* **2017**, *10*, 141. [[CrossRef](#)]
10. Chrysohoou, C.; Panagiotakos, D.B.; Pitsavos, C.; Skoumas, I.; Papademetriou, L.; Economou, M.; Stefanadis, C. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2007**, *17*, 590–597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Chen, S.; Sun, L.; Gao, H.; Ren, L.; Liu, N.; Song, G. Visfatin and oxidative stress influence endothelial progenitor cells in obese populations. *Endocr. Res.* **2015**, *40*, 83–87. [[CrossRef](#)]
12. Eren, E.; Abuhandan, M.; Solmaz, A.; Taşkın, A. Serum paraoxonase/arylesterase activity and oxidative stress status in children with metabolic syndrome. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **2014**, *6*, 163–168. [[CrossRef](#)]
13. Lejawa, M.; Osadnik, K.; Osadnik, T.; Pawlas, N. Association of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotypes with Oxidative Stress Parameters and Telomere Length in Healthy Young Adult Men. Analysis of the MAGNETIC Study. *Antioxidants* **2021**, *10*, 1350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Sørensen, T.I.A.; Martinez, A.R.; Jørgensen, T.S.H. Epidemiology of Obesity. In *From Obesity to Diabetes*; Handbook of Experimental Pharmacology; Eckel, J., Clément, K., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2022; Volume 274, pp. 3–27.
15. Thomas-Valdés, S.; Tostes, M.D.G.V.; Anunciação, P.C.; da Silva, B.P.; Sant’Ana HM, P. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 3332–3343. [[CrossRef](#)]
16. Engin, A. Fat Cell and Fatty Acid Turnover in Obesity. In *Obesity and Lipotoxicity*; Advances in Experimental Medicine and Biology; Springer: Cham, Switzerland, 2017; Volume 960, pp. 135–160.
17. Engin, A. Endothelial Dysfunction in Obesity. In *Obesity and Lipotoxicity*; Advances in Experimental Medicine and Biology; Springer: Cham, Switzerland, 2017; Volume 960, pp. 345–379.
18. Kawai, T.; Autieri, M.V.; Scalia, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* **2021**, *320*, C375–C391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Matsuda, M.; Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes. Res. Clin. Pract.* **2013**, *7*, e330–e341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Brooke, B.S.; Schwartz, T.A.; Pawlik, T.M. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. *JAMA Surg.* **2021**, *156*, 787–788. [[CrossRef](#)]
21. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [[CrossRef](#)]
22. Wells, G.A.; Shea, B.; O’Connell, D.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2021. Available online: http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle_Ottawa_Scale_Pope_Bruce.pdf (accessed on 21 October 2022).
23. Borenstein, M.; Hedges, L.V.; Higgins, J.P.T.; Rothstein, H.R. Fixed-Effect Versus Random-Effects Models. In *Introduction to Meta-Analysis*; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, 2009; Volume 2, pp. 77–86.
24. Borenstein, M.; Higgins, J.P.T.; Hedges, L.V.; Rothstein, H.R. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res. Synth. Methods* **2017**, *8*, 5–18. [[CrossRef](#)]
25. Amirkhizi, F.; Siassi, F.; Djalali, M.; Foroushani, A.R. Evaluation of oxidative stress and total antioxidant capacity in women with general and abdominal adiposity. *Obes. Res. Clin. Pract.* **2010**, *4*, e209–e216. [[CrossRef](#)]
26. Asghari, S.; Hamed-Shahraki, S.; Amirkhizi, F. Vitamin D status and systemic redox biomarkers in adults with obesity. *Clin. Nutr. ESPEN* **2021**, *45*, 292–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Aslan, M.; Duzenli, U.; Esen, R.; Soyoral, Y.U. Serum prolidase enzyme activity in obese subjects and its relationship with oxidative stress markers. *Clin. Chim. Acta* **2017**, *473*, 186–190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Demir, A.D.; Erenberk, U.; Özgen, I.T.; Özkaya, E.; Türkmen, A.V.; Dündaröz, M.R.; Erel, Ö. Total antioxidant and oxidant status in obese children without insulin resistance. *Dicle Med. J.* **2014**, *41*, 257–261. [[CrossRef](#)]
29. Dambal, S.S.; Indumati, V.; Kumari, S. Role of oxidative stress in obesity with and insight into type II diabetes mellitus. *JCDR.* **2011**, *5*, 52–54.
30. Dursun, E.; Akalin, F.A.; Genc, T.; Cinar, N.; Erel, O.; Yildiz, B.O. Oxidative stress and periodontal disease in obesity. *Medicine* **2016**, *95*, e3136. [[CrossRef](#)]
31. Faienza, M.F.; Francavilla, R.; Goffredo, R.; Ventura, A.; Marzano, F.; Panzarino, G.; Marinelli, G.; Cavallo, L.; Di Bitonto, G. Oxidative Stress in Obesity and Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Horm. Res. Paediatr.* **2012**, *78*, 158–164. [[CrossRef](#)]

32. García-Sánchez, A.; Gámez-Nava, J.I.; Díaz-de la Cruz, E.N.; Cardona-Muñoz, E.G.; Becerra-Alvarado, I.N.; Aceves-Aceves, J.A.; Sánchez-Rodríguez, E.N.; Miranda-Díaz, A.G. The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **2020**, *13*, 1077–1087. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hadžović-Džuvo, A.; Valjevac, A.; Lepara, O.; Čustović, S.; Vatreš, A.; Agačević, A.; Rahmanović, S.; Zukić, S. Obesity is associated with decreased total antioxidant capacity in apparently healthy postmenopausal women. *Folia Medica Fac. Med. Univ. Sarav.* **2015**, *50*, 101–106.
34. Karaouzene, N.; Merzouk, H.; Aribi, M.; Merzouk, S.A.; Berrouguet, A.Y.; Tessier, C.; Narce, M. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2011**, *21*, 792–799. [[CrossRef](#)]
35. Mahasneh, A.A.; Zhang, Y.; Zhao, H.; Ambrosone, C.B.; Hong, C.C. Lifestyle predictors of oxidant and antioxidant enzyme activities and total antioxidant capacity in healthy women: A cross-sectional study. *J. Physiol. Biochem.* **2016**, *72*, 745–762. [[CrossRef](#)]
36. Matusik, P.; Prokopowicz, Z.; Norek, B.; Olszanecka-Glinianowicz, M.; Chudek, J.; Malecka-Tendera, E. Oxidative/Antioxidative Status in Obese and Sport Trained Children: A Comparative Study. *BioMed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 315747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Park, J.H.; Lee, E.; Park, E. Effect of Pumpkin, Corn Silk, Adzuki Bean, and Their Mixture on Weight Control and Antioxidant Activities in High Fat Diet-Induced Obesity Rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **2016**, *45*, 1239–1248. [[CrossRef](#)]
38. Pirgon, O.; Hüseyin, B.; Ferhat, Ç.; Hüseyin, K.; Nuri, D.B. Association Between Insulin Resistance and Oxidative Stress Parameters in Obese Adolescents with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **2013**, *5*, 33–39. [[PubMed](#)]
39. Rowicka, G.; Dylag, H.; Ambroszkiewicz, J.; Riahi, A.; Weker, H.; Chełchowska, M. Total Oxidant and Antioxidant Status in Prepubertal Children with Obesity. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2017**, *2017*, 5621989. [[CrossRef](#)]
40. Skalicky, J.; Muzakova, V.; Kandar, R.; Meloun, M.; Rousar, T.; Palicka, V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2008**, *46*, 495–505. [[CrossRef](#)]
41. Sonoli, S.S.; Kothiwale, V.A.; Malleshappa, A. A Cross Sectional Study to assess Oxidative Stress, Ceruloplasmin and Physical Activity Status in Healthy Obese Young Adults. *Indian J. Public Health Res. Dev.* **2015**, *6*, 214. [[CrossRef](#)]
42. Vehapoglu, A.; Turkmen, S.; Goknar, N.; Özer, Ö.F. Reduced antioxidant capacity and increased subclinical inflammation markers in prepubescent obese children and their relationship with nutritional markers and metabolic parameters. *Redox Rep.* **2016**, *21*, 271–280. [[CrossRef](#)]
43. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* **2009**, *7*, e1000097. [[CrossRef](#)]
44. Sullivan, G.M.; Feinn, R. Using Effect Size-or Why the P Value is Not Enough. *J. Grad. Med. Educ.* **2012**, *4*, 279–282. [[CrossRef](#)]
45. Talegawkar, S.A.; Beretta, G.; Yeum, K.J.; Johnson, E.J.; Carithers, T.C.; Taylor, H.A., Jr.; Russell, R.M.; Tucker, K.L. Total Antioxidant Performance Is Associated with Diet and Serum Antioxidants in Participants of the Diet and Physical Activity Substudy of the Jackson Heart Study. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 1964–1971. [[CrossRef](#)]
46. Fabbrini, E.; Serafini, M.; Colic Baric, I.; Hazen, S.L.; Klein, S. Effect of Plasma Uric Acid on Antioxidant Capacity, Oxidative Stress, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. *Diabetes* **2014**, *63*, 976–981. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Asbaghi, O.; Ghanavati, M.; Ashtary-Larky, D.; Bagheri, R.; Rezaei Kelishadi, M.; Nazarian, B.; Nordvall, M.; Wong, A.; Dutheil, F.; Suzuki, K.; et al. Effects of Folic Acid Supplementation on Oxidative Stress Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antioxidants* **2021**, *10*, 871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Nälsén, C.; Öhrvall, M.; Kamal-Eldin, A.; Vessby, B. Plasma antioxidant capacity among middle-aged men: The contribution of uric acid. *Scand J. Clin. Lab. Investig.* **2006**, *66*, 239–248. [[CrossRef](#)]
49. Rospleszcz, S.; Dermyski, D.; Müller-Peltzer, K.; Strauch, K.; Bamberg, F.; Peters, A. Association of serum uric acid with visceral, subcutaneous and hepatic fat quantified by magnetic resonance imaging. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 442. [[CrossRef](#)]
50. Sautin, Y.Y.; Johnson, R.J. Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 608–619. [[CrossRef](#)]
51. Yang, R.; Le, G.; Li, A.; Zheng, J.; Shi, Y. Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutrition* **2006**, *22*, 1185–1191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Jankovic, A.; Korac, A.; Buzadzic, B.; Otasevic, V.; Stancic, A.; Daiber, A.; Korac, B. Redox implications in adipose tissue (dys)function—A new look at old acquaintances. *Redox Biol.* **2015**, *6*, 19–32. [[CrossRef](#)]
53. Marseglia, L.; Manti, S.; D’Angelo, G.; Nicotera, A.; Parisi, E.; Di Rosa, G.; Gitto, E.; Arrigo, T. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *16*, 378–400. [[CrossRef](#)]
54. Masschelin, P.M.; Cox, A.R.; Chernis, N.; Hartig, S.M. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. *Front. Physiol.* **2020**, *10*, 448358. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.