

Karla Lucero Flores Viveros

CONTRIBUCIÓN DE VARIANTES  
GENÉTICAS (SNP) COMUNES A  
FENOTIPOS METABÓLICOS  
ALTERADOS EN JÓVENES.

2020



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales

CONTRIBUCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS (SNP)  
COMUNES A FENOTIPOS METABÓLICOS  
ALTERADOS EN JÓVENES.

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Doctor en

Ciencias Biológicas

Presenta

Karla Lucero Flores Viveros



**Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales  
Doctorado en Ciencias Biológicas**

**CONTRIBUCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS (SNP) COMUNES A  
FENOTIPOS METABÓLICOS ALTERADOS EN JÓVENES.**

**TESIS**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Doctor en Ciencias Biológicas

**Presenta:**

Karla Lucero Flores Viveros

**Dirigido por:**

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca

**SINODALES**

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca  
Presidente

Dra. Paola Vázquez Cárdenas  
Secretario

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola  
Vocal

Dr. Migue Ángel Rea López  
Suplente

Dr. Ulisses Moreno Celis  
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.  
Enero 2020  
México

## RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa corporal, en la que pueden influir factores no genéticos y genéticos. La variabilidad del índice de masa corporal (IMC) es atribuible a un 40-70% por factores genéticos. La enfermedad cardiovascular y la diabetes son la primera y la cuarta causas principales de muerte en México respectivamente, seguidos por los infartos en quinto sitio. La interacción entre los factores genéticos y ambientales explica el incremento en la magnitud del fenómeno, incluso se ha demostrado que la población mexicana tiene una disposición genética al síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, así como a muchas formas de dislipidemias. A la fecha se han identificado 95 loci asociados con las concentraciones de lípidos plasmáticos, de éstos 24 están implicados con a las concentraciones de triglicéridos y 38 a las concentraciones de HDL. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue determinar la contribución de variantes genéticas con la susceptibilidad de padecer alteraciones metabólicas. Participaron 655 jóvenes de nuevo ingreso de la Universidad Autónoma de Querétaro donde se les realizó una evaluación nutricia y una toma de sangre para determinar el perfil metabólico y la contribución de 14 variantes genéticas relacionadas con alteraciones metabólicas. Se observó que las variantes de APOA5, ABCA1 y CETP confieren un riesgo de presentar HDL bajo y triglicéridos elevados. Mientras que variantes de genes como FTO, GKCR y ABCA1 están involucrados con un aumento de glucosa. Los resultados muestran que esta población es susceptible al desarrollo de alteraciones metabólicas, principalmente HDL bajo y triglicéridos elevados debido a la presencia de variantes genéticas de riesgo. La información proporcionada puede sentar bases para tomar decisiones en salud pública y establecer estrategias que permitan prevenir y tratar alteraciones metabólicas de importancia en México.

**Palabras clave:** jóvenes, polimorfismo de nucleótido sencillo, riesgo metabólico.

## SUMMARY

Obesity is a chronic disease characterized by excessive body fat accumulation, in which non-genetic and genetic factors can influence. The variability of the Body Mass Index (BMI) is attributable to 40-70% due to genetic factors. Cardiovascular disease and diabetes are the first and fourth leading causes of death in Mexico, followed by heart attacks in fifth place. The interaction between genetic and environmental factors explains the increase in the magnitude of the phenomenon, it has even been shown that the Mexican population has a genetic disposition to the metabolic syndrome, type 2 diabetes, as well as to many forms of dyslipidemias. To date, 95 loci associated with plasma lipid concentrations have been identified, of which 24 are involved with triglyceride concentrations and 38 with HDL concentrations. The objective of the present study was to determine the contribution of genetic variants with the susceptibility to suffer metabolic alterations. A total of 655 newly admitted young people from the Autonomous University of Querétaro participated in a nutritional assessment and blood sampling to determine the metabolic profile and the contribution of 14 genetic variants to the susceptibility of metabolic alterations. Variants of APOA5, ABCA1 and CETP confer a risk of low HDL and high triglycerides. While variants of genes such as FTO, GKCR and ABCA1 are involved with an increase in glucose. The results show that this population is susceptible to the development of metabolic alterations, mainly low HDL and high triglycerides due to the presence of genetic risk variants. This information can provide the basis for making public health decisions and establishing strategies that allow the prevention and treatment of important metabolic disorders in Mexico.

**Keywords:** young people, single nucleotide polymorphism, metabolic risk

## DEDICATORIA

Dirección General de Bibliotecas UAQ

## AGRADECIMIENTOS

Dirección General de Bibliotecas UAQ

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>iii</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>iv</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>v</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÍNDICE DE CUADROS</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>x</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Epidemiología de la obesidad</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Alteraciones metabólicas en la obesidad .....	3
<b>2.2 Metabolismo de lípidos</b> .....	<b>5</b>
2.2.1 Metabolismo exógeno.....	5
2.2.2 Metabolismo endógeno.....	7
<b>2.3 Mecanismos moleculares de dislipidemias/resistencia a la insulina</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Polimorfismos de nucleótido sencillo</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4 Alteraciones metabólicas y genes</b> .....	<b>13</b>
2.4.1 Factores genéticos.....	13
2.4.2 Genes asociados a dislipidemias .....	15
2.4.3 Genes asociados a Diabetes Mellitus (DM) y resistencia a la insulina.....	18
<b>III. Justificación</b> .....	<b>21</b>
<b>IV. Hipótesis</b> .....	<b>22</b>
<b>V. Objetivos</b> .....	<b>22</b>
Objetivo general: .....	22
Objetivo específicos: .....	22
<b>VI. Materiales y Métodos</b> .....	<b>23</b>
<b>6.1 Sujetos y lugar de estudio</b> .....	<b>23</b>
Criterios de inclusión: .....	23
Criterios de exclusión.....	23
<b>6.2 Diseño experimental</b> .....	<b>23</b>
<b>6.3 Cuestionarios y recolección de datos clínicos</b> .....	<b>24</b>

6.4 Análisis estadísticos.....	25
<b>VII. Resultados y Discusión.....</b>	<b>27</b>
4.1 Factores de riesgo metabólico.....	27
4.2 Variantes genéticas .....	30
4.2.1 Variantes genéticas relacionadas con metabolismo de glucosa y dislipidemias .....	33
4.2.2 Variantes genéticas y síndrome metabólico.....	35
4.2.3 Variantes genéticas y su interacción con el ambiente.....	37
<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>39</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>39</b>

Dirección General de Bibliotecas UHQ



## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Apolipoproteínas y su relación con el metabolismo de lípidos. ....	5
Cuadro 2. Clasificación y propiedades de las lipoproteínas .....	14
Cuadro 3. Función de los genes asociados a dislipidemias .....	18
Cuadro 4. Función de los genes asociados a DM.....	19
Cuadro 5. Características generales de la población de acuerdo a género .....	27
Cuadro 6. Información general de las variantes genéticas analizadas. ....	40
Cuadro 7. Asociación entre metabolismo de glucosa con la presencia de los distintos SNP. ....	33
Cuadro 8. Asociación entre metabolismo de lípidos con la presencia de los distintos SNP. ....	35
Cuadro 9. Asociación entre parámetros antropométricos con la presencia de los distintos SNP .....	35
Cuadro 10. Asociación de variantes genéticas con parámetros metabólicos y síndrome metabólico .....	36
Cuadro 11. Asociación de la interacción gen ambiente con resistencia a la insulina .....	37

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etiología y fisiopatología de la obesidad. La obesidad es el resultado de diversos factores ambientales y genéticos que conducen al fenotipo de obesidad. Este fenotipo conlleva a un desequilibrio metabólico. ....	3
Figura 2. Transporte exógeno de lípidos a tejidos hepáticos y extra hepáticos. ....	8
Figura 3. Mecanismos de acción para el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes .....	11
Figura 4. Interacción genes- ambiente. ....	13
Figura 5. Prevalencia de alteraciones bioquímicas y antropométricas. ....	30
Figura 6. Distribución de jóvenes de acuerdo al número de factores de riesgo metabólico por sexo. Se muestra la prevalencia del número de los 8 factores de riesgo analizados; presión arterial elevada 130/90, TG (triglicéridos) >150mg/dL; HDL-c <50 en mujeres y <40 en hombres; HOMA-RI >2.3 en hombres y >2.9 en mujeres; insulina > 14 $\mu$ U/mL en mujeres y 11 $\mu$ U/mL en hombres, grasa corporal >20% en hombres y >30% en mujeres; IMC (índice de masa corporal) > 25.5kg/m <sup>2</sup> ; CC (circunferencia de cintura) > 80 cm en mujeres y >90 cm en hombres. De estos se tomaron aquellos .....	30
Figura 7. Frecuencia genotípica de las variantes analizadas asociados a resistencia a la insulina y/o metabolismo de glucosa. AA; alelo ancestral, Hetero; Heterocigotos, Homo; homocigotos para la variante de interés. ....	32
Figura 8. Frecuencia genotípica de las variantes analizadas asociados a HDL bajo y triglicéridos elevados. AA; alelo ancestral, Hetero; Heterocigotos, Homo; homocigotos para la variante de interés. ....	32

## I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, con la “transición epidemiológica”, ha habido una disminución en la morbimortalidad por enfermedades infecciosas y un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad, dislipidemias, hipertensión e hiperglucemia son alteraciones metabólicas que condicionan al desarrollo de enfermedades no transmisibles (ENT), las cuales son de larga duración y evolucionan lentamente. La enfermedad cardiovascular, la diabetes y los infartos están dentro de los primeros cinco lugares como causas principales de muerte en México. La interacción entre los factores genéticos y ambientales explica el incremento en la magnitud del fenómeno, incluso se ha demostrado que la población mexicana tiene una disposición genética al síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, así como a muchas formas de dislipidemias. A la fecha se han identificado 95 loci asociados con las concentraciones de lípidos plasmáticos, de éstos, 24 están implicados con a las concentraciones de triglicéridos y 38 con las concentraciones de HDL. Los factores genéticos explican hasta el 40%-70% de la variación poblacional en el índice de masa corporal (IMC) al modificar el gasto energético y el consumo de alimentos (Cummings y Schwartz, 2003).

Tener el genotipo de riesgo de obesidad se asocia con una baja respuesta al tratamiento y con alto riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemias y complicaciones cardiovasculares. Dentro de las variaciones del ADN, los polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP) son la forma más simple y común. Los SNP pueden estar presentes en regiones codificantes y provocar un cambio en un aminoácido; a este tipo de SNP se le conoce como “no sinónimos” o pueden ser silenciosos (sinónimos), o simplemente ocurrir en regiones no codificantes. Los SNP pueden influenciar la actividad del promotor de un gen, modificando así la expresión génica, la conformación y estabilidad del RNA mensajero, así como la localización subcelular del mensajero y/o proteína y, de esta forma, generar la enfermedad (Caratachea, 2007).

Existen diversos estudios sobre la presencia de SNP y su relación con la obesidad en población asiática y europea; la mayoría en adultos. Por ello, identificar la presencia de los polimorfismos en mexicanos y su asociación con obesidad y riesgo metabólico podría hablar de la susceptibilidad de presentar obesidad y así poder mecanismos para lograr una prevención temprana que impacte a nivel salud de la población mexicana.

Dado lo anterior, objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina y su asociación con SNP de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y glucosa en adultos jóvenes mexicanos.

Dirección General de Bibliotecas UJAQ

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

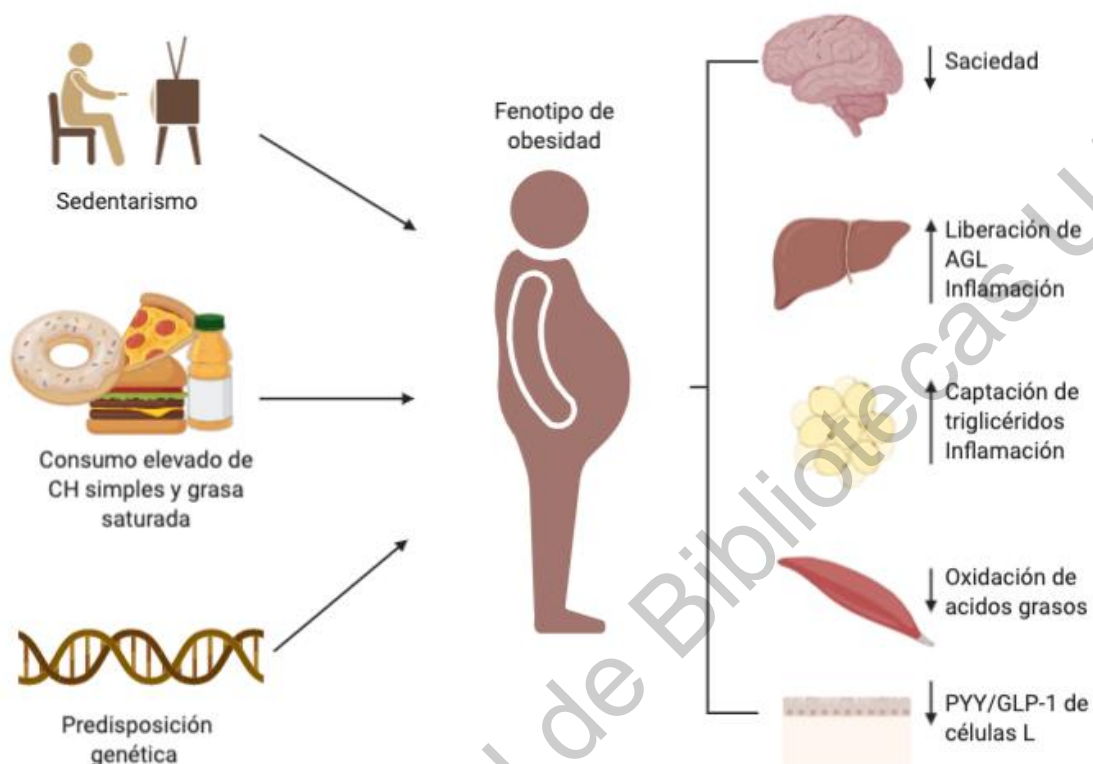
### 2.1 Epidemiología de la obesidad

La obesidad es un problema serio de salud que en México ha ido aumentando de manera alarmante. En los últimos 20 años se ha observado un incremento de la cantidad de personas que la padecen. Actualmente la prevalencia alcanza 10 a 20% en la infancia, 30 a 40% en la adolescencia y hasta 60 a 70% en los adultos. Este aumento de prevalencia de sobrepeso y obesidad ha posicionado a México como uno de los países con mayor tendencia de aumento de sobrepeso y obesidad en el mundo, con un porcentaje anualizado de incremento de alrededor de 2% (Popkin, 2007).

Debido al incremento progresivo en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, se ha estimado que el aumento en la esperanza de vida en algunos países en los últimos años cesará hasta llegar al punto de disminuir dándose, por primera vez en la historia, que los niños no vivan tanto como sus padres (Olshansky y col., 2005). La aparición del sobrepeso en la infancia y la adolescencia es una suma de factores diversos que se asocia en la edad adulta con un mayor riesgo de hipertensión arterial, dislipidemias, diabetes, lesiones ateroscleróticas tempranas, obesidad y aumento de la morbimortalidad (Williams y col., 2002) (Figura 1).

La deposición de grasa abdominal se ha asociado con el aumento de glucosa en ayunas, aumento de triglicéridos y de la presión arterial así como la disminución del colesterol-HDL (Shamah-Levy y col., 2018). Todos estos factores constituyen el núcleo de lo que se ha llamado Síndrome Metabólico (SM), que es una vía para el desarrollo de la enfermedad aterosclerosa cardiovascular (Alberti y col., 2006). Las personas con SM cursan con hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa, condiciones que pueden estar presentes en el niño y en el adolescente con obesidad y persistir hasta la edad adulta. En la Ciudad de México, el 25% de niños obesos y el 21% de adolescentes obesos tienen valores de glicemia postprandial a las 2 h mayores a 140 mg/dL y el 4% tienen diabetes tipo 2 (DT2) no diagnosticada (Rodríguez-Morán y col., 2004). Por otro lado, aproximadamente el 60 % de los niños y adolescentes con sobrepeso tienen un factor de riesgo adicional para

enfermedades cardiovasculares, así como hipertensión, hiperlipidemias e hiperinsulinemia (Dietz, 2004).



**Figura 1. Etiología y fisiopatología de la obesidad.** La obesidad es el resultado de diversos factores ambientales y genéticos que conducen al fenotipo de obesidad. Este fenotipo conlleva a un desequilibrio metabólico.

En la obesidad, las alteraciones del metabolismo de carbohidratos están influidas por el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), que al aumentar la fosforilación de la serina del receptor para el sustrato 1 de insulina (IRS1), inhibe la fosforilación de la tirosina y causa disminución de la señalización del receptor de la insulina. Esto explica la resistencia a la acción de la insulina, el desarrollo de diabetes tipo 2 y la acantosis nigricans asociada frecuentemente a hiperinsulinemia e incluso hiperglucemia postprandial. Por lo tanto, los niños obesos presentan una disminución de 40% de la sensibilidad insulínica y además hiperinsulinismo. Al igual que los adultos, existe una correlación inversa entre el exceso de grasa visceral y la sensibilidad a la insulina (Reinehr, 2013).

## 2.2 Metabolismo de lípidos

El hígado juega un papel muy importante en el metabolismo de las lipoproteínas, es el encargado de la síntesis de ácidos grasos y de la regulación de la circulación de lípidos (Nguyen et al., 2008). Las lipoproteínas son partículas formadas por una fracción proteica llamada apolipoproteínas (APO) (su función es la de estabilización de las moléculas de lípidos en un entorno acuoso como la sangre) (Cuadro 1). Sirven para indicar el tipo de lipoproteína de que se trata, así los receptores de éstas pueden identificar los diferentes tipos de lipoproteínas y controlar su metabolismo. Los principales lípidos transportados son en su mayoría colesterol no esterificado, colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Se clasifican en función de su densidad, las menos densas son las más grandes y con mayor contenido de lípidos (Champe y col., 2008).

### Cuadro 1. Apolipoproteínas y su relación con el metabolismo de lípidos

(Champe y col., 2008)

Apolipoproteína	Origen	Función
A-I	Intestino-hígado	Activa la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT)
A-II	Intestino- hígado	Activa la lipasa hepática (LH)
B-48	Intestino	Quilomicrones estructurales
B-100	Hígado	Estructural, se une al receptor apoB/E (LDL) aumenta la captación de colesterol
C-I	Hígado	Cofactor de la lecitina colesterol acil transferasa
C-II	Hígado	Activa la lipoproteína lipasa
C-III	Hígado	Pare ser que inhibe la lipoproteína lipasa
E	Hígado	Se une al receptor apo B/E (LDL) y aumenta la captación de LDL y de partículas remanentes, incluidos los quilomicrones (QM) remanentes.

#### 2.2.1 Metabolismo exógeno.

Al ingerir lípidos se activan las enzimas pancreáticas que convierten los triglicéridos en ácidos grasos y 2-monoacilglicerol. Las células intestinales los absorben y forman los quilomicrones (QM) que viajan por la linfa para pasar a la sangre y hasta los tejidos. Al pasar por los capilares de los tejidos, la lipoproteína lipasa es activada por la Apo C-II de los QM, donde hidroliza triacilglicerol para liberar glicerol y ácidos grasos libres. Éstos son captados por las células para su oxidación o para sintetizar

triglicéridos. La eliminación de triacilgliceroles resulta en remanentes de QM que son captados por el hígado gracias a las Apo B-48 y E para ser degradados, la Apo C-II pasa a ser parte de las HDL (Carvajal, 2014). En el Cuadro 2 se muestran las propiedades de las diferentes lipoproteínas.

**Cuadro 2. Clasificación y propiedades de las lipoproteínas** (Champe y col., 2008)

	Diámetro y composición	Función	Síntesis	Catabolismo
Quilomicrones	Diámetro: 500 nm 90% triglicéridos. <b>Apoproteínas:</b> A-I, II, B-48, C-I, II, III, E. La Apo B-48 es necesaria para la función y estructura de los quilomicrones, es un marcador específico de la lipoproteína.	Aportar a los tejidos los lípidos de la dieta, principalmente triglicéridos	1. Hidrólisis en la luz intestinal. 2. Son absorbidos como ácidos grasos. 3. Reesterificados como triglicéridos y empaquetados y secretados como quilomicrones hacia la linfa. 4. Pasan a la sangre para su uso (tejido muscular) o almacenamiento (tejido adiposo).	Lipoproteína lipasa (LPL): cataliza la hidrólisis de los TG liberando ácidos grasos. Necesita apo C-II como cofactor. Reducen su tamaño y son captados por receptores hepáticos que reconocen apo E.
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	Diámetro: 43 nm constituida en un 65% por triglicéridos, de origen endógeno y un 22% de colesterol libre y esterificado. <b>Apoproteínas:</b> B-100, E, C-I, II proteína estructural de las VLDL y de las que se sintetizan a partir de su catabolismo (IDL, LDL)	Transporte de TG sintetizado endógenamente desde el hígado hasta los tejidos periféricos.	Depende la actividad de la enzima LPL y de su cofactor apo C-II. VLDL más pequeñas, con una relación casi igual de colesterol y triglicéridos.	El catabolismo de las VLDL es una de las vías de síntesis de HDL.
Lipoproteínas de densidad intermedia	Diámetro: 27 nm 35% fosfolípidos 25% colesterol. <b>Apoproteínas:</b> B-100, C-III, E		Formada por la hidrólisis parcial de VLDL, precursora de LDL.	La mitad de LDI son capturadas a nivel hepático por receptores que reconocen apoE, la otra mitad son convertidas en LDL mediante la lipasa hepática (LH)
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Diámetro: 22 nm 50% colesterol 25% proteínas. <b>Apoproteínas:</b> Apo B-100, tienen un componente mayoritario de ésteres de colesterol.	Formada por la hidrólisis de IDL. Transporte de colesterol a las células, incluyendo tejidos periféricos e hígado.	1. Las LDL son captadas por receptores de LDL que reconocen apo B-100 y apo E. 2. LDL unidas al receptor es hidrolizado hasta formar aminoácidos y colesterol no esterificado. El colesterol no esterificado es tóxico en concentraciones altas por lo que debe ser utilizado para síntesis de membranas o de hormonas esteroideas o convertirlo en ésteres de colesterol por la acil: colesterol aciltransferasa (ACAT)	Receptor de LDL puede ser degradado por PCSK9 o reciclado para comenzar el ciclo.
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Diámetro: 8 nm 55% proteínas 25% fosfolípidos. <b>Apoproteínas:</b> Contenido apo A-I, II, C-I, II, III, D, E	Formada en el hígado y en el intestino. -Transporte inverso del colesterol: elimina el colesterol de los tejidos y lo lleva al hígado. -Intercambia apolipoproteínas y ésteres de colesterol con quilomicrones y VLDL. Facilita la salida del exceso de fosfolípidos y colesterol intracelular. Depende de su interacción con el ABCA1.	La síntesis depende del catabolismo de los quilomicrones y VLDL y de la síntesis de apo A-1. Inhibición de la modificación oxidativa de las LDL o su capacidad antiinflamatoria y antitrombótica. El HDL obtenido del flujo celular pasará a ser esterificado por la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) y necesita apo A-I.	El aumento de colesterol esterificado en el núcleo de las HDL irá aumentando el tamaño hasta que finalmente su contenido en ésteres de colesterol será liberado a los hepatocitos tras interactuar con SRBI. El colesterol captado de esta forma puede llegar a ser eliminado por la bilis y las heces, tras secreción hepática e intestinal mediada por un heterodímero de ABCG5/ABCG8.

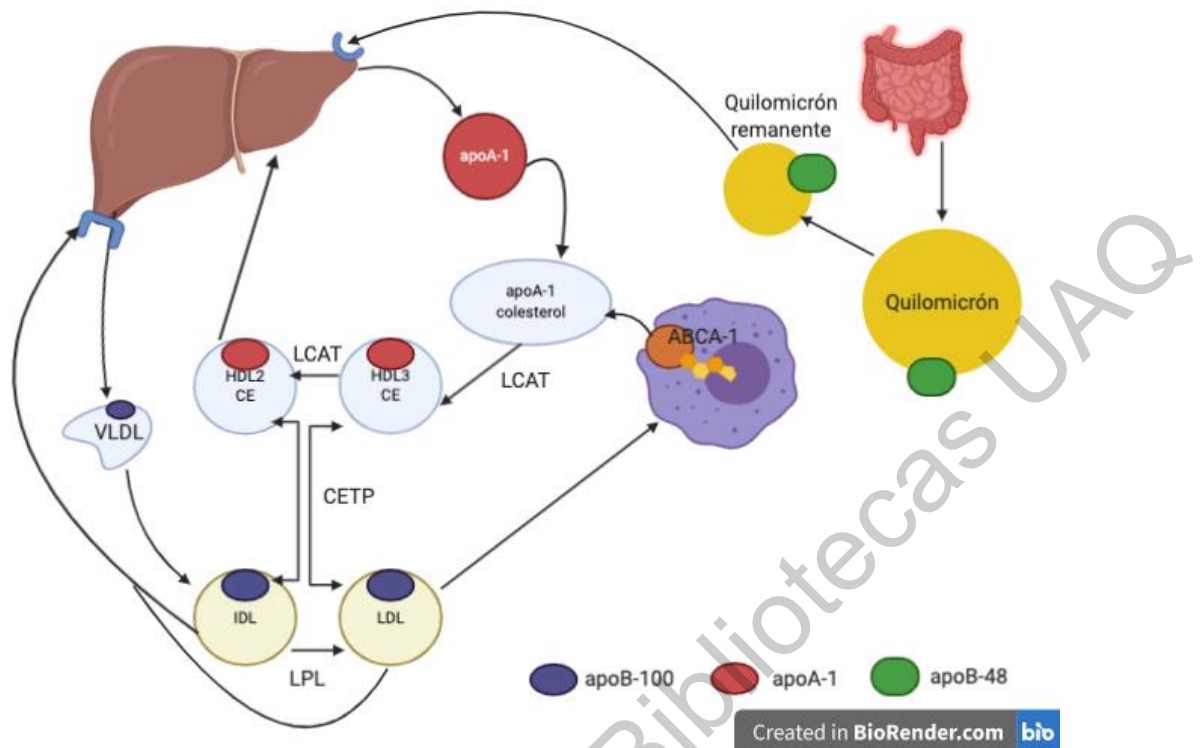


### 2.2.2 Metabolismo endógeno

Después ingerir alimentos, los carbohidratos o las grasas son almacenados en forma de triglicéridos en el hígado o en los adipocitos. A partir de triacilglicerol se sintetizan las VLDL con Apo B-100, posteriormente adquieren apolipoproteínas C-II y E de las HDL. Las VLDL transportan triacilglicerol endógeno desde el hígado a tejidos periféricos. La lipoproteína lipasa las elimina, haciéndose más pequeñas y más densas. El colesterol liberado por estos remanentes inhiben la HMG CoA reductasa (hidroximetilglutaril CoA reductasa) para reducir la síntesis hepática del colesterol. La proteína de transferencia de esteres de colesterol (CETP, por sus siglas en inglés) transfiere ésteres de colesterol por triacilglicerol y fosfolípidos, de HDL a IDL. Parte de IDL es captado por el hígado por receptores LDL y parte se convierten en LDL. La LDL se une con los receptores de LDL donde, por medio de endocitosis, se interioriza liberando colesterol al interior de la célula, de esta manera, el colesterol sintetizado principalmente en el hígado puede ser utilizado en células ya sea para la formación de membrana celulares, de hormonas o su almacenamiento (Errico y col., 2013).

Las HDL se forman mediante la adición de lípidos a la Apo A-1, una apolipoproteína producida en el hígado y en el intestino. Desempeña numerosas funciones como reserva circulante de apo C-II y de apo-E, captan el colesterol no esterificado que es inmediatamente esterificado por acción de la enzima lecitina colesterol acil transferas (LCAT), se une a la HDL naciente y es activada por apo A-1. También participa en el transporte inverso del colesterol que consiste en el flujo de salida del colesterol de las células periféricas a las HDL, el colesterol captado por las HDL se dirige hacia el hígado para su excreción por 2 vías (Errico y col., 2013):

1. Por acción de CETP se transfiere el colesterol esterificado hacia las VLDL y LDL que entregan así el colesterol por receptores B100:E.
2. Por captación del receptor *sacavenger* SRB1. La HDL no es catabolizada y vuelve para captar más colesterol (Figura 2).



**Figura 2. Transporte de lípidos a tejidos hepáticos y extra hepáticos.** Triglicéridos, colesterol y fofolpidos que provienen del intestino a partir de la dieta son ensamblados en los quilomicrones, que contienen apoB-48 sintetizada en el intestino. Los quilomicrones conforme van circulando van perdiendo triglicéridos y haciéndose mas pequeños y densos, formando los quilomicrones remanentes. En el hígado se ensamblan y se secretan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), su síntesis aumenta con la ingestión de grasas y carbohidratos. Las VLDL transportan triglicéridos y colesterol hacia los tejidos periféricos. Las VLDL van intercambiando con las HDL apoA-1. De las HDL nacientes, provenientes del hígado y o intestino delgado van incorporando colesterol de las membranas celulares. En este proceso la lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT) esterifica el colesterol libre, este colesterol esterificado a su vez se puede transferir a las LDL y VLDL mediante la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP).

### 2.3 Mecanismos moleculares de dislipidemias: Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona peptídica de 5.8 KDa, que es secretada por las células  $\beta$  en los islotes de Langerhans en respuesta a niveles elevados de nutrientes en la sangre. Su principal función es mantener la concentración de glucosa en sangre, regula el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y promueve la división y el crecimiento celular. Las acciones de la insulina son mediadas por cascadas de señalización intracelular iniciando con la fosforilación de su receptor

en residuos de tirosina que lleva a eventos de fosforilación/desfosforilación en cinasas de Tyr y Ser/Thr para la regulación de eventos metabólicos dentro de la célula (Saltiel y Kahn, 2001). Es por esto que, al ser una hormona que regula diversas funciones metabólicas, también es muy susceptible a que diversas vías de señalización interfieran con su señalización, principalmente en hígado, músculo y tejido adiposo.

El adipocito mide de 10 a 120  $\mu\text{m}$  de diámetro. Esta célula es el principal componente del tejido adiposo, encargado de sintetizar y liberar factores hormonales, almacenar triglicéridos y colesterol, así como participar en el metabolismo de carbohidratos y lípidos (Blüher, 2009). Mantiene una lipólisis basal de 0.3-1.0  $\mu\text{mol}$  de glicerol/h/g de tejido adiposo (Amer, 2009). Como consecuencia de la obesidad y el sobrepeso, el adipocito incrementa su tamaño hasta cinco o seis veces (350-600  $\mu\text{m}$  de diámetro) (Blüher, 2009), aumentando la lipólisis basal por lo que se generan más ácidos grasos libres, estrés del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial, lipotoxicidad e inflamación.

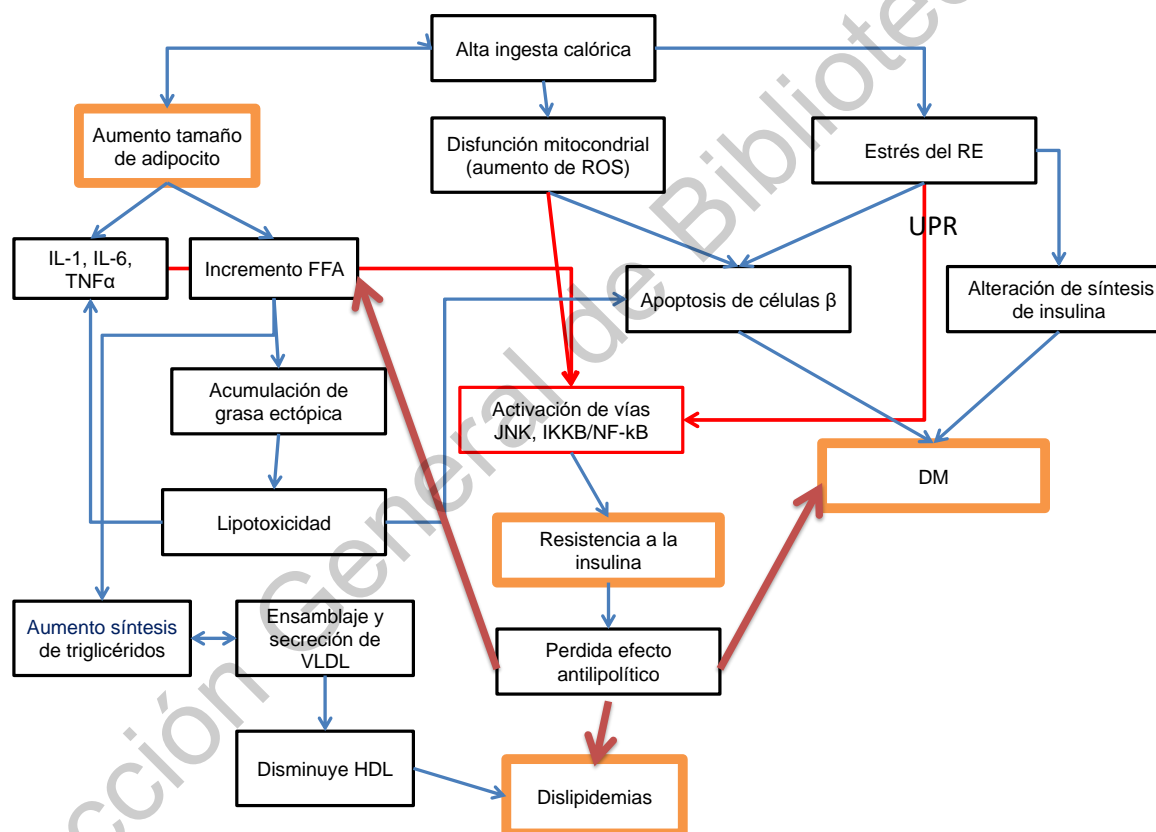
La expansión del tejido adiposo no solo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, antiinflamatorios, a tipo M1, pro inflamatorios (Weisberg y col., 2003). Los M1 son los responsables de la expresión de la mayoría de las citocinas proinflamatorias que se producen en el tejido adiposo como TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1, resistina. Estas citocinas son capaces de activar en la misma célula responsiva a insulina, cinasas de serina como Jun N-terminal quinasa (JNK), IKK, mismas que inhiben la fosforilación de IRS-1 interrumpiendo la vía de señalización de insulina. De igual forma, la IL6 y el TNF- $\alpha$  promueven la lipólisis en el tejido adiposo, favoreciendo que la circulación portal se inunde de más ácidos grasos libres que se dirigen al hígado y otros tejidos, lo que contribuye con la resistencia a la insulina (Frayn, 2001). Otro factor para inflamación son lo Toll-Like receptor (TLR) especialmente TLR4, que está involucrado en la inducción de citocinas proinflamatorias en macrófagos, adipocitos e hígado. También se activan en respuesta a ácidos grasos libres (Lee y col., 2001).

Por otro lado, la disfunción mitocondrial por el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) causa estrés oxidativo debido a la hiperglucemia o niveles altos de ácidos grasos, asociados a dietas hipercalóricas (Evans y col., 2003). Éstos crean un desequilibrio entre los sistemas que las producen como la actividad mitocondrial o actividades como NADPH oxidasa y los sistemas que las eliminan como superóxido dismutasa o catalasa. Las ROS pueden alterar estructuras celulares debido a su reactividad química e inducir respuestas inflamatorias (Lin y col., 2005), alteración en las proteínas de la mitocondria y la reducción de enzimas antioxidantes así como la activación de vías de señalización como JNK y IKK $\beta$ /NF-kB, p38 MAPK que nuevamente modulan negativamente la vía de señalización de la insulina (Lin y col., 2003). El deterioro de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos puede conducir a una elevación de diacilglicerol (DAG), lo que resulta en la activación de PKC-1 y la disminución de la actividad de IRS-1.

El estrés del retículo endoplásmico (ER) se ha asociado a obesidad y resistencia a la insulina (Hotamisligil, 2010) ya que puede considerarse como un sensor en la detección de alteraciones de la homeostasis de la célula. En momentos de estrés celular el ER no es capaz de plegar adecuadamente las proteínas, la maduración y el control de calidad, así como exportarlas por lo que se genera una respuesta de proteínas mal plegadas (*unfolded protein response* (UPR), por sus siglas en inglés). Las tres vías de las UPR (PERK, IRE1 y ATF6) se encuentran activadas con la obesidad y actúan en conjunto para reducir la carga de las proteínas mal plegadas

El aumento del tejido adiposo provoca lipotoxicidad y lipoapoptosis que ocurre cuando el exceso de los ácidos grasos libres (AGL) provoca una acumulación de grasa ectópica que provoca muerte celular o disfunción orgánica. La liberación excesiva de AG por parte del tejido adiposo excede el límite de almacenamiento y la capacidad de oxidación, por lo que los AG son redirigidos a vías metabólicas no oxidativas, con acumulación intracelular de metabolitos tóxicos como ROS y ceramidas, lo que aumenta la formación de óxido nítrico y causa apoptosis de las células del páncreas (Waki y Tontonoz, 2007). Cuando los ácidos grasos son captados por el músculo o hígado se someten a dos rutas primarias de eliminación.

Puede ser por  $\beta$  oxidación en la mitocondria o ser almacenados como triglicéridos. Se ha visto que el aumento de la oxidación de AGL en músculo restringe tanto la captación como la utilización de glucosa por este tejido. La oxidación de AG aumenta la proporción de acetilcoenzima A/coenzima A y NADH/NAD<sup>+</sup> en la mitocondria, lo que lleva a la inactivación de la piruvato deshidrogenasa y a la acumulación de citrato, que provoca la inactivación de la fosfofructocinasa con un aumento de la glucosa 6-fosfato y la síntesis de glucógeno y la inhibición de la hexocinasa por lo que inhibe la captación de la glucosa (Weinberg, 2006). En la Figura 3 se muestra un resumen de los mecanismos antes mencionados.



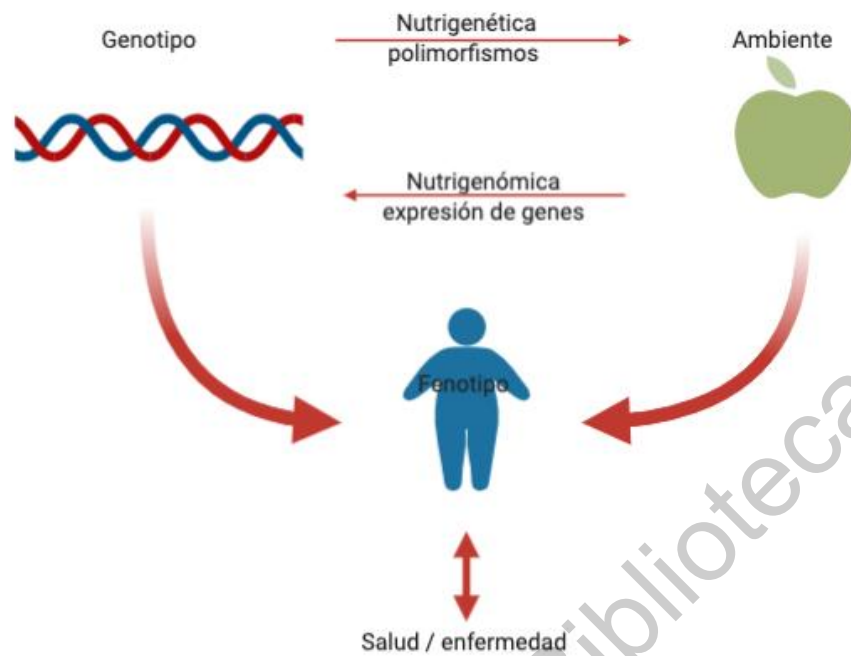
**Figura 3. Mecanismos de acción para el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes.** Partiendo de una alta ingesta calórica que conlleva al aumento del tamaño del adipocito, disfunción mitocondrial y estrés en el retículo endoplásmico, alterando vías de señalización de la insulina, sobreproducción de ácidos grasos libres, aumento de síntesis de triglicéridos, dando paso a dislipidemias.

## **2.4 Alteraciones metabólicas y genes**

### **2.4.1 Factores genéticos**

Se ha demostrado recientemente que el efecto de la interacción entre factores genéticos y ambientales es mayor que el de componentes aislados en la presencia de obesidad y alteraciones metabólicas. Se sabe que los individuos están genéticamente programados para el almacenamiento de grasa según un patrón particular y esa programación es difícilmente superable (Redman y col., 2007). Según esta hipótesis de los genes ahorradores, las personas que viven en un medio con un aporte alimentario inestable podrían incrementar al máximo su probabilidad de supervivencia si pudiesen potenciar el almacenamiento del excedente de energía, como por ejemplo la grasa abdominal. Cuando este genotipo almacenador de energía se expone a la abundancia de alimentos se convierte en perjudicial y origina la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Este genotipo ahorrador emerge en diferentes grupos étnicos cuando se comparan sus estilos de vida (rural sobre urbano) (Groop y Tuomi, 1997). Sin embargo, no se dispone de evidencias científicas suficientes para definir nítidamente las características de la compleja interacción genes-ambiente. De esta forma, la obesidad no es sólo el resultado de malos hábitos alimenticios y una falta de actividad física, también se debe a la expresión de factores genéticos que conllevan a alterar los mecanismos biológicos de regulación del peso corporal (Figura 4). Se ha demostrado que determinados factores genéticos modulan el impacto ambiental en cada individuo (Willer y col., 2008).



Created in BioRender.com

**Figura 4. Interacción genes- ambiente.** El fenotipo es el resultado de la interacción del genotipo con el ambiente (nutrigenética) y a su vez cómo el ambiente puede modificar la expresión de ciertos genes (nutrigenómica) dando como resultado la presencia de la enfermedad o la ausencia de esta.

La genética de la obesidad tiene 3 formas de presentación, la monogénica, la sindrómica y la común. De éstas, las dos primeras ocurren con una prevalencia menor al 0.01% (Bell, 2005). La forma monogénica es aquella en la que el fenotipo de obesidad se deriva de cambios mutagénicos en un solo gen como el reportado para el gen de leptina y su receptor (Montague y col., 1997), la carboxipeptidasa E, la proteína orexigénica agouti y el receptor de melanocortina 4 (Gantz y Fong, 2003). En cuanto a los desórdenes sindrómicos, al menos 20 de ellos son causados por anomalías cromosómicas tanto autosómicas como ligadas al cromosoma X, muchos de ellos asociados a retraso mental. La obesidad genética común agrupa todos aquellos casos donde existe un problema multifactorial que tiene como sustrato un desequilibrio entre el consumo y el uso de la energía ingerida que puede deberse a factores ambientales o genéticos (Stunkard y col., 1990).

Con respecto a la etiología de la obesidad, existen diversos trabajos que estudian la heredabilidad de esta enfermedad. Más de 250 genes se han relacionado con la obesidad en humanos (Chagnon y col., 2003). Se considera que entre un 40-70% de la variación en el IMC puede atribuirse a factores genéticos. Se ha determinado que el riesgo de obesidad extrema ( $IMC \geq 45 \text{ kg/m}^2$ ) es 7-8 veces mayor en familias con algún pariente con dicho grado de obesidad. Existen dos estrategias básicas para el estudio genético de la obesidad en humanos: por una parte los estudios de asociación y por la otra los estudios de ligamiento. Los estudios de asociación son muy importantes en la identificación de los genes candidatos que tienen una pequeña contribución al desarrollo de la obesidad. Respecto a los estudios de ligamiento genético, el abordaje se realiza con genes candidatos o en búsquedas completas del genoma, ya sea mediante un barrido genómico (marcadores tipo microsatélite a lo largo de todo el genoma) o en marcadores cercanos a genes candidatos en el examen de familias, con la finalidad de identificar o confirmar el papel de algunas zonas cromosómicas en la etiología de la obesidad. Estos estudios de ligamiento han resultado muy útiles en la identificación de genes de enfermedades de transmisión mendeliana en varias generaciones de una familia, pero no son tan efectivos en la identificación de genes que participan en enfermedades complejas como la obesidad (Martin y col., 2004).

Además de los genes y zonas cromosómicas relacionadas directamente con la obesidad, las alteraciones que limitan la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos, y aquellas que estimulan la lipogénesis, podrían causar o asociarse al exceso de peso corporal (Filozof y col., 2000). Las alteraciones del metabolismo glucolipídico tienen un componente genético y su expresión es favorecida por la obesidad y el sedentarismo (Luengo Fernández y col., 2005). Los factores genéticos pueden influir en la dislipemia de la obesidad abdominal determinando el umbral de grasa a partir del cual aparecen estas alteraciones metabólicas, o que influyan en la relación entre la distribución de grasa y los niveles lipídicos. Por ello, es posible encontrar sujetos con obesidad abdominal y con resistencia insulínica, pero sin alteraciones lipídicas.



### 2.4.2 Polimorfismos de nucleótido sencillo

Los polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP) son la forma más simple de variación del ADN entre los individuos. Estos cambios simples ocurren a lo largo del genoma con una frecuencia de 1 en 1,000 pb (Brookes, 1999). Actualmente, en el “dbSNP” (base pública de datos de PNS, dbSNP por sus siglas en inglés) se han catalogado más de 9 millones de variantes en la secuencia de ADN (Sherry y col., 1999). Se describe que los SNP se presentan uno cada 200 pares de bases en el genoma humano. Basados en ello, se esperaría que existieran aproximadamente 6 millones de SNP en el genoma humano (Collins y col., 1997). Los SNP pueden cambiar aminoácidos codificados (no sinónimos) o pueden ser silenciosos (sinónimos), u ocurrir en regiones no codificantes (Duan y col., 2003).

Los SNP pueden influenciar la actividad del promotor de un gen modificando así la expresión genética, la conformación y estabilidad del RNA mensajero, así como la localización subcelular del mensajero y/o proteína, y de esta forma generar la enfermedad (Lin y col., 2003). Asimismo, existen variaciones funcionales que pueden producir alguna enfermedad o susceptibilidad y que pueden estar localizados en la región promotora del gen, influenciando su actividad transcripcional (modulando la unión de factores de transcripción), en intrones (modulando la estabilidad de la proteína), en sitios de “splicing” (sitios donde ocurre la eliminación de intrones y unión de exones) o en regiones intragénicas (Betticher y col., 1995)

Los SNP son responsables de la diversidad fenotípica entre los individuos, la evolución del genoma, las diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos, así como de enfermedades complejas y comunes como la obesidad, diabetes, hipertensión y padecimientos psiquiátricos. Al igual, estos factores genéticos modulan fuertemente el impacto de los factores ambientales en los individuos (Torrades, 2002). Algunos de los genes que más se han estudiado que tienen un papel importante en la regulación de lípidos son los siguientes:

**APOB.** Las proteínas APOB participan en la movilización del colesterol, APOB es parte de las lipoproteínas de baja densidad. Cuando se producen APOB truncas ocasionan un transporte de VLDL-triglicéridos disfuncional, provocando que el hígado acumule ácidos grasos (Schonfeld, 2003).

**CETP.** Proteína transportadora de ésteres de colesterol, promueve la transferencia de ésteres de colesterol presentes en HDL hacia apo B a cambio de triglicéridos, esto afecta el transporte de colesterol y TG en circulación, por lo que también la concentración de lipoproteínas aterogénicas como anti-aterogénicas (de Grooth y col., 2004).

**LPL.** LPL codifica la lipoproteína lipasa, que se expresa en corazón, músculo y tejido adiposo, funciona como un homodímero. Al ingerir alimentos, la LPL hidroliza a los triglicéridos de los quilomicrones y lipoproteínas de baja densidad y los descompone a ácidos grasos libres y glicerol. La disminución de la actividad de la LPL puede regular los niveles de HDL incrementando el intercambio de ésteres de colesterol a cambio de VLDL, afectando la maduración y degradación de HDL (Bijvoet y col., 1996).

**LCAT.** La enzima lecitin colesterol acil transferasa (LCAT), es la responsable de sintetizar ésteres de colesterol en plasma, participando en la maduración y formación de las HDL (Jonas, 2000).

**LIPC.** La lipasa hepática hidroliza a los triglicéridos y fosfolípidos en las HDL, IDL y LDL transformándolas en partículas más pequeñas y densas. Es un ligando que permite la entrada de remanentes de lipoproteínas que tienen APOB y HDL a las células (Deeb y col., 2003).

**LXR.** Los receptores LXR son activados en respuesta celular a un aumento del colesterol, actúan como sensores de colesterol. Una vez activados induce la expresión de genes involucrados en la absorción, flujo y excreción del colesterol, así como la degradación de LDL. La activación de LXR puede desregular la

señalización de la insulina hepática y conducir a un aumento de partículas de VLDL (Basciano y col., 2009).

**POMC.** El gen *POMC*, situado en el brazo corto del cromosoma 2 codifica para el precursor de la ACTH (corticotropina sérica) en la hipófisis. La deficiencia de POMC genera hiperfagia y obesidad mórbida debido a la pérdida de señalización de melanocortina en el receptor de la melanocortina-4 (MC4R). A la fecha se han identificado 95 loci asociados con las concentraciones de lípidos plasmáticos, de estas 24 están implicados con a las concentraciones de triglicéridos y 38 a las concentraciones de HDL (Teslovich y col., 2010).

**PSCK9.** Juega un papel importante en el proceso de internalización del receptor de LDL que promueve su degradación, evitando que se recicle (Ruiz, 2017).

**PPAR.** Los ácidos grasos se unen directamente con los receptores de proliferación de peroxisomas (PPAR), regulando genes involucrados en el metabolismo. Se expresan principalmente en hígado, tracto digestivo y riñones, PPAR $\gamma$  exclusivamente en adipocitos lo que sugiere que regula la lipasa de triglicéridos adiposa (ATGL) (Uauy y col., 2000). Por otro lado PPAR $\alpha$  regula genes involucrados en la oxidación y almacenamiento de ácidos grasos.

En el Cuadro 3 se describen otros genes relacionados con dislipidemias.

**Cuadro 3. Función de los genes asociados a dislipidemias**

GEN	Función
ABCA1	Proteínas especializadas en el transporte activo de sustancias a través de la membrana celular, bomba de flujo de colesterol en la vía de eliminación de lípidos celulares, se expresa en adipocitos (Matsuo y col., 2009).
ANGPTL3	Este gen codifica un miembro de una familia de proteínas secretadas que funcionan en la angiogénesis. La proteína codificada, que se expresa predominantemente en el hígado, tiene una cadena N-terminal importante para el metabolismo de los lípidos, mientras que la cadena C-terminal puede estar implicada en la angiogénesis (Conklin y col., 1999).
APOA5	Su función principal es la de contener y transportar lípidos a través de la sangre, además de ser un factor determinante de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo. Es un componente de varios tipos de lipoproteínas como las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones (S. Martin y col., 2003).
FADS1	Enzimas desaturasas que regulan la insaturación de los ácidos grasos a través de la introducción de dobles enlaces entre carbonos de ácidos grasos (Suhre y col., 2011).
GCKR	El producto del gen es una proteína reguladora que inhibe la glucocinasa en las células del hígado y de los islotes pancreáticos mediante la unión no covalente para formar un complejo inactivo con la enzima (Warner y col., 1995).
HNF4α	La proteína codificada por este gen es un factor de transcripción nuclear que se une al ADN como un homodímero. La proteína codificada controla la expresión de varios genes, incluyendo el factor nuclear de hepatocitos 1 alfa, un factor de transcripción que regula la expresión de varios genes hepáticos (Chandra y col., 2013).
KCTD10	KCTD10 es un componente crítico de un complejo de proteínas en el cuerpo basal, una estructura en forma de anillo que funciona en la zona de transición en la base de los cilios. Este complejo actúa como una barrera para restringir la difusión de proteínas entre las membranas plasmáticas y ciliares (Chih y col., 2011).
LIPG	La proteína codificada por este gen tiene actividad fosfolipasa y puede estar implicada en el metabolismo de las lipoproteínas y la biología vascular (Ishida y col., 2004).
MLXIPL	Esta proteína forma un complejo y se une heterodímera y activa, de una manera dependiente de la glucosa, elemento de respuesta a los hidratos de carbono los motivos en los promotores de genes de síntesis de triglicéridos (de Luis y col., 2000).
NUTF2	Factor citosólico que facilita el transporte de proteínas en el núcleo. Interactúa con el poro nuclear glicoproteína complejo p62 (Paschal y Gerace, 1995).
PSCK9	La proteína codificada se sintetiza como un zimógeno soluble que se somete a procesamiento autocatalítico intramolecular en el retículo endoplásmico. Desempeña un papel regulador importante en la homeostasis del colesterol ya que induce la degradación de receptores de LDL, que resulta en una disminución del metabolismo de LDL y puede conducir a la hipercolesterolemia (Toth y col., 2020).
USF1	Regulación de la transcripción de vías de metabolismo de lípidos y glucosa. Este gen codifica un miembro de la familia de cremallera de leucina básica hélice-bucle-hélice, y puede funcionar como un factor de transcripción celular (Viollet y col., 1996).

La DM es una enfermedad multifactorial, en donde mutaciones puntuales son suficientes para el desarrollo de la enfermedad. La combinación de variantes genéticas en distintos genes, en combinación con un ambiente no adecuado, da

como resultado DM. En el Cuadro 4 se presenta un listado de aquellos genes que juegan un papel importante en el desarrollo de DM.

Gracias al estudio de genoma completo (GWAS) es que se han podido asociar variantes genéticas específicas con ciertas enfermedades, se realiza en diversas poblaciones donde se puede suponer cierto riesgo a diversas enfermedades por población específica. Los estudios realizados en población caucásica han demostrado que muchas de las variantes presentes en esta población, también ejerce efectos similares en otras poblaciones como la mexicana, a pesar de las frecuencias alélicas diferentes. Como es el caso de los genes APOAV, GCKR, CETP que se han asociado con diabetes y/o dislipidemias en población europea (Weissglas-Volkov y col., 2013), (Dumitrescu y col., 2011). Gracias a estos estudios y esta información se puede obtener marcadores para identificar el riesgo de enfermedades crónicas.

**Cuadro 4. Función de los genes asociados a DM**

GEN	Función
<b>ABCG2</b>	La proteína ABCG2 es también un transportador de alta capacidad para la excreción de ácido úrico en el riñón, el hígado, y el intestino (Matsuo y col., 2009).
<b>ADAMTS9</b>	Este gen codifica un miembro de la familia ADAMTS (adesintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina). Estas proteínas están implicadas en la escisión de proteoglicanos, en el control de la forma de órganos durante el desarrollo, y en la inhibición de la angiogénesis (Yoshina y col., 2012).
<b>CAMK1D</b>	Este gen es un miembro de la familia de calcio/calmodulina quinasa 1 dependiente de la proteína, una subfamilia de las serina/treonina quinasa. La proteína codificada es un componente de la calmodulina proteína quinasa dependiente de la cascada regulada por calcio. Se ha asociado con múltiples procesos, incluyendo la regulación de la función de los granulocitos, la activación de CREB que dependen de la transcripción de genes, la síntesis de aldosterona, la diferenciación y activación de células de neutrófilos, y la apoptosis de las células de eritroleucemia (Verploegen y col., 2000).
<b>CDKAL1</b>	La proteína codificada por este gen es un miembro de la familia metiltiotransferasa. Los estudios de asociación del genoma han relacionado polimorfismos de nucleótido único en un intrón de este gen con susceptibilidad a la diabetes mellitus (Wei y col., 2011)
<b>FTO</b>	Gen asociado a la masa grasa y obesidad. FTO presenta motivos con hierro y 2-oxoglutarato (2OG) oxigenasas. Cataliza la desmetilación de hierro y 2OG dependiente de 3-metilimina en el ADN de una sola hebra, con la producción concomitante de succinato, formaldehído, y dióxido de carbono (DeMenna y col., 2014)
<b>GCKR</b>	Este gen codifica una proteína que pertenece a la subfamilia GCKR del SIS. El producto del gen es una proteína reguladora que inhibe la glucocinasa en las células del hígado y de los islotes pancreáticos mediante la unión no covalente para formar un complejo inactivo con la enzima. Este gen se considera

	un candidato gen de susceptibilidad para una forma de diabetes de aparición de los jóvenes (MODY) (Warner y col., 1995).
<b>GRB14</b>	Este gen pertenece a una pequeña familia de proteínas adaptadoras que se sabe que interactúan con un número de receptores tirosina quinasa y moléculas de señalización. Este gen codifica una proteína de unión al receptor del factor de crecimiento que interactúa con los receptores de insulina y los receptores de factores de crecimiento similares a la insulina. Esta proteína es probable que tenga un efecto inhibitorio sobre la señalización del receptor tirosina quinasa y, en particular, sobre la señalización del receptor de insulina. Puede desempeñar un papel en las vías de señalización que regulan el crecimiento y el metabolismo (Depetris y col., 2005).
<b>IGF1</b>	La proteína codificada por este gen es similar a la insulina en la función y la estructura y es un miembro de una familia de proteínas implicadas en la mediación de crecimiento y desarrollo (Rinderknecht y Humbel, 1978).
<b>IGF2BP2</b>	Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas de unión a ARNm de IGF-II (IMP). La proteína codificada por este gen contiene cuatro dominios KH y dos dominios RRM. Funciona mediante la unión a la 5'UTR del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2) mRNA y la regulación de traducción IGF2 (Zeggini y col., 2007).
<b>IRS1</b>	Este gen codifica una proteína que es fosforilada por tirosina quinasa del receptor de insulina. Las mutaciones en este gen están asociadas con la diabetes de tipo II y la susceptibilidad a resistencia a la insulina (Marini y col., 2003)
<b>KCNJ11</b>	La proteína codificada por este gen es una proteína integral de membrana y el canal de potasio hacia el interior de tipo rectificador. La proteína codificada, que tiene una mayor tendencia a permitir que el flujo de potasio en una célula, es controlada por proteínas G y se encuentra asociado con el receptor de sulfonilureas. Las mutaciones en este gen son la causa de la hipoglucemia familiar, hiperinsulinemia persistente de la infancia, una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la secreción de insulina no regulada (Girard y col., 2009).
<b>MC4R</b>	Receptor a melanocortina 4, se expresa en el núcleo paraventricular y regula la homeóstasis energética (Chambers y col., 2008) .
<b>PPARG</b>	La proteína codificada por este gen es PPAR-gamma y es un regulador de la diferenciación de los adipocitos. Además, PPAR-gamma ha sido implicado en la patología de numerosas enfermedades como la obesidad, diabetes, aterosclerosis y cáncer (R. M. Evans y col., 2004).
<b>SLC16A1 1</b>	Miembro de la familia de transportadores monocarboxilato, se caracterizan por 12 dominios transmembrana, intracelular N y C terminales, y un gran bucle intracelular entre los dominios transmembrana 6 y 7. El RNAm se ha encontrado en hígado (Halestrap y Meredith, 2004).
<b>SLC30A8</b>	La proteína codificada por este gen es un transportador de flujo de zinc implicado en la acumulación de zinc en vesículas intracelulares. Este gen se expresa en un alto nivel sólo en el páncreas, en particular en los islotes de Langerhans. La proteína codificada colocaliza con la insulina en los gránulos vía secretora de las células secretoras de insulina INS-1. Las variantes alélicas de este gen existen que confieren susceptibilidad a la diabetes mellitus, no dependiente de insulina (Seve y col., 2004).
<b>TCF7L2</b>	La proteína se ha implicado en la homeostasis de la glucosa en sangre. Variantes genéticas están asociadas con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (Weedon y col., 2006).
<b>WFS1</b>	Este gen codifica una proteína transmembrana, que se encuentra principalmente en el retículo endoplasmático y se expresa con niveles más altos en el cerebro, el páncreas, el corazón y líneas de células beta. Las mutaciones en este gen están asociadas con el síndrome de Wolfram, también llamado DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera), un trastorno autosómico recesivo (Takeda y col., 2001).

### III. Justificación

En los últimos años se han identificado variantes genéticas involucradas en el desarrollo de enfermedades crónicas, sin embargo, la mayoría de estos estudios se han hecho en población caucásica. La selección de variantes a estudiar se parte de aquellas con más relevancia o importancia en esta población e identificar si presentan el mismo impacto en una población mestiza. La población mexicana es el producto de un proceso de mestizaje entre población caucásica, indígena, negra y asiática en diversas proporciones. La población indígena mexicana tiene un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como diabetes y obesidad. Se han identificado variantes genéticas que implican riesgo metabólico exclusivo en mexicanos que predisponen a presentar diabetes u obesidad.

Los jóvenes son considerados una población poco vulnerable al desarrollo de enfermedades, sin embargo en estudios previos se ha demostrado que los jóvenes empiezan a presentar alteraciones metabólicas como dislipidemias y resistencia a la insulina. La importancia de este estudio radica en identificar si estas alteraciones metabólicas son influenciadas por la presencia de variantes genéticas de riesgo previamente reportadas, o si la combinación de un ambiente poco favorable y la predisposición genética hace mayor el impacto de estas alteraciones. Lo anterior con la finalidad de tener una panorama más que permita actuar desde la prevención y evitar el desarrollo de enfermedades crónicas en edades avanzadas.

#### IV. Hipótesis

Las variantes genéticas contribuyen a la susceptibilidad de fenotipos metabólicos alterados en jóvenes mestizos mexicanos en comparación con aquellos que no las presentan. La frecuencia alélica para las variantes genéticas seleccionadas difiere entre jóvenes con alteraciones metabólicas y jóvenes metabólicamente sanos, con un RM de riesgo entre 1.3 y 2.0.

#### V. Objetivos

##### **Objetivo general:**

Identificar las variantes genéticas asociados a fenotipos metabólicos alterados en jóvenes.

##### **Objetivo específicos:**

- Determinar las frecuencias de las variantes genéticas (SNP) de los genes candidatos en la población de estudio.
- Evaluar el estado nutricional a través de indicadores antropométricos, bioquímicos y clínicos como peso, estatura, circunferencias cintura, cadera, glucosa, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, insulina y HOMA-IR, presión arterial.
- Evaluar indicadores antropométricos, bioquímicos y clínicos en los jóvenes con y sin alteraciones metabólicas.
- Evaluar la interacción de factores genéticos en jóvenes con y sin alteraciones metabólicas.



## **VI. Materiales y Métodos**

### **6.1 Sujetos y lugar de estudio**

Participaron en el estudio 665 jóvenes de nuevo ingreso de la Universidad Autónoma de Querétaro dentro del Programa SU Salud. Aquellos jóvenes interesados firmaron de forma voluntaria una carta de consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro. Los jóvenes fueron estudiados siempre y cuando cumplieran con los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión:**

- Jóvenes de 18 a 28 años de edad.
- Que hayan firmado la carta consentimiento.
- Que no cambiaran de residencia durante el estudio.
- Mexicano en tres generaciones.

#### **Criterios de exclusión**

- Con alguna enfermedad o discapacidad aparente que afecte los resultados del estudio como dificultad para tomar medidas antropométricas, dificultad para extraer la muestra de sangre.
- Con alguna enfermedad genética.
- Datos incompletos

### **6.2 Diseño experimental**

El presente estudio fue de tipo transversal, donde se evaluaron 655 alumnos de nuevo ingreso a la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ) entre el período de 2015-2016. El rango de edad fue de 18 a 28 años y todos los participantes aceptaron vía la firma previa del consentimiento informado. A los jóvenes se les citó con un ayuno de 8-10 h a la clínica de Nutrición de la Facultad de Ciencias Naturales, donde se les realizó una evaluación médica y nutricional para obtener datos antropométricos y una toma de sangre.

### 6.3 Cuestionarios y recolección de datos clínicos

Historia clínica: es una entrevista sobre datos generales que comprende aspectos relacionados con las características generales de los jóvenes y el estado general de salud. La finalidad es contar con antecedentes heredofamiliares. El cuestionario fue aplicado por un médico del Programa SU Salud.

Antropometría, composición corporal: A todos los jóvenes se les realizó una valoración antropométrica que consistía en tomar la circunferencia de cintura y cadera, peso y estatura por duplicado. La composición corporal y la determinación del peso corporal se realizó por medio de un equipo de bioimpedancia bioeléctrica (SECA mBCA 514) previamente calibrada con pesas patrones conocidos donde se determinó el porcentaje de grasa y masa magra.

La talla se tomó con un estadímetro (Seca-Bodymeter 208, Seca Hanover ND) de 2 m con separación de 0.1 cm. La determinación de la talla se realizó descalzo, asegurándose que los talones, pantorrillas, glúteos, hombros y parte posterior de la cabeza estuvieran en contacto con la pared. Verificando el “plano de Frankfurt” se procedió a tomar la lectura. Con el peso y la talla se calculó el índice de masa corporal (IMC) considerando los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

La circunferencia de cintura se midió colocando una cinta métrica (SECA) sobre una línea que se encuentre en el punto medio entre la cresta iliaca superior y el borde costal inferior, al final de una espiración normal. Todas las evaluaciones de antropometría se realizaron por duplicado en forma no consecutiva por nutriólogas previamente estandarizadas utilizando los procedimientos recomendados por la Organización Mundial de la Salud.

Análisis bioquímicos: Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 2,500 rpm durante 10 min para obtener el suero y así poder realizar los análisis bioquímicos de glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL, e insulina. Mediante una técnica enzimática colorimétrica, utilizando un equipo automatizado Mindray BS 120. Las concentraciones séricas de colesterol-LDL se calcularon con la fórmula de Friedelwald  $[(LDL=CT-HDL (TG/5)]$  en participantes con  $TG < 400\text{mg/dL}$ . Se

determinó como *riesgo metabólico* como la presencia de los siguientes indicadores antropométricos, bioquímicos y clínicos evaluados. Los valores de corte fueron: Presión arterial 135/85mmHg, IMC>25; Cintura >80 Mujeres y >90 Hombres; Glucosa >100mg/dL; Colesterol >200 mg/dL; LDL >130 mg/dL; HDL <50 Mujeres y <40 Hombres; TG >130 mg/dL menores 20 años y >150 mayores de 20 años.

6.3.4 Análisis genético: La extracción de ADN se realizó por medio de columnas de sílica mediante el kit QIAmp 96 ADN Bood Kit de (Qiagen, Cat. No. 51162, Valencia, CA). Para conocer la integridad de ADN extraído se realizó una electroforesis en un gel de agarosa al 1% durante 60 min a un voltaje de 100 Watts. La determinación de la concentración de ADN se realizó por medio de espectrometría en un Nanodrop 2000c (Thermo Scientific®, Cat. No. ND-200, Wilmington, DE). Posteriormente las muestras se almacenaron a -20 °C para su óptima preservación y posterior uso.

La genotipificación se realizó por medio de un micro chip *open array*, (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EU). Este fue creado basandonos en el ID del NCBI. Las reacciones de PCR se llevaron a cabo en un volumen total de 5 µL que contenía 15 ng de ADN genómico utilizando el master mix open array real-time PCR (Thermo Fisher Scientific, Cat. No. 4462164, Waltham, MA, EU). La PCR y la determinación de los resultados se realizó mediante el uso de un sistema Quant Studio K12 Flex Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, Cat. No. 4471087, Waltham, MA, EU). En la *Red de Apoyo a la Investigación (RAI)* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Todas las variantes estuvieron en equilibrio de Hardy Weinberg ( $p > 0.005$ ).

#### 6.4 Análisis estadísticos

Definición de variables:

- Variables dependientes: estado nutricio (normopeso, sobrepeso u obesidad), porcentaje de grasa corporal, concentraciones de glucosa, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, insulina, índice HOMA y presión arterial).
- Variables independientes: polimorfismos de nucleótido sencillo.
- Variables confusoras: edad, sexo.

Los datos obtenidos se integraron en una base de datos y se observó el grado de asociación entre las ellas como peso, talla, IMC, perfil lipídico, glucosa. Con correlaciones, según el tipo de variable continua o discreta, se usaron pruebas estadísticas de regresión lineal y T-Student con un valor de confianza del 95%. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS versión 18.

Para las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg mediante la prueba de chi-cuadrada. Los valores  $p \leq 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos, y sobre estos se calculó el estadístico exacto de Pearso y el riesgo por Razón de Momios (RM) con un intervalo de confianza del 95%.

Dirección General de Bibliotecas UNQ

## VII. Resultados y Discusión

### 7.1 Factores de riesgo metabólico.

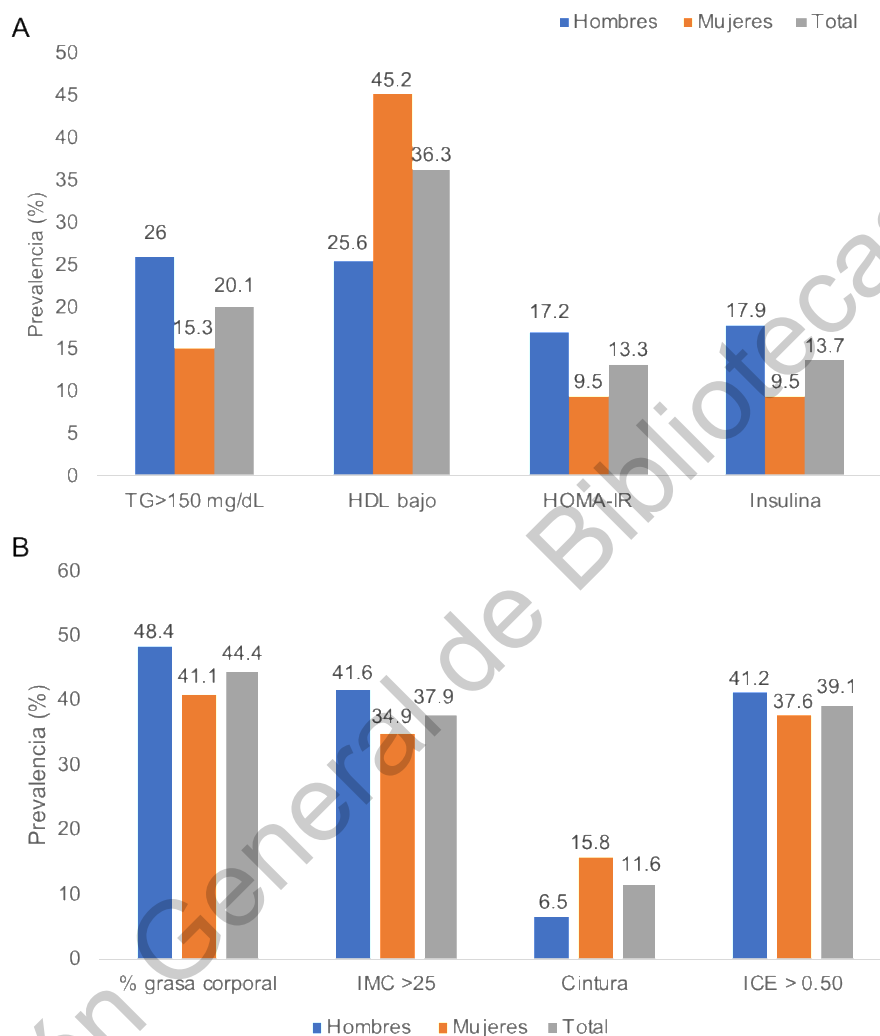
Se incluyeron un total de 665 jóvenes, el 47% fueron mujeres y el 53% hombres. La prevalencia de peso normal, sobrepeso y obesidad fue de 61%, 30.3% y 8.7% respectivamente. Las características generales de la población de muestran en el Cuadro 5. Se encontraron diferencias significativas en peso, IMC, cintura, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, HOMA-IR, insulina y glucosa. Lo anterior concuerda con otros estudios previos en estudiantes, en donde los hombres presentaron mayores concentraciones de triglicéridos y glucosa en sangre y menores concentraciones de HDL (Aguilar-Galarza, 2018).

**Cuadro 5. Características generales de la población de acuerdo a género**

	Hombres N=308			Mujeres N=367			Total N=675			p≤0.05
Edad, años	19.3	±	2.0	19.2	±	1.70	19.2	±	1.9	0.047
Peso, kg	70.9	±	13.5	59.7	±	12.0	64.9	±	13.9	0.001
Estatura, cm	171.4	±	6.8	159.8	±	6.3	165.2	±	8.7	0.001
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24.2	±	4.2	23.3	±	4.4	23.7	±	4.3	0.017
Cintura, cm	84.1	±	11.1	77.9	±	11.3	80.8	±	11.6	0.001
Cadera, cm	97.2	±	8.5	96.4	±	8.9	96.7	±	8.8	0.210
Grasa corporal, %	21.7	±	7.0	31.1	±	7.7	26.8	±	9.0	0.001
Glucosa, mg/dL	85.1	±	9.0	82.2	±	8.9	83.5	±	9.1	0.001
Triglicéridos, mg/dL	118.0	±	77.5	94.9	±	52.2	105.4	±	65.9	0.001
Colesterol, mg/dL	157.8	±	28.6	157.1	±	13.3	157.4	±	30.9	0.756
HDL, mg/dL	47.8	±	10.9	53.5	±	13.3	50.9	±	12.6	0.001
LDL, mg/dL	86.7	±	25.2	84.1	±	23.1	85.2	±	24.1	0.179
Insulina, ug/mL	7.9	±	5.2	8.0	±	6.3	8.0	±	5.8	0.801
HOMA-IR	1.7	±	1.2	1.6	±	1.3	1.6	±	1.2	0.711
IMC: Índice de Masa Corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad. t-Student (p<0.05).										

En la Figura 5 se muestran las principales alteraciones metabólicas y antropométricas encontradas en la población de estudio, de acuerdo a los parámetros bioquímicos, el HDL bajo fue de las principales alteraciones en estos jóvenes, siendo mayor en mujeres en comparación con los hombres (45% y 25%,

respectivamente). El 20% presentó concentraciones elevadas de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, en este caso, la prevalencia fue mayor en hombres (26%) que en mujeres (15%).



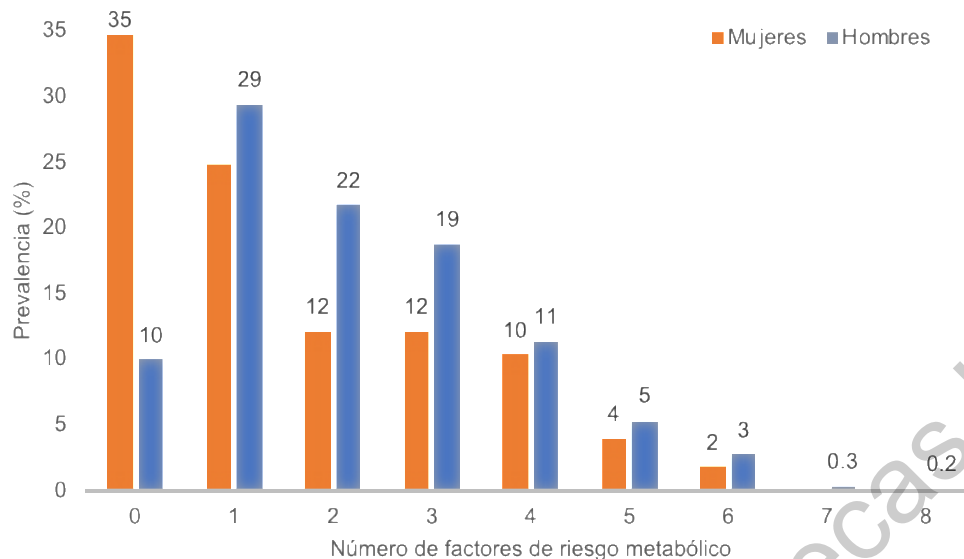
**Figura 5. Prevalencia de alteraciones bioquímicas y antropométricas en adultos jóvenes mexicanos.** A) Factores bioquímicos: TG (triglicéridos); HDL-c  $< 50$  en mujeres y  $< 40$  en hombres; HOMA-RI  $> 2.3$  en hombres y  $> 2.9$  en mujeres; insulina  $> 14$   $\mu\text{U}/\text{mL}$  en mujeres y  $11$   $\mu\text{U}/\text{mL}$  en hombres. B) Factores antropométricos: grasa corporal  $> 20\%$  en hombres y  $> 30\%$  en mujeres; IMC (índice de masa corporal)  $> 25.5\text{kg}/\text{m}^2$ ; CC (circunferencia de cintura)  $> 80$  cm en mujeres y  $> 90$  cm en hombres; ICE índice cintura estatura  $> 0.50$ .

Lo anterior es muy similar a lo reportado en nuestro país por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Gutierrez y col., 2012) donde se menciona que 48.4% de los

adultos entre 20 y 69 años tienen colesterol HDL <35 mg/dL, mientras que el 17.9% tienen concentraciones de triglicéridos por arriba de 150 mg/dL, lo que representa mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. En este estudio se observó el estatus metabólico en el que se encuentran los jóvenes, de manera interesante se encontró que 4 de cada 10 jóvenes (44%) presenta grasa corporal por arriba de los parámetros recomendados (48% en hombres y 41% en mujeres). Este factor de riesgo se relaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular (Poyrazoglu y col., 2014).

Diversos autores relacionan un elevado porcentaje de grasa, principalmente visceral, con RI y DM2 (Patel y Abate, 2013). En personas con obesidad, las concentraciones de insulina se encuentran elevadas y mucho se ha especulado sobre si es causa o efecto de la RI, en ese sentido diversos autores concuerdan que, por un lado, la obesidad induce la RI por factores inflamatorios, principalmente citosinas y, por otro lado, el incremento en los niveles de insulina induce el crecimiento y reproducción de los adipocitos, lo que refleja un complejo círculo que no permite descifrar en su totalidad la etiología de ambas condiciones (Erion y Corkey, 2017).

De acuerdo con los parámetros metabólicos de la población evaluada, únicamente el 35% de mujeres y el 10% de hombres no presentaron ningún factor de riesgo o alteración metabólica. El resto de jóvenes presentó de 1 a 8 alteraciones metabólicas o factores de riesgo (Figura 6). El que más del 50% de jóvenes presentaran al menos un factor de riesgo indica que pueden llegar a desarrollar ENT en los próximos años.



**Figura 6. Distribución de jóvenes de acuerdo al número de factores de riesgo metabólico por sexo.** Se muestra la prevalencia de alteración de los 8 factores de riesgo analizados; presión arterial elevada 130/90, TG (triglicéridos) >150mg/dL; HDL-c <50 en mujeres y <40 en hombres; HOMA-RI >2.3 en hombres y >2.9 en mujeres; insulina > 14  $\mu$ U/mL en mujeres y 11  $\mu$ U/mL en hombres, grasa corporal >20% en hombres y >30% en mujeres; IMC (índice de masa corporal) > 25.5kg/m<sup>2</sup>; CC (circunferencia de cintura) > 80 cm en mujeres y >90 cm en hombres.

## 7.2 Variantes genéticas

Al ser un estudio de asociación, es importante comparar las frecuencias alélicas que se encontraron en nuestra población con otras poblaciones. La población mexicana es el resultado de un mestizaje, en su mayoría de origen caucásico (Schonfeld, 2003), por lo que variantes asociadas en dicha población pudieran asociarse en población mexicana. En el Cuadro 6 se muestran las frecuencias alélicas que encontradas en el presente estudio, así como el rasgo al que se asoció. En algunas variantes fue similar el rasgo asociado al reportado en el estudio GWAS, mientras que en otras no se asoció a ningún rasgo en esta población de estudio.

Todas las variantes genéticas analizadas presentaron equilibrio de Hardy Weinberg. En las Figuras 7 y 8 se determinaron las frecuencias genotípicas de cada una de las variantes analizadas, en algunos casos fue mayor la prevalencia de heterocigotos que del alelo ancestral. Para el análisis de las variantes se utilizó un

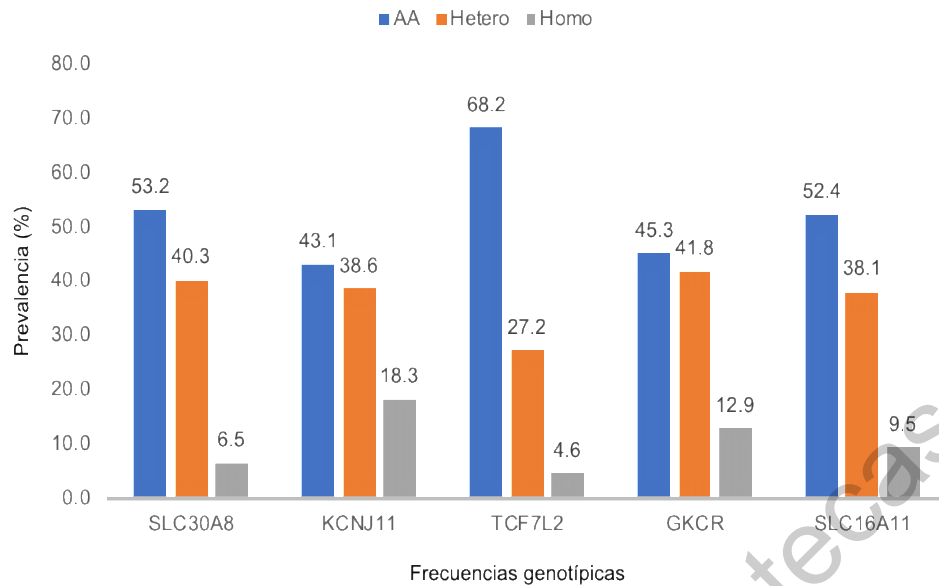


modelo dominante, es decir, los que presentan al menos 1 alelo de riesgo (heterocigotos y/o homocigotos).

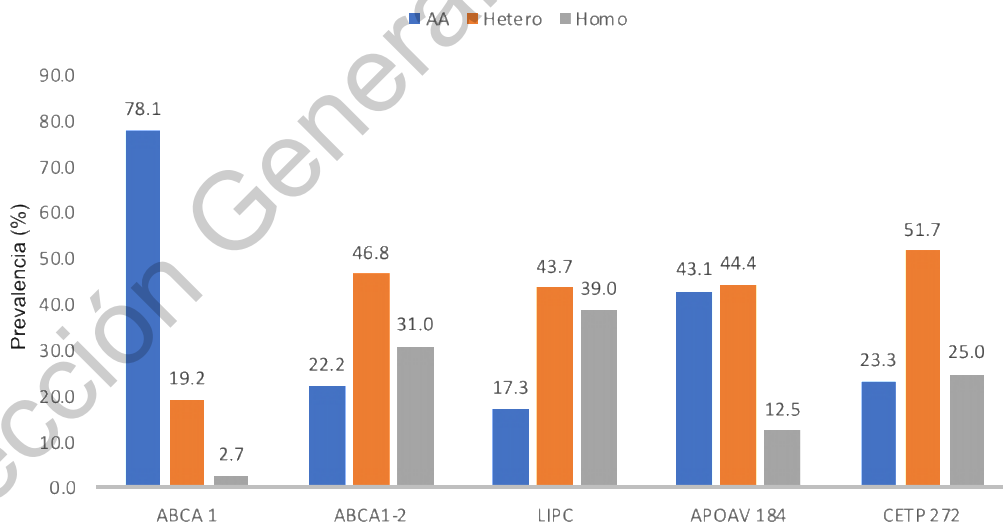
**Cuadro 6. Información general de las variantes genéticas analizadas.**

GEN	SNP	Alelos	AR	FAM	FAM EUR	FAM estudio	Rasgo Asociado en GWAS	Rasgo asociado en estudio
<b>ABCA1</b>	rs9282541	G/A	A	0.01	0%	12%	HDL bajo (Weissglas-Volkov y col., 2013)	HDL bajo
	rs2422493	G/A	A	0.49	45%	46%	HDL	Niveles elevados de glucosa
<b>GCKR</b>	rs1260326	C/T	T	0.29	9%	34%	HTG, liberación de insulina (Dumitrescu y col., 2011)	Niveles elevados de glucosa
<b>APOA5</b>	rs964184	C/G	G	0.22	22%	35%	HTG (Weissglas-Volkov y col., 2013)	HTG, HDL bajo
<b>CETP</b>	rs708272	G/A	A	0.38	43%	49%	HDL alto (van Acker y col., 2008)	HDL bajo
<b>FTO</b>	rs1421085	C/T	C	0.23	41%	18%	Obesidad (Dina y col., 2007)	Niveles elevados de glucosas
	rs9939609	A/T	A	0.34	41%	21%	IMC, HTG (Frayling y col., 2007)	Sin asociación
<b>LIPC</b>	rs1800588	C/T	T	0.39	21%	39%	HDL, bajo (van Acker y col., 2008)	Sin asociación
<b>SLC30A8</b>	rs13266634	C/T	T	0.26	46%	27%rsr	DT2, glucosa (Boesgaard y col., 2008)	Sin asociación
<b>KCJN11</b>	rs5219	C/T	T	0.26	35%	38%	Resistencia a la insulina (Villarreal-Molina y col., 2008)	Sin asociación
<b>TCF7L2</b>	rs7903146	C/T	T	0.23	22%	18%	DT2 (Weedon y col., 2006)	Sin asociación
<b>SLC16A11</b>	rs117767867	C/T	T	0.6	2%	28%	DT2 (Rusu y col., 2017)	Niveles elevados de glucosa

AR: alelo de riesgo, FAR: frecuencia alélica menor, EUR: población europea



**Figura 7. Frecuencia genotípica de las variantes analizadas asociados a resistencia a la insulina y/o metabolismo de glucosa.** AA; alelo ancestral, Hetero; Heterocigotos, Homo; homocigotos para la variante de interés. La menor prevalencia de homocigotos para el alelo de riesgo fueron para las variantes de los genes TCF7L2 y SLC30A8. Mientras que de las 5 variantes hubo una alta prevalencia de heterocigotos, lo que indica que de las variantes analizadas están presentes en esta población.



**Figura 8. Frecuencia genotípica de las variantes analizadas asociados a HDL bajo y triglicéridos elevados.** AA; alelo ancestral, Hetero; Heterocigotos, Homo; homocigotos para la variante de interés. Variantes del gen ABCA1 es la que muestra menor prevalencia de homocigotos para el alelo de riesgo mientras que las variantes restantes los heterocigotos representan casi el 50%.

### 7.3 Variantes genéticas relacionadas con metabolismo de glucosa y dislipidemias

En el Cuadro 7 se muestra las variantes de riesgo analizadas y su posible riesgo de presentar alguna alteración en el metabolismo de la glucosa. Cabe destacar que genes como SLC30A8, SLC16A11, KCNJ11, TCF7L2 y GCKR han sido asociados en su mayoría a DM. En este estudio no hubo pacientes con DM, pero si con resistencia a la insulina y únicamente las variantes del gen SLC16A11 y GCKR tuvieron una asociación con mayor riesgo de presentar glucosa por encima de 100 mg/dL en jóvenes, siendo que en otro estudio se asoció a hipertrigliceridemia y menores niveles de glucosa en ayunas en población europea (Orho-Melander y col., 2008).

**Cuadro 7. Asociación entre metabolismo de glucosa con la presencia de los distintos SNP.**

Gen	SNP	AR	Glucosa			Insulina			HOMA		
			OR	(95% IC)	P	OR	(95% IC)	P	OR	(95% IC)	P
FTO	rs9939609	A	0.21	(0.555-0.813)	0.240	1.25	(0.729-2.127)	0.423	1.31	(0.788-2.194)	0.309
	rs1421085	C	2.48	(1.00-6.12)	<b>0.048</b>	0.82	(0.470-1.419)	0.472	0.93	(0.549-1.573)	0.785
SLC30A8	rs13266634	T	1.14	(0.362-3.561)	0.828	1.15	(0.879-2.392)	0.146	1.34	(0.831-2.158)	0.230
SLC16A11	rs117767867	T	4.50	(1.492-13.73)	<b>0.008</b>	1.10	(0.666-1.805)	0.717	1.12	(0.693-1.796)	0.654
ABCA1	rs9282541	A	1.24	(0.437-3.525))	0.686	0.82	(0.457-1.477)	0.511	1.23	(0.713-2.115)	0.460
	rs2422493	A	3.00	(1.212-7.445))	<b>0.018</b>	0.91	(0.501-1.646)	0.751	1.01	(0.570-1.797)	0.968
KCNJ11	rs5219	T	0.76	(0.216-2.637)	0.659	1.10	(0.662-1.838)	0.708	1.29	(0.789-2.121)	0.307
CETP	rs1800775	C	0.84	(0.223-3.155)	0.795	1.33	(0.790-2.242)	0.282	1.24	(0.754-2.041)	0.396
	rs708272	A	0.57	(0.171-1.967)	0.381	0.57	(0.317-1.008)	0.053	0.65	(0.371-1.121)	0.120
LIPC	rs1800588	T	0.95	(0.202-4.471)	0.950	1.35	(0.667-2.713)	0.407	1.22	(0.624-2.395)	0.559
TCF7L2	rs7903146	T	0.80	(0.209-3.050)	0.743	0.80	(0.464-1.377)	0.419	0.75	(0.444-1.274)	0.289
GCKR	rs1260326	T	2.99	(1.133-7.897))	<b>0.027</b>	0.87	(0.530-1.437)	0.593	1.72	(0.988-2.474)	<b>0.025</b>
APOAV	rs964184	G	0.67	(2.69-1.67)	0.393	1.07	(0.669-1.730)	0.764	1.09	(0.67-1.77)	0.712

AR, alelo de riesgo. Regresión logística. Significancia estadística (p<0.05).

Variantes del gen *FTO* se han asociado a obesidad en diferentes poblaciones como la europea, norteamericana y asiática (Bressler y col., 2010). En especial, los alelos homocigotos de las variantes en el primer intrón de gen *FTO* en niños y adultos son las más predisponentes a la obesidad. En este estudio la variante rs1421085 del gen *FTO* se asoció al doble de riesgo de presentar glucosa por encima de 100mg/dL (OR: 2.48,  $p$  0.048), pero no así con obesidad o algún otro parámetro bioquímico.

HDL bajo fue uno de los factores metabólicos más prevalentes, recientemente se han identificado variantes genéticas que se asocian a triglicéridos elevados y HDL bajo en población mexicana (Weissglas-Volkov y col., 2013). Para estos genes que están involucrados directamente con el metabolismo de lípidos como lo son *ABCA1*, *CETP*, y *APOAV* se realizó la asociación, encontrando que variantes del gen *APOAV* presentaban casi 2 veces mayor riesgo de presentar HDL bajo (OR: 1.7,  $p$  0.001) lo que concuerda con lo reportado en población hispana (Aguilar-Salinas y col., 2014). La variante rs9282541 se ha asociado fuertemente en población mexicana con niveles de HDL bajo ya que es una variante que no está presente en población europea. En el presente estudio, aquellos que presentaron la variante de riesgo tuvieron 1.7 veces mayor riesgo en comparación con aquellos que no la presentaron ( $p$  0.003) (Cuadro 8). La variante del gen *CETP* presentó 1.7 mayor riesgo.

Al mismo tiempo, las variantes del gen *ABCA1* y *CETP* se asociaron a mayor riesgo de presentar obesidad (Cuadro 9). Únicamente variantes del gen *ABCA1* y *CETP* confieren tres veces mayor de riesgo de presentar obesidad. Se podría haber esperado que variantes del gen *FTO* se asociara con el porcentaje de grasa u obesidad como se ha reportado en otras poblaciones adulta (Frayling y col., 2007) como en población infantil (Dina y col., 2007), sin embargo únicamente variantes del gen *ABCA1* y *CETP* conferían hasta 3 veces mayor riesgo de presentar obesidad, estos datos concuerdan con lo reportado en población mestiza (Acuña-Alonzo y col., 2010)

**Cuadro 8. Asociación entre metabolismo de lípidos con la presencia de los distintos SNP.**

Gen	SNP	AR	Triglicéridos			Colesterol T			HDL-C		
			OR	(95% IC)	P	OR	(95% IC)	P	OR	(95% IC)	P
FTO	rs9939609	A	1.23	(0.804-1.874)	0.342	1.02	(0.563-1.833)	0.959	1.50	(1.061-2.141)	0.020
FTO	rs1421085	C	0.93	(0.600-1.431)	0.732	1.06	(0.569-1.972)	0.855	0.87	(0.604-1.238)	0.428
SLC30A8	rs13266634	T	1.24	(0.830-1.839)	0.297	1.73	(0.983-3.058)	0.057	1.13	(0.816-1.575)	0.454
SLC16A11	rs117767867	T	1.42	(0.962-2.098)	0.077	0.69	(0.394-1.212)	0.197	0.80	(0.575-1.110)	0.181
ABCA1	rs9282541	A	1.42	(0.920-2.216)	0.112	0.69	(0.334-1.404)	0.301	1.79	(1.211-2.651)	<b>0.003</b>
ABCA1	rs2422493	A	1.24	(0.754-2.031)	0.399	1.30	(0.632-2.655)	0.479	1.28	(0.508-1.120)	0.162
KCNJ11	rs5219	T	0.90	(0.600-1.343)	0.600	0.62	(0.292-1.300)	0.206	1.02	(0.733-1.428)	0.893
CETP	rs1800775	C	1.00	(0.664-1.491)	0.981	1.13	(0.635-1.999)	0.683	1.34	(0.957-1.877)	0.088
CETP	rs708272	A	0.71	(0.449-1.123)	0.143	0.61	(0.332-1.125)	0.114	1.70	(1.153-2.521)	<b>0.007</b>
LIPC	rs1800588	T	1.16	(0.675-1.992)	0.591	0.58	(0.305-1.118)	0.104	1.24	(0.492-1.145)	0.183
TCF7L2	rs7903146	T	0.74	(0.481-1.148)	0.181	0.92	(0.504-1.680)	0.786	0.93	(0.656-1.330)	0.705
GCKR	rs1260326	T	1.44	(0.962-2.159)	0.77	1.34	(0.763-2.366)	0.306	1.11	(0.800-1.549)	0.524
APOAV	rs964184	G	1.89	(1.26-2.84)	<b>&lt;0.001</b>	0.99	(0.565-1.727)	0.967	1.74	(1.24-2.44)	<b>&lt;0.001</b>

AR, alelo de riesgo. Regresión logística. Significancia estadística (p<0.05).

**Cuadro 9. Asociación entre parámetros antropométricos con la presencia de los distintos SNP**

Gen	SNP	AR	% de grasa			Obesidad		
			OR	(95% IC)	p	OR	(95% IC)	p
FTO	rs1421085	C	1.15	(0.821-1.638)	0.401	1.07	(0.759-1.523)	0.685
SLC16A11	rs117767867	T	0.92	(0.674-1.269)	0.630	1.17	(0.666-1.805)	0.561
ABCA1	rs9282541	A	1.16	(0.792-1.703)	0.443	3.07	(1.731-5.450)	<b>&lt;0.001</b>
	rs2422493	A	1.13	(0.776-1.671)	0.507	3.03	(1.208-7.920)	<b>0.019</b>
CETP	rs708272	A	1.13	(0.615-1.263)	0.492	2.08	(1.177-3.686)	<b>0.012</b>
GCKR	rs1260326	T	1.01	(0.740-1.394)	0.924	1.06	(0.615-1.844)	0.823
APOAV	rs964184	G	0.82	(0.602-1.138)	0.245	1.15	(0.665-2.0129)	0.605

#### 7.4 Variantes genéticas y síndrome metabólico

En el cuadro 10 se muestra un resumen de las 3 variantes que se asociaron con al menos 1 componente del síndrome metabólico que fueron; rs964184 de APOAV con hipertrigliceridemia y cHDL bajo, rs9282541 de ABCA1 con c-HDL bajo y obesidad y rs1260326 de GCKR con niveles elevados de glucosa y resistencia a la

insulina, por tal motivo decidimos analizar si estas variantes se asociaban con el riesgo de presentar síndrome metabólico. Se puede observar que las variantes de ABCA1 y APOAV se asociaron con síndrome metabólico, pero no fue así para la variante de GCKR.

**Cuadro 10. Asociación de variantes genéticas con parámetros metabólicos y síndrome metabólico**

		rs9282541 (ABCA1)	rs964184 (APOAV)	rs1260326 (GCKR)
Alelo		A	G	T
FAM		0.12	0.35	0.34
HTG	OR (IC)	1.42 (0.92-2.21)	1.89 (1.26-2.84)	0.76 (0.51-1.13)
	p	0.112	<b>&lt;0.001</b>	0.182
C-HDL	OR (IC)	1.79 (1.21-2.65)	1.74 (1.24-2.44)	0.923 (0.66-1.28)
	p	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.631
Glucosa	OR (IC)	1.24 (0.43-3.53)	0.67 (2.69-1.67)	2.99 (1.13-7.87)
	p	0.686	0.393	<b>0.027</b>
HOMA-IR*	OR (IC)	1.23 (0.72-2.10)	1.09 (0.67-1.77)	1.72(1.07-2.77)
	p	0.438	0.712	<b>0.025</b>
Obesidad	OR (IC)	3.07 (1.73-5.44)	0.88 (0.50-1.53)	0.93 (0.54-1.62)
	p	<b>&lt;0.001</b>	0.658	0.818
SM IDF	OR (IC)	2.06 (1.02-4.17)	2.87 (1.29-6.40)	0.84 (0.43-1.64)
	p	<b>0.043</b>	<b>0.009</b>	0.618

FAM; frecuencia alélica menor, SM; síndrome metabólico

Una hipertrigliceridemia moderada, como en el caso de esta población, está directamente ligada al estilo de vida y se acompaña de determinadas enfermedades como la diabetes, la obesidad abdominal y la RI; estos factores se suman a los efectos de susceptibilidad conferidos por variantes genéticas (Ramasamy, 2016). Un estudio realizado en jóvenes mostró que las variantes del gen APOAV ocurren con mayor frecuencia en pacientes con síndrome metabólico y obesidad abdominal (Zaki y Amr, 2014). rs964184 (APOAV) también se asoció con un riesgo significativamente mayor de síndrome metabólico entre las mujeres pero no en los hombres (OR = 2,40, IC del 95% = 1,63-32,61, p = 0,008).

ABCA1 desempeña un papel clave en la salida y transferencia de colesterol de las células periféricas a la apolipoproteína A1 pobre en lípidos (Oram y Vaughan, 2006). El SNP rs9282541 aparentemente exclusivo de individuos nativos americanos se asoció con niveles bajos de HDL-c, obesidad y diabetes tipo 2 en mestizos mexicanos (Acuña-Alonzo y col., 2010), en este estudio se asoció con bajo HDL-c, obesidad y confería una susceptibilidad significativa al síndrome metabólico (OR = 2,87 IC del 95% = 1,29-6,40, p = 0,009)

## 7.5 Variantes genéticas y su interacción con el ambiente

Se analizó el efecto que pudiera tener la interacción gen-ambiente, encontrando que rs964184 (APOAV) y rs9282541 (ABCA1) por sí mismos no confieren riesgo de resistencia a la insulina, sin embargo, en aquellas personas que tenían un IMC > 25 y un porcentaje de grasa corporal alto y las variante A y G respectivamente, se encontró una asociación con mayor riesgo de resistencia a la insulina (Cuadro 11).

**Cuadro 11. Asociación de la interacción gen ambiente con resistencia a la insulina**

		IMC >25	p	% GC > 33	p	Sedentarismo	p
<b>ABCA1</b>	OR	3.73	<0.001	3.68	<0.001	0.92	0.865
(rs9282541)	(CI)	(2.01-6.91)		(2.03-6.68)		(0.39-2.17)	
<b>APOAV</b>	OR	3.41	<0.001	3.55	<0.001	1.09	0.757
(rs964184)	(CI)	(2.10-5.54)		(2.19-5.75)		(0.63-1.89)	
<b>GCKR</b>	OR	1.87	0.016	1.68	0.039	0.93	0.824
(rs1260326)	(CI)	(1.12-3.13)		(1.02-2.77)		(0.52-1.68)	
<b>FTO</b>	OR	3.24	<0.001	2.37	0.004	1.035	0.844
(rs1421085)	(CI)	(1.79-5.86)		(1.32-4.27)		(0.73-1.46)	
<b>SLC16A11</b>	OR	3.71	<0.001	2.93	<0.001	1.05	0.708
(rs117767867)	(CI)	(2.25-6.13)		(1.78-4.81)		(0.78-1.43)	
<b>CETP</b>	OR	3.29	<0.001	3.29	<0.001	0.84	0.313
(rs708272)	(CI)	(2.05-5.28)		(2.03-5.31)		(0.61-1.16)	

IMC; Índice de Masa Corporal, %GC; grasa corporal. Análisis de interacción por medio de regresión logística. Datos ajustados por edad y sexo (p<0.05).

Se observa que la interacción genética ambiental puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina que está directamente ligada al estilo de vida y se acompaña de determinadas enfermedades como la diabetes, obesidad abdominal. Estos factores se suman a los efectos de susceptibilidad conferidos por variantes genéticas (Ramasamy, 2016). La variante del gen GCKR se ha asociado con un efecto protector contra diabetes en mexicano-americanos y con hipertrigliceridemia en mexicanos mestizos (Cid-Soto y col., 2018). En este estudio fue la única variable asociada con resistencia a la insulina pero no con hipertrigliceridemia. El identificar esta variante en esta población podría estar sumando factores de riesgo tanto ambientales como metabólicos para el desarrollo de enfermedades crónicas.



## VIII. CONCLUSIONES

Fue posible determinar la presencia de alteraciones metabólicas en jóvenes adultos. De los 8 factores de riesgo analizados, únicamente el 10% de hombres no presentaron ningún riesgo metabólico. c-HDL bajo (36.3%), triglicéridos elevados (20.1%) y resistencia a la insulina (13.3%) fueron las principales alteraciones metabólicas en esta población. Identificamos una diferencia importante respecto a la concentración de HDL, donde el 45% de las mujeres presenta bajas concentraciones de HDL y los hombres 25%. Respecto a triglicéridos, las mayores concentraciones en plasma fueron para los hombres 26% y mujeres el 15%.

De las 12 variantes alélicas analizadas, 3 se asociaron con c-HDL bajo (rs708272, rs96418, rs9282541), 4 se asociaron con niveles elevados de glucosa (rs117767867, rs1421085, rs1260326, rs2422493) y 3 con obesidad (rs9282541, rs2422493, rs708272). Ninguna variante se asoció con resistencia a la insulina por sí sola, sin embargo, cuando tenían un alelo de riesgo junto con un IMC > 25 o grasa corporal mayor al 33%, se encontró mayor riesgo de presentar resistencia a la insulina. Las variantes del gen ABCA1 y APOAV se asociaron a síndrome metabólico.

Dados los resultados anteriores, resulta relevante el hecho de que la población de adultos jóvenes presenta riesgo genético de padecer alteraciones metabólicas y, además, es posible encontrar altas prevalencias de marcadores de riesgo alterados. La prevención representa una estrategia importante para evitar el desarrollo de enfermedades metabólicas que puedan acelerar su avance de forma crónica en edades avanzadas.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J. K., Villarreal-Molina, T., Arellano-Campos, O., Hünemeier, T., Moreno-Estrada, A., Ortiz-López, M. G., Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Villalobos-Comparan, M., Jacobo-Albavera, L., Ramírez-Jiménez, S., Sikora, M., Zhang, L.-H., Pape, T. D., Granados-Silvestre, M. de A., Montufar-Robles, I., Tito-Alvarez, A. M., ... Canizales-Quinteros, S. (2010). A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*, 19(14), 2877–2885. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq173>
- Aguilar-Galarza, B. A. (2018). *Evaluación de alteraciones metabólicas en jóvenes de la Universidad Autónoma de Querétaro*. <http://ri-ng.uaq.mx/handle/123456789/928>
- Aguilar-Salinas, C. A., Tusie-Luna, T., & Pajukanta, P. (2014). Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(7), 887–894. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.03.012>
- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—A new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 23(5), 469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- Amer Peter. (2009). Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 4(5), 507–515. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610040507>
- Basciano, H., Miller, A., Baker, C., Naples, M., & Adeli, K. (2009). LXRalpha activation perturbs hepatic insulin signaling and stimulates production of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 297(2), G323-332. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90546.2008>
- Bell, C. G., Walley, A. J., & Froguel, P. (2005). The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics*, 6(3), 221–234. <https://doi.org/10.1038/nrg1556>
- Betticher, D. C., Thatcher, N., Altermatt, H. J., Hoban, P., Ryder, W. D., & Heighway, J. (1995). Alternate splicing produces a novel cyclin D1 transcript. *Oncogene*, 11(5), 1005–1011.
- Bijvoet, S., Gagné, S. E., Moorjani, S., Gagné, C., Henderson, H. E., Fruchart, J. C., Dallongeville, J., Alaupovic, P., Prins, M., Kastelein, J. J., & Hayden, M. R. (1996). Alterations in plasma lipoproteins and apolipoproteins before the age of 40 in heterozygotes for lipoprotein lipase deficiency. *Journal of Lipid Research*, 37(3), 640–650.
- Blüher, M. (2009). Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 117(6), 241–250. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1192044>
- Boesgaard, T. W., Zilinskaite, J., Vänttinen, M., Laakso, M., Jansson, P.-A., Hammarstedt, A., Smith, U., Stefan, N., Fritsche, A., Häring, H., Hribal, M., Sesti, G., Zobel, D. P., Pedersen, O., Hansen, T., & EUGENE 2 Consortium. (2008). The common SLC30A8 Arg325Trp variant is associated with reduced first-phase insulin release in 846 non-diabetic offspring of type 2 diabetes patients—The EUGENE2

- study. *Diabetologia*, 51(5), 816–820. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0955-6>
- Bressler, J., Kao, W. H. L., Pankow, J. S., & Boerwinkle, E. (2010). Risk of Type 2 Diabetes and Obesity Is Differentially Associated with Variation in FTO in Whites and African-Americans in the ARIC Study. *PLOS ONE*, 5(5), e10521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010521>
- Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, 234(2), 177–186. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(99\)00219-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(99)00219-x)
- Bryc, K., Velez, C., Karafet, T., Moreno-Estrada, A., Reynolds, A., Auton, A., Hammer, M., Bustamante, C. D., & Ostrer, H. (2010). Genome-wide patterns of population structure and admixture among Hispanic/Latino populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(Supplement 2), 8954–8961. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914618107>
- Caratachea, M. A. C. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 20(3), 213–221.
- Carvajal, C. (2014). Lipoproteínas: Metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Medicina Legal de Costa Rica*, 31(2), 88–94.
- Chagnon, Y. C., Rankinen, T., Snyder, E. E., Weisnagel, S. J., Pérusse, L., & Bouchard, C. (2003). The Human Obesity Gene Map: The 2002 Update. *Obesity Research*, 11(3), 313–367. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.47>
- Chambers, J. C., Elliott, P., Zabaneh, D., Zhang, W., Li, Y., Froguel, P., Balding, D., Scott, J., & Kooner, J. S. (2008). Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nature Genetics*, 40(6), 716–718. <https://doi.org/10.1038/ng.156>
- Champe, P. C., Ferrier, D. R., & Harvey, R. A. (2008). *Bioquímica*. Wolters Kluwer Health España.
- Chandra, V., Huang, P., Potluri, N., Wu, D., Kim, Y., & Rastinejad, F. (2013). Multidomain integration in the structure of the HNF-4 $\alpha$  nuclear receptor complex. *Nature*, 495(7441), 394–398. <https://doi.org/10.1038/nature11966>
- Chih, B., Liu, P., Chinn, Y., Chalouni, C., Komuves, L. G., Hass, P. E., Sandoval, W., & Peterson, A. S. (2011). A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nature Cell Biology*, 14(1), 61–72. <https://doi.org/10.1038/ncb2410>
- Cid-Soto, M. A., Martínez-Hernández, A., García-Ortíz, H., Córdova, E. J., Barajas-Olmos, F., Centeno-Cruz, F., Contreras-Cubas, C., Mendoza-Caamal, E. C., Ciceron-Arellano, I., Morales-Rivera, M. I., Jimenez-Ruiz, J. L., Salas-Martínez, G., Saldaña-Álvarez, Y., Revilla-Monsalve, C., Islas-Andrade, S., & Orozco, L. (2018). Gene variants in AKT1, GCKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene*, 679, 160–171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.076>
- Collins, F. S., Guyer, M. S., & Charkravarti, A. (1997). Variations on a theme: Cataloging human DNA sequence variation. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5343), 1580–1581. <https://doi.org/10.1126/science.278.5343.1580>
- Conklin, D., Gilbertson, D., Taft, D. W., Maurer, M. F., Whitmore, T. E., Smith, D. L., Walker, K. M., Chen, L. H., Wattler, S., Nehls, M., & Lewis, K. B. (1999). Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver. *Genomics*, 62(3), 477–482. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.6041>
- Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and pathophysiology of human

- obesity. *Annual Review of Medicine*, 54, 453–471.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.54.101601.152403>
- de Grooth, G. J., Klerkx, A. H. E. M., Stroes, E. S. G., Stalenhoef, A. F. H., Kastelein, J. J. P., & Kuivenhoven, J. A. (2004). A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 45(11), 1967–1974.  
<https://doi.org/10.1194/jlr.R400007-JLR200>
- de Luis, O., Valero, M. C., & Jurado, L. A. (2000). WBSR14, a putative transcription factor gene deleted in Williams-Beuren syndrome: Complete characterisation of the human gene and the mouse ortholog. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 8(3), 215–222. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200435>
- Deeb, S. S., Zambon, A., Carr, M. C., Ayyobi, A. F., & Brunzell, J. D. (2003). Hepatic lipase and dyslipidemia: Interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *Journal of Lipid Research*, 44(7), 1279–1286.  
<https://doi.org/10.1194/jlr.R200017-JLR200>
- DeMenna, J., Puppala, S., Chittoor, G., Schneider, J., Kim, J. Y., Shaibi, G. Q., Mandarino, L. J., Duggirala, R., & Coletta, D. K. (2014). Association of common genetic variants with diabetes and metabolic syndrome related traits in the Arizona Insulin Resistance registry: A focus on Mexican American families in the Southwest. *Human Heredity*, 78(1), 47–58. <https://doi.org/10.1159/000363411>
- Depetris, R. S., Hu, J., Gimpelevich, I., Holt, L. J., Daly, R. J., & Hubbard, S. R. (2005). Structural basis for inhibition of the insulin receptor by the adaptor protein Grb14. *Molecular Cell*, 20(2), 325–333. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.09.001>
- Dietz, W. H. (2004). Overweight in childhood and adolescence. *The New England Journal of Medicine*, 350(9), 855–857. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048008>
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M. S., Kiess, W., Vatin, V., Lecoœur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., ... Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39(6), 724–726. <https://doi.org/10.1038/ng2048>
- Duan, J., Wainwright, M. S., Comeron, J. M., Saitou, N., Sanders, A. R., Gelernter, J., & Gejman, P. V. (2003). Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Human Molecular Genetics*, 12(3), 205–216. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg055>
- Dumitrescu, L., Carty, C. L., Taylor, K., Schumacher, F. R., Hindorff, L. A., Ambite, J. L., Anderson, G., Best, L. G., Brown-Gentry, K., Bůžková, P., Carlson, C. S., Cochran, B., Cole, S. A., Devereux, R. B., Duggan, D., Eaton, C. B., Fornage, M., Franceschini, N., Haessler, J., ... Crawford, D. C. (2011). Genetic determinants of lipid traits in diverse populations from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *PLoS Genetics*, 7(6), e1002138.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002138>
- Erion, K. A., & Corkey, B. E. (2017). Hyperinsulinemia: A Cause of Obesity? *Current Obesity Reports*, 6(2), 178–186. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0261-z>
- Errico, T. L., Chen, X., Martin Campos, J. M., Julve, J., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2013). Mecanismos básicos: Estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 25(2), 98–103.  
<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.05.003>
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress-

- activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 52(1), 1–8.
- Evans, R. M., Barish, G. D., & Wang, Y.-X. (2004). PPARs and the complex journey to obesity. *Nature Medicine*, 10(4), 355–361. <https://doi.org/10.1038/nm1025>
- Filozof, C. M., Murúa, C., Sanchez, M. P., Brailovsky, C., Perman, M., Gonzalez, C. D., & Ravussin, E. (2000). Low plasma leptin concentration and low rates of fat oxidation in weight-stable post-obese subjects. *Obesity Research*, 8(3), 205–210. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.23>
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5826), 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Frayn, K. N. (2001). Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 375–380.
- Gantz, I., & Fong, T. M. (2003). The melanocortin system. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 284(3), E468-474. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00434.2002>
- Girard, C. A., Wunderlich, F. T., Shimomura, K., Collins, S., Kaizik, S., Proks, P., Abdulkader, F., Clark, A., Ball, V., Zubcevic, L., Bentley, L., Clark, R., Church, C., Hugill, A., Galvanovskis, J., Cox, R., Rorsman, P., Brüning, J. C., & Ashcroft, F. M. (2009). Expression of an activating mutation in the gene encoding the KATP channel subunit Kir6.2 in mouse pancreatic beta cells recapitulates neonatal diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(1), 80–90. <https://doi.org/10.1172/JCI35772>
- Groop, L. C., & Tuomi, T. (1997). Non-insulin-dependent diabetes mellitus—A collision between thrifty genes and an affluent society. *Annals of Medicine*, 29(1), 37–53. <https://doi.org/10.3109/07853899708998742>
- Gutierrez JP1, Rivera-Dommarco J2, Shamah-Levy T2, Villalpando-Hernandez S2, Franco A1, Cuevas-Nasu L2, Romero-Martinez M1, Hernandez-Avila. (2012, December 4). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, Resultados Nacionales*. <https://cieeinsp.wordpress.com/2012/12/04/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-2012-resultados-nacionales/>
- Halestrap, A. P., & Meredith, D. (2004). The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 447(5), 619–628. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1067-2>
- Hotamisligil, G. S. (2010). Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*, 140(6), 900–917. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.034>
- Ishida, T., Choi, S. Y., Kundu, R. K., Spin, J., Yamashita, T., Hirata, K., Kojima, Y., Yokoyama, M., Cooper, A. D., & Quertermous, T. (2004). Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(43), 45085–45092. <https://doi.org/10.1074/jbc.M406360200>
- Jonas, A. (2000). Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochimica Et Biophysica Acta*,

- 1529(1–3), 245–256. [https://doi.org/10.1016/s1388-1981\(00\)00153-0](https://doi.org/10.1016/s1388-1981(00)00153-0)
- Lee, J. Y., Sohn, K. H., Rhee, S. H., & Hwang, D. (2001). Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(20), 16683–16689. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011695200>
- Lin, M.-T., Storer, B., Martin, P. J., Tseng, L.-H., Gooley, T., Chen, P.-J., & Hansen, J. A. (2003). Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 349(23), 2201–2210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022060>
- Lin, Y., Berg, A. H., Iyengar, P., Lam, T. K. T., Giacca, A., Combs, T. P., Rajala, M. W., Du, X., Rollman, B., Li, W., Hawkins, M., Barzilai, N., Rhodes, C. J., Fantus, I. G., Brownlee, M., & Scherer, P. E. (2005). The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: The role of reactive oxygen species. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(6), 4617–4626. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411863200>
- Luengo Fernández, E., Ordóñez Rubio, B., Bergua Martínez, C., & Laclaustra Gimeno, M. (2005). Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Revista Española de Cardiología*, 5, 21D-29D. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(05\)74117-0](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(05)74117-0)
- Marini, M. A., Frontoni, S., Mineo, D., Bracaglia, D., Cardellini, M., De Nicolais, P., Baroni, A., D'Alfonso, R., Perna, M., Lauro, D., Federici, M., Gambardella, S., Lauro, R., & Sesti, G. (2003). The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an atherogenic profile in offspring of type 2 diabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(7), 3368–3371. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021716>
- Martin, D., Brun, C., Remy, E., Mouren, P., Thieffry, D., & Jacq, B. (2004). GOToolBox: Functional analysis of gene datasets based on Gene Ontology. *Genome Biology*, 5(12), R101. <https://doi.org/10.1186/gb-2004-5-12-r101>
- Martin, S., Nicaud, V., Humphries, S. E., Talmud, P. J., & EARS group. (2003). Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1637(3), 217–225. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(03\)00033-4](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(03)00033-4)
- Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., Ito, K., Kusanagi, Y., Chiba, T., Tadokoro, S., Takada, Y., Oikawa, Y., Inoue, H., Suzuki, K., Okada, R., Nishiyama, J., Domoto, H., Watanabe, S., Fujita, M., ... Shinomiya, N. (2009). Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population. *Science Translational Medicine*, 1(5), 5ra11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000237>
- Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., Sewter, C. P., Digby, J. E., Mohammed, S. N., Hurst, J. A., Cheetham, C. H., Earley, A. R., Barnett, A. H., Prins, J. B., & O'Rahilly, S. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387(6636), 903–908. <https://doi.org/10.1038/43185>
- Nguyen, P., Leray, V., Diez, M., Serisier, S., Bloc'h, J. L., Siliart, B., & Dumon, H. (2008). Liver lipid metabolism. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 92(3), 272–283. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x>
- Olshansky, S. J., Passaro, D. J., Hershov, R. C., Layden, J., Carnes, B. A., Brody, J., Hayflick, L., Butler, R. N., Allison, D. B., & Ludwig, D. S. (2005). A Potential Decline

- in Life Expectancy in the United States in the 21st Century. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1138–1145. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr043743>
- Oram, J. F., & Vaughan, A. M. (2006). ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 99(10), 1031–1043. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000250171.54048.5c>
- Orho-Melander, M., Melander, O., Guiducci, C., Perez-Martinez, P., Corella, D., Roos, C., Tewhey, R., Rieder, M. J., Hall, J., Abecasis, G., Tai, E. S., Welch, C., Arnett, D. K., Lyssenko, V., Lindholm, E., Saxena, R., de Bakker, P. I. W., Burt, N., Voight, B. F., ... Kathiresan, S. (2008). Common missense variant in the glucokinase regulatory protein gene is associated with increased plasma triglyceride and C-reactive protein but lower fasting glucose concentrations. *Diabetes*, 57(11), 3112–3121. <https://doi.org/10.2337/db08-0516>
- Paschal, B. M., & Gerace, L. (1995). Identification of NTF2, a cytosolic factor for nuclear import that interacts with nuclear pore complex protein p62. *The Journal of Cell Biology*, 129(4), 925–937. <https://doi.org/10.1083/jcb.129.4.925>
- Patel, P., & Abate, N. (2013). Body Fat Distribution and Insulin Resistance. *Nutrients*, 5(6), 2019–2027. <https://doi.org/10.3390/nu5062019>
- Popkin, B. M. (2007). Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence. *Nature Reviews. Cancer*, 7(1), 61–67. <https://doi.org/10.1038/nrc2029>
- Poyrazoglu, S., Bas, F., & Darendeliler, F. (2014). Metabolic syndrome in young people: *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 21(1), 56–63. <https://doi.org/10.1097/01.med.0000436414.90240.2c>
- Ramasamy, I. (2016). Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 454, 143–185. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.033>
- Redman, L. M., Heilbronn, L. K., Martin, C. K., Alfonso, A., Smith, S. R., Ravussin, E., & Pennington CALERIE Team. (2007). Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(3), 865–872. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2184>
- Reinehr, T. (2013). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World Journal of Diabetes*, 4(6), 270–281. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.270>
- Rinderknecht, E., & Humbel, R. E. (1978). The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *The Journal of Biological Chemistry*, 253(8), 2769–2776.
- Rodríguez-Morán, M., Salazar-Vázquez, B., Violante, R., & Guerrero-Romero, F. (2004). Metabolic Syndrome Among Children and Adolescents Aged 10–18 Years. *Diabetes Care*, 27(10), 2516–2517. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2516>
- Ruiz, Á. J. (2017). PCSK-9: Papel en las hipercolesterolemias y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.021>
- Rusu, V., Hoch, E., Mercader, J. M., Tenen, D. E., Gymrek, M., Hartigan, C. R., DeRan, M., Grotthuss, M. von, Fontanillas, P., Spooner, A., Guzman, G., Deik, A. A., Pierce, K. A., Dennis, C., Clish, C. B., Carr, S. A., Wagner, B. K., Schenone, M., Ng, M. C. Y., ... Lander, E. S. (2017). Type 2 Diabetes Variants Disrupt Function of SLC16A11 through Two Distinct Mechanisms. *Cell*, 170(1), 199-212.e20.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.011>

- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806. <https://doi.org/10.1038/414799a>
- Schonfeld, G. (2003). Familial hypobetalipoproteinemia: A review. *Journal of Lipid Research*, 44(5), 878–883. <https://doi.org/10.1194/jlr.R300002-JLR200>
- Seve, M., Chimienti, F., Devergnas, S., & Favier, A. (2004). In silico identification and expression of SLC30 family genes: An expressed sequence tag data mining strategy for the characterization of zinc transporters' tissue expression. *BMC Genomics*, 5(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-5-32>
- Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Morales-Ruán, M. del C., Hernández-Ávila, M., Rivera-Dommarco, J. Á., Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Morales-Ruán, M. del C., Hernández-Ávila, M., & Rivera-Dommarco, J. Á. (2018). Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Pública de México*, 60(3), 244–253. <https://doi.org/10.21149/8815>
- Sherry, S. T., Ward, M., & Sirotkin, K. (1999). dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genome Research*, 9(8), 677–679.
- Stunkard, A. J., Harris, J. R., Pedersen, N. L., & McClearn, G. E. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. *The New England Journal of Medicine*, 322(21), 1483–1487. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005243222102>
- Suhre, K., Shin, S.-Y., Petersen, A.-K., Mohny, R. P., Meredith, D., Wägele, B., Altmaier, E., CARDIoGRAM, Deloukas, P., Erdmann, J., Grundberg, E., Hammond, C. J., de Angelis, M. H., Kastenmüller, G., Köttgen, A., Kronenberg, F., Mangino, M., Meisinger, C., Meitinger, T., ... Gieger, C. (2011). Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature*, 477(7362), 54–60. <https://doi.org/10.1038/nature10354>
- Takeda, K., Inoue, H., Tanizawa, Y., Matsuzaki, Y., Oba, J., Watanabe, Y., Shinoda, K., & Oka, Y. (2001). WFS1 (Wolfram syndrome 1) gene product: Predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain. *Human Molecular Genetics*, 10(5), 477–484. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.5.477>
- Teslovich, T. M., Musunuru, K., Smith, A. V., Edmondson, A. C., Stylianou, I. M., Koseki, M., Pirruccello, J. P., Ripatti, S., Chasman, D. I., Willer, C. J., Johansen, C. T., Fouchier, S. W., Isaacs, A., Peloso, G. M., Barbalic, M., Ricketts, S. L., Bis, J. C., Aulchenko, Y. S., Thorleifsson, G., ... Kathiresan, S. (2010). Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 466(7307), 707–713. <https://doi.org/10.1038/nature09270>
- Torrades, S. (2002). Diversidad del genoma humano: Los polimorfismos. *Offarm*, 21(5), 122–125.
- Toth, S., Pella, D., & Fedacko, J. (2020). Vaccines Targeting PCSK9 for the Treatment of Hyperlipidemia. *Cardiology and Therapy*, 9(2), 323–332. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00191-6>
- Uauy D, R., Martínez A, J. I., & Rojas B, C. V. (2000). Nutrición molecular, papel del sistema PPAR en el metabolismo lipídico y su importancia en obesidad y diabetes mellitus: Regulation of lipid metabolism by peroxisome proliferator activated



- receptors (PPAR). Their relationship to obesity and diabetes mellitus. *Revista Médica de Chile*, 128(4), 437–446. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872000000400012>
- van Acker, B. A. C., Botma, G.-J., Zwinderman, A. H., Kuivenhoven, J. A., Dallinga-Thie, G. M., Sijbrands, E. J. G., Boer, J. M. A., Seidell, J. C., Jukema, J. W., Kastelein, J. J. P., Jansen, H., Verhoeven, A. J. M., & REGRESS Study Group. (2008). High HDL cholesterol does not protect against coronary artery disease when associated with combined cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase gene variants. *Atherosclerosis*, 200(1), 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.019>
- Verploegen, S., Lammers, J. W., Koenderman, L., & Coffey, P. J. (2000). Identification and characterization of CKLiK, a novel granulocyte Ca(++)/calmodulin-dependent kinase. *Blood*, 96(9), 3215–3223.
- Villarreal-Molina, M. T., Flores-Dorantes, M. T., Arellano-Campos, O., Villalobos-Comparan, M., Rodríguez-Cruz, M., Miliar-García, A., Huertas-Vazquez, A., Menjivar, M., Romero-Hidalgo, S., Wachter, N. H., Tusie-Luna, M. T., Cruz, M., Aguilar-Salinas, C. A., Canizales-Quinteros, S., & Metabolic Study Group. (2008). Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*, 57(2), 509–513. <https://doi.org/10.2337/db07-0484>
- Viollet, B., Lefrançois-Martinez, A. M., Henrion, A., Kahn, A., Raymondjean, M., & Martinez, A. (1996). Immunochemical characterization and transacting properties of upstream stimulatory factor isoforms. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(3), 1405–1415. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.3.1405>
- Waki, H., & Tontonoz, P. (2007). Endocrine functions of adipose tissue. *Annual Review of Pathology*, 2, 31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.2.010506.091859>
- Warner, J. P., Leek, J. P., Intody, S., Markham, A. F., & Bonthron, D. T. (1995). Human glucokinase regulatory protein (GCKR): CDNA and genomic cloning, complete primary structure, and chromosomal localization. *Mammalian Genome: Official Journal of the International Mammalian Genome Society*, 6(8), 532–536. <https://doi.org/10.1007/BF00356171>
- Weedon, M. N., McCarthy, M. I., Hitman, G., Walker, M., Groves, C. J., Zeggini, E., Rayner, N. W., Shields, B., Owen, K. R., Hattersley, A. T., & Frayling, T. M. (2006). Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Medicine*, 3(10), e374. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030374>
- Wei, F.-Y., Suzuki, T., Watanabe, S., Kimura, S., Kaitsuka, T., Fujimura, A., Matsui, H., Atta, M., Michiue, H., Fontecave, M., Yamagata, K., Suzuki, T., & Tomizawa, K. (2011). Deficit of tRNA(Lys) modification by Cdkal1 causes the development of type 2 diabetes in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(9), 3598–3608. <https://doi.org/10.1172/JCI58056>
- Weinberg, J. M. (2006). Lipotoxicity. *Kidney International*, 70(9), 1560–1566. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001834>
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>

- Weissglas-Volkov, D., Aguilar-Salinas, C. A., Nikkola, E., Deere, K. A., Cruz-Bautista, I., Arellano-Campos, O., Muñoz-Hernandez, L. L., Gomez-Munguia, L., Ordoñez-Sánchez, M. L., Reddy, P. M. V. L., Lusic, A. J., Matikainen, N., Taskinen, M.-R., Riba, L., Cantor, R. M., Sinsheimer, J. S., Tusie-Luna, T., & Pajukanta, P. (2013). Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *Journal of Medical Genetics*, *50*(5), 298–308. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101461>
- Willer, C. J., Sanna, S., Jackson, A. U., Scuteri, A., Bonnycastle, L. L., Clarke, R., Heath, S. C., Timpson, N. J., Najjar, S. S., Stringham, H. M., Strait, J., Duren, W. L., Maschio, A., Busonero, F., Mulas, A., Albai, G., Swift, A. J., Morken, M. A., Narisu, N., ... Abecasis, G. R. (2008). Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nature Genetics*, *40*(2), 161–169. <https://doi.org/10.1038/ng.76>
- Williams Christine L., Hayman Laura L., Daniels Stephen R., Robinson Thomas N., Steinberger Julia, Paridon Stephen, & Bazzarre Terry. (2002). Cardiovascular Health in Childhood. *Circulation*, *106*(1), 143–160. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000019555.61092.9E>
- Yoshina, S., Sakaki, K., Yonezumi-Hayashi, A., Gengyo-Ando, K., Inoue, H., Iino, Y., & Mitani, S. (2012). Identification of a novel ADAMTS9/GON-1 function for protein transport from the ER to the Golgi. *Molecular Biology of the Cell*, *23*(9), 1728–1741. <https://doi.org/10.1091/mbc.E11-10-0857>
- Zaki, M., & Amr, K. (2014). Apolipoprotein A5 T-1131C variant and risk for metabolic syndrome in obese adolescents. *Gene*, *534*(1), 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.032>
- Zeggini, E., Weedon, M. N., Lindgren, C. M., Frayling, T. M., Elliott, K. S., Lango, H., Timpson, N. J., Perry, J. R. B., Rayner, N. W., Freathy, R. M., Barrett, J. C., Shields, B., Morris, A. P., Ellard, S., Groves, C. J., Harries, L. W., Marchini, J. L., Owen, K. R., Knight, B., ... Hattersley, A. T. (2007). Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science (New York, N.Y.)*, *316*(5829), 1336–1341. <https://doi.org/10.1126/science.1142364>