



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.
MEDICINA CONTEMPORÁNEA

Número especial:
La genómica del Mexicano en las Enfermedades Metabólicas

Miguel Cruz López y Jaime Berumen Campos
Editores invitados



FUNDADA EN 1864

Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 161 - N.º 1

Enero-Febrero 2025

ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. /
NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO

MESA DIRECTIVA 2022-2023 / BOARD OF DIRECTORS 2022-2023

DIRECTOR GENERAL / GENERAL DIRECTOR

Dr. Raúl Carrillo Esper

Presidente, Academia Nacional de Medicina

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Departamento de Salud Pública y Sociología Médica, Enseñanza de la Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México, México

COEDITORES / COEDITORS

Dra. Patricia Clark

Departamento de Medicina, Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez",
Ciudad de México, México

EDITOR DE NÚMEROS ESPECIALES / SPECIAL ISSUE EDITOR

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Departamento de Medicina, Gastroenterología, Hospital Ángeles Acoxa,
Ciudad de México, México

EMÉRITOS / EMERITUS EDITOR

Dr. Luis Benítez Bribiesca†

Dr. Silvestre Frenk†

ASISTENTE EDITORIAL / EDITORIAL ASSISTANT

Alma Rosa Morales Villalobos

Academia Nacional
de Medicina de México, A.C.,
Ciudad de México, México

Incluida en: *Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Clarivate's, Journal Citation Reports (JCR), EUA; MEDES, España*



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD (EXPRESIDENTES ANM)

**Dr. David Kershenobich
Stalnikowitz**

Departamento de Medicina
Secretario de Salud,
Ciudad de México, México

Dra. Teresita Corona Vázquez

Departamento de Medicina,
Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez",
Ciudad de México, México

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci

Departamento de Cirugía,
Dirección General de Atención
a la Salud, UNAM,
Ciudad de México, México

**Dr. Juan Ramón
de la Fuente Ramírez**

Departamento de Psiquiatría
y Salud Mental,
Secretario de Relaciones Exteriores,
Ciudad de México, México

Dr. Enrique Graue Wiechers

Departamento de Cirugía,
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México, México

Dr. José Halabe Cherem

Departamento de Medicina,
Centro Médico ABC,
Ciudad de México, México

Dr. Armando Mansilla Olivares

Departamento de Medicina Interna,
Hospital de Cardiología, Centro
Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,
Ciudad de México, México

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Departamento de Salud Pública y
Sociología Médica,
Instituto Internacional de
Futuros de la Salud,
Ciudad de México, México

**Dr. Manuel H. Ruiz de
Chávez Guerrero**

Departamento de Salud Pública y
Sociología Médica, Academia Nacional
de Medicina de México, A.C.,
Ciudad de México, México

Dr. Julio Sotelo Morales

Departamento de Medicina,
Neurología Experimental,
Instituto Nacional de
Neurología y Neurocirugía,
Ciudad de México, México

Dr. Misael Uribe Esquivel

Departamento de Medicina,
Gastroenterología, Médica Sur,
Ciudad de México, México

Dr. Pelayo Vilar Puig

Departamento de Cirugía,
Otorrinolaringología,
Cirugía de Cabeza y Cuello,
Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México, México

Dr. Enrique Wolpert Barraza

Departamento de Medicina,
Gastroenterología,
Centro Médico ABC,
Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Sara Gloria Aguilar Navarro

Medicina, Geriatria,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México, México

Carlos Alberto Aguilar Salinas

Medicina, Endocrinología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México, México

Jaime Berumen Campos

Biología Médica, Genética,
Hospital General "Dr. Eduardo Liceaga",
Ciudad de México, México

**Judith Guadalupe
Domínguez Cherit**

Medicina, Dermatología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México, México

Carolina Escobar Briones

Biología Médica, Anatomía,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

Kathrine Jauregui Renaud

Biología Médica, Fisiología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,
Ciudad de México, México

Héctor Manuel Prado Calleros

Cirugía, Otorrinolaringología y Cirugía
de Cabeza y Cuello, Hospital General
"Dr. Manuel Gea González",
Ciudad de México, México

Carlos Martínez Murillo

Medicina, Hematología,
Hospital General de México,
Ciudad de México, México

Ricardo Plancarte Sánchez

Cirugía, Anestesiología,
Instituto Nacional de Cancerología,
Ciudad de México, México

María Adela Poitevin Chacón

Medicina, Oncología, UNAM,
Ciudad de México, México

José Damián Carrillo Ruiz

Cirugía, Cirugía Neurológica, Hospital
General "Dr. Manuel Gea González",
Ciudad de México, México

Ciudad de México, México

César Decanini Terán

Cirugía, Cirugía General, Hospital ABC,
Ciudad de México, México

Juan Garza Ramos

Salud Pública y Sociología Médica,
Medicina Veterinaria,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán",
Ciudad de México, México

Miguel Ángel González Block

Salud Pública y Sociología Médica,
Universidad Anáhuac,
Edo. Méx., México

Antonio González Chávez

Medicina, Medicina Interna,
Hospital General de México
"Eduardo Liceaga",
Ciudad de México, México

Marco Antonio Martínez Ríos

Medicina, Cardiología, Instituto Nacional
de Cardiología "Ignacio Chávez",
Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Juan Manuel Mejía Aranguré

Salud Pública y Sociología Médica,
Epidemiología, Instituto Nacional
de Medicina Genómica,
Ciudad de México, México

Laura María Moreno Altamirano

Salud Pública y Sociología Médica,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

José Humberto Nicolini Sánchez

Medicina, Psiquiatría,
Instituto Nacional de Medicina Genómica,
Ciudad de México, México

José Rogelio Pérez Padilla

Medicina, Neumología,
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias "Ismael Cosío Villegas",
Ciudad de México, México

Gilberto Vargas Alarcón

Biología Médica, Inmunología, Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez",
Ciudad de México, México

Marco Antonio Velasco Velázquez

Biología Médica, Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

María Asunción Alvarez del Río

Salud Pública y Sociología Médica,
Bioética, UNAM, Facultad de Medicina,
Ciudad de México, México

Alicia Hamui Sutton

Salud Pública y Sociología Médica,
Enseñanza de la Medicina,
Facultad de Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

Martha Eugenia Rodríguez Pérez

Salud Pública y Sociología Médica,
Historia y Filosofía de la Medicina, UNAM,
Ciudad de México, México

Patricia Amalia Volkow Hernández

Medicina, Infectología,
Instituto Nacional de Cancerología,
Ciudad de México, México

Cecilia Ridaura Sanz

Biología Médica, Anatomía Patológica,
Instituto Nacional de Pediatría,
Ciudad de México, México

Ana Cristina Arteaga Gómez

Cirugía, Ginecología y Obstetricia,
Instituto Nacional de Perinatología (InPer),
Ciudad de México, México

Rodolfo Rivas Ruiz

Medicina, Pediatría, Instituto Mexicano
del Seguro Social (IMSS),
Ciudad de México, México

Ernesto Roldán Valadez

Radiología, Dirección de Investigación,
Hospital General de México,
Ciudad de México, México

Coordinación Permanente Ciudad de México: Ana Gutiérrez

Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra

Asistente Editorial: Alma Rosa Morales Villalobos

Página web Academia Nacional de Medicina: Miguel Ángel Vásquez Luna, Germán Herrera Plata

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor y son propiedad de Gaceta.

Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores.

Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra a la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Ciudad de México, México, o al correo electrónico: editor.gmm@anmm.org.mx

Certificado de Licitud de Título No. 864; Certificado de Licitud de Contenido No. 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tel. 55782044 Ext. 114-115

Correo electrónico de la Asistente Editorial: asistente.gmm@anmm.org.mx

Publicación bimestral de acceso libre elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

Gaceta Médica de México, official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. is one of the organs of scientific diffusion of the corporation. All the scientific material published is protected by copyright and property of the ANMM.

Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors.

Mail should be sent to the Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Mexico City, México, or at: editor.gmm@anmm.org.mx

Mexican Authorization with Certification Number 864 in Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals in Mexico.

Editorial assistant: asistente.gmm@anmm.org.mx

Bimonthly publication open access edited by the editorial office of Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

**2024 Journal Impact Factor,
Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2024)**



0.6

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com>



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 0016-3813

Ref.: 10983AMEX251

La Gaceta Médica de México es *open access* con licencia *Creative Commons*. Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor (INDAUTOR),
Secretaría de Cultura, Gobierno de México.



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 161 - No. 1

| Enero-Febrero 2025

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

Editorial

La genómica del mexicano en las enfermedades metabólicas

Miguel Cruz y Jaime Berumen

1

Artículos de revisión

De la genómica a la medicina de precisión en diabetes tipo 2

Humberto García-Ortiz, Francisco M. Barajas-Olmos, Cecilia Contreras-Cubas, Angélica Martínez-Hernández y Lorena Orozco

3

La genética de las enfermedades metabólicas más prevalentes en mexicanos

Ana Ochoa-Guzmán, María T. Tusié-Luna, Erwin Chiquete, Andrea Medina-García y Alicia Huerta-Chagoya

9

Genómica nutricional en población mexicana. Un enfoque para prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad

Augusto Aguilar-Salazar, Génesis K. González-Quijano, M. Elizabeth Tejero y Guadalupe León-Reyes

18

Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo mediante secuenciación masiva de ADN: beneficios y limitaciones

Vianey Ordóñez-Labastida y Juan C. Zenteno

29

Genética de los fenotipos metabólicos de la obesidad

Marisol Olivares-Arévalo, Hugo Villamil-Ramírez, Blanca López-Contreras, Paola León-Mimila, Teresa Villarreal-Molina y Samuel Canizales-Quinteros

35

La compleja relación entre la ancestría amerindia y la obesidad en la población mexicana

Paulina Baca, Elizabeth Barrera, Pablo A. Kuri, Jason Torres, Carlos González-Carballo, Alberto Zarza, Fernando Rivas, Georgina Del Vecchio, Oscar Pérez-Flores, Carlos A. Pantoja, Jonathan Emberson, Jesús Alegre-Díaz, Roberto Tapia-Conyer y Jaime Berumen

43

Relación de variantes nucleares y mitocondriales con la diabetes tipo 2 y sus comorbilidades microvasculares en población de origen mexicano

Ricardo Muñoz-Gómez, Eduardo Domínguez-de la Cruz, Rubén Oropeza-Sánchez, Juan E. Chacón-Hernández, Normand García-Hernández y Ma. de Lourdes Muñoz

51

Genómica de enfermedades cardiometabólicas: contribuciones de grupos de investigación en México

Mayra Domínguez-Pérez, Leonor Jacobo-Albavera, Samuel Canizales-Quinteros y Ma. Teresa Villarreal-Molina

70

Genética de la enfermedad arterial coronaria prematura en el mexicano

Rosalinda Posadas-Sánchez, Giovanni Fuentesvilla-Álvarez y Gilberto Vargas-Alarcón

79

Influencia genética en la obesidad: más que malos hábitos en la población mexicana

Ulisses Moreno-Celis, Adriana Aguilar-Galarza y Teresa García-Gasca

89

Artículos originales

Contribuciones de la farmacogenética al tratamiento de precisión de la diabetes y la hipercolesterolemia

Hugo A. Barrera-Saldaña, Rafael B. R. León-Cachón, Vanessa González-Covarrubias, Héctor E. Sánchez-Ibarra y Fernando Lavalle-González

99

Variantes de un solo nucleótido del gen *SLC2A2* en población de origen mexicano

Christopher A. Gutiérrez-García, Martín R. Gutiérrez-Jiménez, Roberto de J. Sandoval-Muñiz y Raúl C. Baptista-Rosas

108

Alta frecuencia de síndrome metabólico en niños mayas mexicanos sin obesidad: implicaciones de las variantes genéticas de *PPARG*, *KCNJ1*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE* (*I/D*), *FTO* y *ABCA1*

Barbara Peña-Espinoza, Carlos Juárez-López, Guadalupe Ortiz-López, Ángeles Granados-Silvestre y Marta Menjivar

116



Gaceta Médica de México

Official journal of the National Academy of Medicine of Mexico, A.C.

Volume 161 - No. 1

| January-February 2025

| ISSN: 0016-3813

www.anmm.org.mx

Editorial

The genomics of Mexicans in metabolic diseases

Miguel Cruz and Jaime Berumen

1

Review articles

From genomics to precision medicine in type 2 diabetes

Humberto García-Ortiz, Francisco M. Barajas-Olmos, Cecilia Contreras-Cubas, Angélica Martínez-Hernández, and Lorena Orozco

3

The genetics of the most prevalent metabolic diseases in Mexicans

Ana Ochoa-Guzmán, María T. Tusié-Luna, Erwin Chiquete, Andrea Medina-García, and Alicia Huerta-Chagoya

9

Nutritional genomics in the Mexican population. An approach to prevent the development of obesity-associated metabolic diseases

Augusto Aguilar-Salazar, Génesis K. González-Quijano, M. Elizabeth Tejero, and Guadalupe León-Reyes

18

Diagnosis of inborn errors of metabolism through massive DNA sequencing: benefits and limitations

Vianey Ordóñez-Labastida and Juan C. Zenteno

29

Genetics of metabolic obesity phenotypes

Marisol Olivares-Arévalo, Hugo Villamil-Ramírez, Blanca López-Contreras, Paola León-Mimila, Teresa Villarreal-Molina, and Samuel Canizales-Quinteros

35

Complex relationship between Amerindian ancestry and obesity in the Mexican population

Paulina Baca, Elizabeth Barrera, Pablo A. Kuri, Jason Torres, Carlos González-Carballo, Alberto Zarza, Fernando Rivas, Georgina Del Vecchio, Oscar Pérez-Flores, Carlos A. Pantoja, Jonathan Emberson, Jesús Alegre-Díaz, Roberto Tapia-Conyer, and Jaime Berumen

43

Relationship of nuclear and mitochondrial variants with type 2 diabetes and its microvascular comorbidities in a population of Mexican origin

Ricardo Muñoz-Gómez, Eduardo Domínguez-de la Cruz, Rubén Oropeza-Sánchez, Juan E. Chacón-Hernández, Normand García-Hernández, and Ma. de Lourdes Muñoz

51

Genomics of cardiometabolic disease: contributions of Mexican research groups

Mayra Domínguez-Pérez, Leonor Jacobo-Albavera, Samuel Canizales-Quinteros, and Ma. Teresa Villarreal-Molina

70

Genetics of the premature coronary artery disease in Mexicans

Rosalinda Posadas-Sánchez, Giovanni Fuentesvilla-Álvarez, and Gilberto Vargas-Alarcón

79

Genetic influence on obesity: beyond bad habits in the Mexican population

Ulisses Moreno-Celis, Adriana Aguilar-Galarza, and Teresa García-Gasca

89

Original articles

Contributions of pharmacogenetics to personalized precision therapy of diabetes and hypercholesterolemia

Hugo A. Barrera-Saldaña, Rafael B. R. León-Cachón, Vanessa González-Covarrubias, Héctor E. Sánchez-Ibarra, and Fernando Lavallo-González

99

Single nucleotide variants of the SLC2A2 gene in Mexican-origin population

Christopher A. Gutiérrez-García, Martín R. Gutiérrez-Jiménez, Roberto de J. Sandoval-Muñoz, and Raúl C. Baptista-Rosas

108

High frequency of metabolic syndrome in non-obese Maya children from México: Implications of PPARG, KCNJ1, HHEX, HNF4A, ACE (I/D), FTO and ABCA1 genetics variants

Barbara Peña-Espinoza, Carlos Juárez-López, Guadalupe Ortiz-López, Ángeles Granados-Silvestre, and Marta Menjivar

116

La genómica del mexicano en las enfermedades metabólicas

The genomics of Mexicans in metabolic diseases

Miguel Cruz^{1*}  y Jaime Berumer² 

¹Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; ²Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

El genoma de la población mexicana es el resultado de la mezcla de genes amerindios, europeos y africanos. Este mestizaje ha dado lugar a la gran diversidad genética presente en México, con mayor presencia nativa americana en el sur, mayor influencia europea en el norte y africana en las costas de Guerrero, Oaxaca y Veracruz. Esta composición genética particular que diferencia a la población del país de otras también caracteriza su predisposición a ciertas enfermedades. El mejor ejemplo es la obesidad, la cual puede desarrollarse desde la infancia y persistir en la vida adulta y que en numerosas ocasiones conlleva el riesgo de enfermedades metabólicas en edades tempranas.

Aunque México ocupa uno de los países con mayor prevalencia de obesidad infantil y adulta, es importante destacar que esta situación no es exclusiva del país, sino que forma parte de una crisis global. Ciertamente, los estilos de vida han cambiado a lo largo de los años: se han vuelto más comunes el sedentarismo y el alto consumo de alimentos hipercalóricos, ultraprocesados y bebidas azucaradas. En este sentido, la diabetes tipo 2 (DT2) es producto de la interacción de factores genéticos y ambientales, donde la ancestría desempeña un papel importante en la susceptibilidad a padecerla. Esta aseveración se apoya en la hipótesis del alelo “ahorrador de energía”, el cual propicia que las poblaciones indígenas sean más eficientes en el almacenamiento de energía, conduciendo así a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades metabólicas.

El avance y desarrollo de los estudios del genoma completo en poblaciones originarias de México han contribuido a la identificación de variantes genéticas relacionadas con la función pancreática y el metabolismo de lípidos, las cuales se han propuesto como marcadores moleculares de riesgo de DT2. Estos hallazgos también han impulsado la exploración de blancos farmacológicos que contribuyen al conocimiento relacionado con la medicina de precisión. En este sentido, en México hemos sido pioneros en el área de la farmacogenética al evidenciar que variantes genéticas específicas relacionadas con el metabolismo de la metformina influyen en la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes mexicanos con DT2.

Diferentes grupos de investigación en México han estudiado las bases genéticas de la dislipidemia y la enfermedad arterial coronaria. Con la estrategia de genes candidato, por primera vez se identificó la variante en el gen *ABCA1* (transportador de casete de unión a ATP A1), que influye en el riesgo de dislipidemia y enfermedad arterial coronaria, especialmente en población amerindia. Por su ausencia en poblaciones caucásicas, asiáticas y africanas, la variante se ha considerado característica de población nativa americana. Los investigadores mexicanos se han enfocado en dilucidar los mecanismos que subyacen en el desarrollo de alteraciones metabólicas en diferentes patologías. Producto de estos esfuerzos, actualmente se cuenta con una escala de riesgo poligénico (PRS, *polygenic risk score*), útil para estratificar a los mexicanos

*Correspondencia:

Miguel Cruz

E-mail: mcruzl@yahoo.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-12-2024

Fecha de aceptación: 20-12-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000433

Gac Med Mex. 2025;161:1-2

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

en bajo, medio y alto riesgo para padecer enfermedades como la DT2. La utilidad clínica de la estimación del PRS está en relación directa con la aplicación de programas de intervención para reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad en las personas identificadas. Es de suma importancia continuar con los estudios genéticos, con el fin de entender, tratar y prevenir las enfermedades que afectan a la población mexicana.

El presente número de *Gaceta Médica de México* reúne documentos que describen de forma concisa el enfoque traslacional de los expertos y líderes mexicanos en diferentes disciplinas científicas, con el objetivo de abordar las enfermedades que más afectan a los mexicanos.

Es fundamental plantearnos la siguiente pregunta: ¿qué evidencias científicas adicionales se necesitan para promover cambios en los estilos de vida a nivel familiar, social y gubernamental? Es crucial reconocer que la salud es un valioso bien que surge como resultado de los procesos evolutivos de la humanidad.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

De la genómica a la medicina de precisión en diabetes tipo 2

Humberto García-Ortiz,^{id} Francisco M. Barajas-Olmos,^{id} Cecilia Contreras-Cubas,^{id}
Angélica Martínez-Hernández^{id} y Lorena Orozco*^{id}

Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

Resumen

La diabetes tipo 2 (DT2) es un problema de salud pública y es la segunda causa de muerte en México. A más de 20 años de la culminación del Proyecto del Genoma Humano, el desarrollo de nuevas tecnologías y metodologías para evaluar los factores genéticos de riesgo que predisponen a un individuo a desarrollar esta y otras patologías hacen que la implementación de la medicina genómica comience a ser realidad como parte de la práctica clínica. Aunque en México se está iniciando con los estudios genómicos, estos han generado valioso conocimiento sobre la etiopatogénesis de la DT2. En esta revisión se abordan algunas de las aplicaciones que el conocimiento genómico puede tener en la práctica clínica, así como los avances en la genómica de la DT2 en México.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2. Farmacogenómica. Medicina de precisión. Medicina genómica. Puntajes de riesgo poligénico.

From genomics to precision medicine in type 2 diabetes

Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a public health problem and the second leading cause of death in Mexico. More than 20 years after the human genome project was completed, the development of innovative technologies and methodologies to determine the genetic risk factors that predispose an individual to develop this and other pathologies, have made the implementation of genomic medicine as part of clinical practice become a reality. Although in Mexico genomic studies are still in the beginning, these have generated knowledge about the etiopathogenesis of T2D. In this review, we will address genomic knowledge applications in clinical practice, as well as the advances in the genomics of T2D in Mexico.

KEYWORDS: Type 2 diabetes. Pharmacogenomics. Precision medicine. Genomic medicine. Polygenic risk scores.

*Correspondencia:

Lorena Orozco

E-mail: lorozco@inmegen.gob.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-09-2024

Fecha de aceptación: 06-12-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000301

Gac Med Mex. 2025;161:3-8

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

México experimenta una transición epidemiológica caracterizada por disminución en la prevalencia de padecimientos infecciosos comunes e incremento de las enfermedades crónicas no transmisibles, entre las cuales destacan el cáncer y las enfermedades cardiovasculares de origen metabólico, como adiposopatía, dislipidemia, obesidad, hipertensión y diabetes tipo 2 (DT2).^{1,2} Estas entidades se han convertido en problemas significativos de salud pública y en las principales causas de muerte en el país. En 2023, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía registró 189 289 fallecimientos atribuibles a enfermedades cardíacas y 110 174, a DT2.³

La diabetes incluye enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, que resultan de un defecto en la secreción o acción de la insulina, o ambos. Por su parte, la hiperglucemia crónica se asocia a daño, disfunción o falla de diversos órganos que puede llevar a la muerte.^{4,5} La Organización Mundial de la Salud estima que de los 422 millones de personas que viven con algún tipo de diabetes, entre 80 y 90 % padece DT2.⁶ En México, la prevalencia de esta enfermedad es de 18.3 %, constituye la primera causa de incapacidad prematura permanente y es responsable de 15.4 % de la mortalidad total en adultos, con lo que ocupa el segundo lugar después de las enfermedades cardíacas.^{3,7}

La etiología de la DT2 es multifactorial, resultado de la compleja interacción entre factores ambientales y genéticos. En este sentido, se ha estimado que la heredabilidad de la DT2, la cual refleja la fracción de la enfermedad atribuible a factores genéticos, varía entre 26 y 73 %.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, en México aún son escasos los estudios que estiman la heredabilidad de la DT2; en este sentido, Miranda Lora *et al.* analizaron 99 familias con miembros con diagnóstico de DT2 antes de los 19 años, en las cuales estimaron la heredabilidad de este padecimiento en 50 %.¹¹

Diferentes estudios de genes candidato o amplios del genoma han identificado diversos *loci* asociados a esta patología; estos hallazgos han sido replicados principalmente en poblaciones de origen europeo y asiático.^{5,12,13} No obstante, este conocimiento no ha sido reproducible de manera consistente en poblaciones con una estructura genética diferente, como la mexicana.

Medicina de precisión

La culminación de la secuencia del genoma humano en 2003 marcó el inicio de una nueva era en la medicina, lo que ha generado grandes expectativas sobre cómo el conocimiento y las tecnologías derivadas de este proyecto podrían incrementar la comprensión de la etiopatogenia de las enfermedades y su aplicabilidad en la salud y la enfermedad.¹⁴ La Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos acuñó el término “medicina de precisión” y, más recientemente, “salud de precisión”. En ambos conceptos se pondera el uso de tecnologías “ómicas” como genómica, epigenómica, transcriptómica, farmacogenómica, proteómica y el exposoma, entre otras, para guiar con mayor exactitud un diagnóstico y tratamiento personalizado.¹⁵

En la actualidad, varios países están enfocados en secuenciar el genoma de sus poblaciones; un claro ejemplo es la iniciativa All of Us, un estudio que incluye a más de un millón de estadounidenses con el objetivo de vincular los datos genómicos, los registros médicos y las tecnologías digitales de salud recopilados a lo largo de más de una década. Recientemente, esta iniciativa ha presentado los resultados de la secuenciación del genoma completo de aproximadamente 100 000 estadounidenses, de los cuales alrededor de 50 % pertenece a minorías históricamente excluidas de estos estudios. Entre los principales resultados, se pudo brindar consejo genético preventivo a los participantes, contribuyendo a un nuevo paradigma de atención médica que sin duda impactará en su salud y en sus decisiones personales y médicas a lo largo de la vida.¹⁶

Así, en los últimos años han surgido otras iniciativas de medicina de precisión, como el UK Biobank, el 2025 France Genomic Medicine Initiative,¹⁷ el International Consortium for Personalised Medicine¹⁸ y la Japan's Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases,¹⁹ entre otras. Estas iniciativas engloban todas las ciencias “ómicas” que, en conjunto con métodos analíticos avanzados en bioinformática y datos clínicos masivos, están permitiendo no solo generar modelos de riesgo de padecer enfermedades complejas, sino también identificar el defecto responsable de entidades monogénicas, cáncer familiar y la predicción de la respuesta a medicamentos asociada a la variación genética individual. En conjunto, estos enfoques buscan establecer estrategias más precisas para el tamizaje poblacional, el diagnóstico temprano y el tratamiento personalizado, la estratificación y el

monitoreo clínico desde las primeras manifestaciones bioquímicas o en etapas presintomáticas de la enfermedad, ganando cada vez más terreno en la práctica clínica. Sin embargo, el conocimiento “ómico” generado en una población no siempre es aplicable en otras, debido a las variaciones demográficas y adaptativas que sufren las poblaciones humanas a lo largo de su historia.

Esto abre la oportunidad de incidir en el manejo de las enfermedades y, en algunos casos, de guiar cambios significativos en el estilo de vida. Gracias a los avances en el desarrollo de tecnologías de nueva generación, la medicina genómica está impulsando nuevos enfoques en casi todas las especialidades médicas. A continuación, se discuten algunos ejemplos de las principales herramientas “ómicas” de medicina de precisión en DT2 (Figura 1).

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en diabetes tipo 2

Los GWAS analizan de manera simultánea la asociación de cientos de miles o millones de variantes genéticas con un fenotipo particular. Suelen incluir miles o decenas de miles de individuos afectados por una enfermedad o rasgo, así como sujetos sanos de control de la misma población. Actualmente, los GWAS han permitido identificar más de 60 000 variantes de un solo nucleótido (SNV, *single nucleotide variant*) asociadas a diferentes enfermedades, incluyendo DT2.^{20,21}

En DT2, estos estudios han logrado identificar más de 500 SNV; algunas de ellas, como las variantes rs7903146 del gen *TCF7L2* y la rs2237897 de *KCNQ1*, han sido replicadas de manera consistente. Por otro lado, también se han identificado variantes específicas para diferentes poblaciones.^{10,12,13} Históricamente, la población mexicana ha estado subrepresentada en este tipo de estudios. Durante la última década, como parte del consorcio SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas), se ha identificado un grupo de variantes propias o enriquecidas en la población de origen nativo americano, las cuales se encuentran asociadas a riesgo de desarrollar DT2. Un ejemplo de esto es el haplotipo compuesto por 18 SNV localizado en el gen *SLC16A11*,²² cuya frecuencia aproximada es de 30 % en población mestiza y 50 % en población indígena. En estudios *in vitro* en tejido hepático de pacientes mexicanos, se demostró que este haplotipo de riesgo induce una menor expresión del gen y los portadores tienen un receptor con

una menor actividad, lo que se asocia a lipotoxicidad.²³

Otra variante propia de la población mexicana es la p.E508K en el gen *HNF1A*. Aunque tiene una baja frecuencia (2 %), es exclusiva de población mexicana e incrementa el riesgo de DT2 en casi cinco veces (razón de momios = 4.96),²⁴ alcanzando las mayores frecuencias en poblaciones mesoamericanas. Esto refleja la compleja estructura genética de la población mexicana, destacando la necesidad de incluir a grupos minoritarios en estudios genómicos.

Por otro lado, en el gen *IGF2* se identificó la variante de protección rs149483638 (c.-3-1G>A), donde el alelo A se asocia a 20 % de reducción en el riesgo de desarrollar DT2. Esta variante afecta un sitio de corte y empalme entre los exones 1 y 2, causando la expresión de la isoforma 2 de esta proteína en hígado y tejido adiposo, lo que se relaciona con una reducción en los niveles de hemoglobina glicada. Esta variante tiene una frecuencia de 17 % en población mexicana y está ausente en otras poblaciones.²⁵

A pesar de que se ha logrado identificar SNV de riesgo para DT2 en la población mexicana, lo que permite profundizar en el conocimiento de las bases genéticas de esta enfermedad, se requieren más estudios para determinar el espectro total de las variantes asociadas a DT2 en México, donde se han empezado a sumar esfuerzos como el Estudio Prospectivo de la Ciudad de México, que incluye la secuenciación de 10 000 genomas y 140 000 exomas, lo cual podría incrementar el conocimiento de la DT2 y sus comorbilidades en la población mexicana.²⁶

Puntajes de riesgo poligénico

La integración del conocimiento genómico en herramientas que puedan transformarse en políticas públicas en materia de salud permitirá a los pacientes con enfermedades de origen multifactorial ser los principales actores de su bienestar, modificando factores ambientales, como el estilo de vida. Una alternativa cada vez más utilizada para la toma de decisiones clínicas, especialmente en el contexto de la detección temprana y la prevención de las enfermedades metabólicas, es la estimación probabilística, incluso desde el nacimiento, de la susceptibilidad individual basada en las variantes genéticas de riesgo o puntajes de riesgo poligénico (PRS, *polygenic risk score*). Los PRS se componen del conjunto de variantes asociadas a la predisposición genética para desarrollar una enfermedad en una población determinada. Para

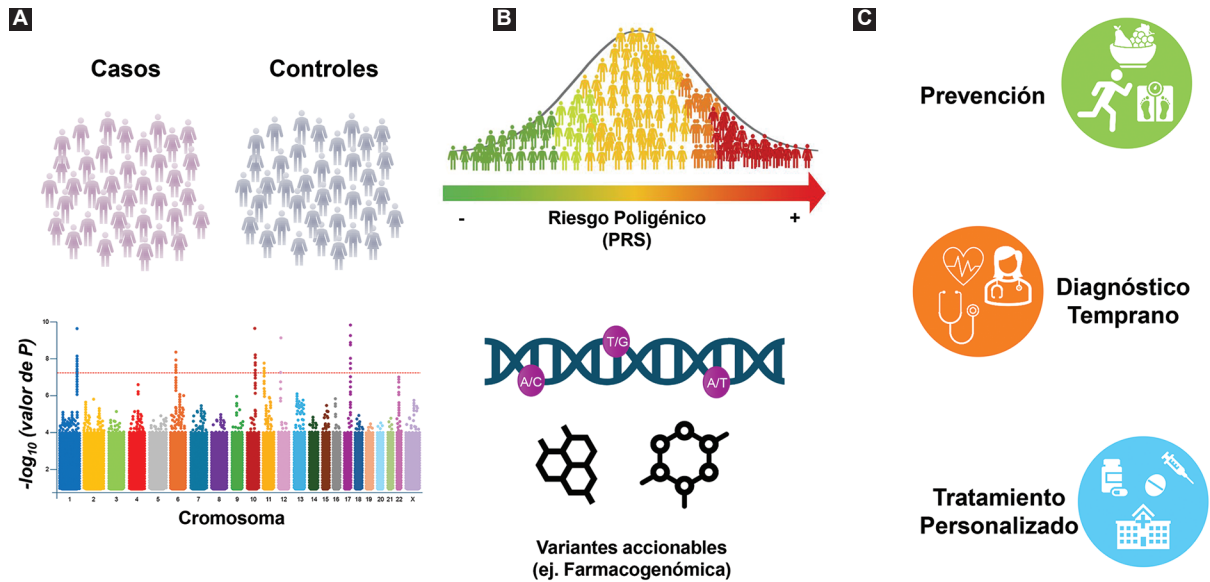


Figura 1. Implementación de medicina de precisión a partir de datos genómicos. **A:** los estudios de asociación comparan casos con alguna enfermedad (por ejemplo, DT2) y sujetos de control de una población, con el objetivo de identificar variantes que incrementan la probabilidad de padecer esa patología o que son accionables. **B:** las variantes pueden ayudar a determinar el riesgo genético individual para una enfermedad y a la estratificación de los individuos de acuerdo con este (PRS), o pueden incidir directa o indirectamente en la respuesta al tratamiento o a la aparición de sus efectos adversos (farmacogenómica). **C:** estas herramientas pueden ayudar a establecer estrategias de salud pública de medicina de precisión donde se pondere la prevención, el diagnóstico más preciso y el tratamiento personalizado.

cada individuo, se suman sus alelos de riesgo, ponderados por su efecto (razón de momios), generando una puntuación de 0 a 100 %, que refleja la estimación precisa del riesgo genético de un individuo a padecer una enfermedad.²⁷

La utilidad clínica de los PRS está en relación directa con la implementación de programas de intervención para reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad en las personas identificadas con alto riesgo.²⁸ Un ejemplo de lo anterior son los estudios en individuos de ascendencia europea con alto riesgo poligénico de aterosclerosis (PRS \geq 80 %), en quienes la intervención profiláctica con estatinas redujo en 44 % el riesgo relativo de sufrir una enfermedad coronaria y representó un ahorro de hasta \$55 000 dólares por año de vida saludable del paciente.²⁹ Con base en estos resultados, el acceso a las nuevas herramientas genómicas como los PRS debería incorporarse a la atención médica en países emergentes como México.

Estudios de farmacogenómica en población mexicana

Otra herramienta para medicina de precisión es la farmacogenómica, es decir, el uso de la información genómica que influye en la función de las proteínas

encargadas de la absorción, metabolismo y eliminación de los fármacos, con el objetivo de personalizar la prescripción de los medicamentos. Las variantes genéticas influyen en la variabilidad interindividual de la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, modificando su eficacia y efectos adversos.³⁰

En la DT2, el adecuado control glucémico es crucial para prevenir las complicaciones asociadas; sin embargo, en México solo 36.1 % de los pacientes logra un control glucémico adecuado con las guías de tratamiento actuales.⁷ En este apartado se describirán algunos ejemplos de la farmacogenómica de los dos medicamentos más comunes para tratar la DT2 en la población.

La metformina es el tratamiento de primera elección para DT2. Dado que no se metaboliza, los estudios se han enfocado principalmente en los transportadores responsables de su absorción y eliminación, codificados por siete genes de la superfamilia SLC.³¹ La base de datos farmacogenómicos PharmGKB de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos reporta 19 variantes en genes SLC asociadas a cambios farmacocinéticos o efectos adversos de la metformina.³⁰ Nuestro grupo de trabajo ha identificado que la variante p.L125F en el transportador MATE1,

codificado por el gen *SLC47A1*, se asocia a cambios farmacocinéticos de la metformina y aumento de lactatemia, un efecto adverso potencialmente letal. La variante p.L125F muestra la frecuencia más alta del mundo en nuestra población: 16 % en mestizos y 27 % en indígenas mexicanos, aún más elevada en población maya de la península de Yucatán (34 %). Esta frecuencia contrasta con su ausencia en poblaciones europeas y africanas.³²

La glibenclamida, perteneciente al grupo de las sulfonilureas, es otro medicamento utilizado como monoterapia para la DT2 en México, aunque su uso ha disminuido en los últimos años.³³ Esta clase de fármacos inhibe los canales de potasio sensibles al ATP en células β pancreáticas, estimulando la secreción de insulina. En la plataforma PharmGKB, los genes con mayor número de variantes asociadas a la farmacocinética de las sulfonilureas son *CYP2C9* y *CYP2C19* (principales metabolizadores del fármaco), así como *KCNJ11*, *ABCC8* y *KCNQ1* (que codifican para canales de potasio). En la población nativa mexicana se han identificado diferencias étnicas en la frecuencia de los alelos de pérdida de función de *CYP2C19*.³⁴ Adicionalmente, se ha reportado que los portadores de la variante p.A1369S en *ABCC8* y de p.E23K en *KCNJ11* tienen una respuesta diferencial a las sulfonilureas en pacientes mexicanos.³⁵

Incluir el uso de variantes genéticas accionables en las guías ayudará a los médicos a brindar tratamientos personalizados y optimizar la terapia farmacológica, lo que ayudará a la disminución de los efectos adversos, los costos de atención y las complicaciones asociadas.

Retos para la implementación de la medicina de precisión en la práctica clínica

El desarrollo de las ciencias ómicas (especialmente la genómica) durante la última década ha traído consigo una nueva forma de entender el impacto de la variación genética, los perfiles de expresión, así como la función y cantidad de sus proteínas y metabolitos sobre la salud humana. La diversidad de esta primera generación de aplicaciones ómicas tiene el potencial de afectar directamente la atención clínica, la toma de decisiones para gestionar riesgos, la elección del tratamiento y el asesoramiento al paciente. Por otra parte, existen barreras que superar para la incorporación de estas tecnologías a la práctica clínica rutinaria, como los costos asociados, que en numerosos casos las hacen inaccesibles para los pacientes, al

igual que su adopción por parte de los clínicos. Por lo anterior, se requiere la acción conjunta de científicos, clínicos, epidemiólogos, sector público y privado, tomadores de decisiones, entre otros, para generar políticas públicas de salud que se traduzcan en guías clínicas que incorporen la medicina de precisión para la prevención y tratamiento de la DT2 y otras patologías.

Conclusiones

La revolución genómica ha permitido profundizar en el conocimiento sobre la etiopatogénesis de diversas enfermedades, incluida la DT2. También ha subrayado la necesidad de investigar las distintas poblaciones humanas, ya que existen factores genéticos específicos de cada población que influyen en el desarrollo de esta y otras patologías. Aunque estos estudios aún son limitados en población mexicana, la generación de biobancos de datos clínicos y genómicos será fundamental para acelerar la traslación de la medicina genómica a la clínica, para el diagnóstico certero, la prevención y el tratamiento de distintas enfermedades en México.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México (SECTEI) y al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) por los apoyos otorgados para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

El presente trabajo recibió financiamiento por parte de la SECTEI (SECTEI/01/2024) y del Conahcyt (320584 y 320933).

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores recibieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):339. DOI: 10.1186/s12889-020-8378-5
- Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Romero-Martínez M, Castro-Porras L, Gómez-Velasco D, Mehta R. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in Mexican adults, 2006-2018. *Salud Publica Mex*. 2021;63(6):713-724. DOI: 10.21149/12835
- INEGI. Estadísticas de defunciones registradas. México: INEGI; 2023. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_ene-dic.pdf
- Le Collen L, Froguel P, Bonnefond A. Towards the recognition of oligogenic forms of type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;S1043-2760(24)00166-8. DOI: 10.1016/j.tem.2024.06.006
- Taylor R. Understanding the cause of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):664-673. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00157-8
- IDF Diabetes Atlas [Internet]. IDF Diabetes Atlas. Décima edición. 2021. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
- Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut2022. *Salud Publica Mex*. 2023;65:s163-s168. DOI: 10.21149/14832
- Prasad R, Groop L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)*. 2015;6(1):87-123. DOI: 10.3390/genes6010087
- Goyal S, Rani J, Bhat MA, Vanita V. Genetics of diabetes. *World J Diabetes*. 2023;14(6):656-679. DOI: 10.4239/wjd.v14.i6.656
- Armstrong ND, Patki A, Srinivasasainagendra V, Ge T, Lange LA, Kottyan L, et al. Variant level heritability estimates of type 2 diabetes in African Americans variant level heritability estimates of type 2 diabetes in African Americans. *Sci Rep*. 2024;14(1):14009. DOI: 10.1038/s41598-024-64711-3
- Miranda-Lora AL, Vilchis-Gil J, Molina-Díaz M, Flores-Huerta S, Klünder-Klünder M. Heritability, parental transmission and environment correlation of pediatric-onset type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome-related traits. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:151-159. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.02.005
- Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet*. 2022;54(5):560-572.
- Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature*. 2024;627(8003):347-357. DOI: 10.1038/s41586-024-07019-6
- Moraes F, Góes A. A decade of human genome project conclusion: scientific diffusion about our genome knowledge. *Biochem Mol Biol Educ*. 2016;44(3):215-223. DOI: 10.1002/bmb.20952
- Collins H, Calvo S, Greenberg K, Forman Neall L, Morrison S. Information needs in the precision medicine era: How genetics home reference can help. *Interact J Med Res*. 2016;5(2):e13. DOI: 10.2196/ijmr.5199
- Bick AG, Metcalf GA, Mayo KR, Lichtenstein L, Rura S, Carroll RJ, et al. Genomic data in the All of Us research program. *Nature*. 2024;627(8003):340-346. DOI: 10.1038/s41586-023-06957-x
- Auzanneau C, Bacq D, Bellera C, Blons H, Boland A, Boucheix M, et al. Feasibility of high-throughput sequencing in clinical routine cancer care: lessons from the cancer pilot project of the France Genomic Medicine 2025 Plan. *ESMO Open*. 2020;5(4):e000744. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000744
- Vicente AM, Ballensiefen W, Jönsson JI. How personalised medicine will transform healthcare by 2030: the ICPeMed vision. *J Transl Med*. 2020;18(1):180. DOI: 10.1186/s12967-020-02316-w
- Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, et al. Six years' accomplishment of the initiative on rare and undiagnosed diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet*. 2022;67(9):505-513. DOI: 10.1038/s10038-022-01025-0
- Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2019;20(8):467-484. DOI: 10.1038/s41576-019-0127-1
- Abdellouai A, Yengo L, Verweij KJH, Visscher PM. 15 years of GWAS discovery: Realizing the promise. *Am J Hum Genet*. 2023;110(2):179-194. DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.12.011
- Williams Amy AL, Jacobs Suzanne SBR, Moreno-Macias H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Márquez-Luna C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014;506(7486):97-101. DOI: 10.1038/nature12828.
- Rusu V, Hoch E, Mercader JM, Tenen DE, Gymrek M, Hartigan CR, et al. Type 2 diabetes variants disrupt function of SLC16A11 through two distinct mechanisms. *Cell*. 2017;170(1):199-212.e20. Disponible en: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(17\)30694-3](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(17)30694-3)
- Estrada K, Aukrust I, Bjørkhaug L, Burt NP, Mercader JM, García-Ortiz H, et al. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population the SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. *JAMA*. 2014;311(22):2305-14. DOI: 10.1001/jama.2014.6511
- Mercader JM, Liao RG, Bell AD, Dymek Z, Estrada K, Tukiainen T, et al. A loss-of-function splice acceptor variant in *IGF2* is protective for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2017;66(11):2903-2914. DOI: 10.2337/db17-0187
- Ziyatdinov A, Torres J, Alegre-Díaz J, Backman J, Mbatchou J, Turner M, et al. Genotyping, sequencing and analysis of 140,000 adults from Mexico City. *Nature*. 2023;622(7984):784-793. DOI: 10.1038/s41586-023-06595-3
- Kachuri L, Chatterjee N, Hirbo J, Schaid DJ, Martin I, Kullo IJ, et al. Principles and methods for transferring polygenic risk scores across global populations. *Nat Rev Genet*. 2024;25(1):8-25. DOI: 10.1038/s41576-023-00637-2
- Shim I, Kuwahara H, Chen N, Hashem MO, AlAbdi L, Abouelhoda M, et al. Clinical utility of polygenic scores for cardiometabolic disease in Arabs. *Nat Commun*. 2023;14(1):6535. DOI: 10.1038/s41467-023-41985-1
- Mujwara D, Kintzle J, Di Domenico P, Busby GB, Bottà G. Cost-effectiveness analysis of implementing polygenic risk score in a workplace cardiovascular disease prevention program. *Front Public Health*. 2023;11:1139496. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1139496
- WhirliCarrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidencebased framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):563-572. DOI: 10.1002/cpt.2350
- Florez JC. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1648-1655. DOI: 10.1007/s00125-017-4335-y
- Morales-Rivera MI, Alemón-Medina R, Martínez-Hernández A, Gómez-Garduño J, Mirzaeicheshmeh E, Altamirano-Bustamante NF, et al. The L125F MATE1 variant enriched in populations of Amerindian origin is associated with increased plasma levels of metformin and lactate. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112009. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112009
- Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Transmisibles. Informe Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria diabetes mellitus tipo 2. Corte al 1 de abril de 2024. México: Secretaría de Salud; 2024. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/909922/Informe_SVEHDMT2_1ertrim_2024.pdf
- León-Moreno LC, Saldaña-Cruz AM, Sánchez-Corona J, Mendoza-Carrera F, García-Zapién AG, Revilla-Monsalve C, et al. Distribution of potential risk alleles and haplotypes of the CYP2C9 and CYP2C19 genes in Mexican native populations: a comparative study among Amerindian populations. *Meta Gene*. 2019;20:100565. DOI: 10.1016/j.mgene.2019.100565
- Sánchez-Ibarra HE, Reyes-Cortés LM, Jiang XL, Luna-Aguirre CM, Aguirre-Treviño D, Morales-Alvarado IA, et al. Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol*. 2018;9:320. DOI: 10.3389/fphar.2018.00320

La genética de las enfermedades metabólicas más prevalentes en mexicanos

Ana Ochoa-Guzmán,¹  María T. Tusié-Luna,¹  Erwin Chiquete,²  Andrea Medina-García¹  y Alicia Huerta-Chagoya^{3,4*} 

¹Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; ²Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; ³Programs in Metabolism and Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos; ⁴Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Resumen

La prevalencia de enfermedades metabólicas en mexicanos se ha incrementado en las últimas décadas, lo que incide en una mayor carga al sistema sanitario. El estudio de la genética de enfermedades metabólicas es un proceso complejo, ya que estas son el resultado de una interacción entre factores ambientales y genéticos. Aun cuando la mayoría de los estudios de asociación de genoma completo para este tipo de enfermedades se ha enfocado en poblaciones distintas a la mexicana, se han descubierto variantes genéticas casi exclusivas de poblaciones con alta ancestría nativa americana o se han podido replicar las observadas inicialmente en otras poblaciones sin ancestría amerindia. Por lo anterior, el objetivo en esta revisión es presentar un panorama de la genética del mexicano y su relación con algunas de las enfermedades metabólicas más frecuentes en esta población, como la diabetes tipo 2, diabetes gestacional, neuropatía diabética, obesidad y dislipidemias.

PALABRAS CLAVE: Diabetes. Diabetes gestacional. Dislipidemia. Neuropatía diabética. Obesidad.

The genetics of the most prevalent metabolic diseases in Mexicans

Abstract

The prevalence of metabolic diseases in Mexicans has grown in recent decades, which increases the burden on the health system. The study of the genetics of metabolic diseases is a complex process resulting from an interaction between environmental and genetic factors. Although most genome-wide association studies for these diseases have focused on populations other than the Mexican population, genetic variants almost exclusive to populations with high Native American ancestry have been discovered, or those initially identified in different populations without Amerindian ancestry have been replicated. Therefore, the objective of this review is to present an overview of the genetics of Mexicans and their relationship with some of the most frequent metabolic diseases in this population, such as type 2 diabetes, gestational diabetes, diabetic neuropathy, obesity, and dyslipidemias.

KEYWORDS: Diabetes. Diabetic neuropathy. Dyslipidemia. Gestational diabetes. Obesity.

*Correspondencia:

Alicia Huerta-Chagoya

E-mail: ahuerta@broadinstitute.org

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-12-2024

Fecha de aceptación: 21-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000419

Gac Med Mex. 2025;161:9-17

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

La genética de las enfermedades metabólicas más prevalentes en mexicanos

La población mexicana abarca un continuo de ancestrías parentales europeas, africanas y nativas americanas, y está expuesta a contextos ambientales y socioeconómicos diversos. Su arquitectura genética, junto con el entorno, han moldeado la alta prevalencia de enfermedades metabólicas, lo que dificulta su estudio. Como se resume en las secciones siguientes, a pesar de los pequeños tamaños de muestra, se han identificado con éxito nuevas regiones genéticas y los mecanismos funcionales inherentes a esta población. Al mismo tiempo, se espera que sirvan como incentivo para mejorar la representación de datos genómicos diversos que capturen la riqueza y variedad de la diversidad genética y cultural de las poblaciones mexicanas, allanando el camino para mitigar las desigualdades en salud.

Bases genéticas de la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 (DT2) es una entidad clínica y genéticamente heterogénea en la que participan distintos mecanismos fisiopatológicos que incluyen el defecto en la síntesis y secreción de insulina y la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona. Como resultado, los pacientes desarrollan distintos tipos de complicaciones micro y macrovasculares.¹ Si bien están descritas formas monogénicas con herencia mendeliana y disfunción de las células β pancreáticas debido a mutaciones particulares en genes como *GCK*, *HNF1A* y *HNF4A*, la mayoría de los pacientes con DT2 (aproximadamente 98 %) presenta la enfermedad como resultado de la combinación de múltiples genes que, en conjunto con distintos factores ambientales (por ejemplo, formas poligénicas), promueven el desarrollo de la enfermedad.²

La población mexicana actual representa una mezcla de distintas ancestrías, con contribuciones similares y cercanas a 50 % en promedio, de ancestría europea y nativa americana.³ Poblaciones latinoamericanas, y particularmente los mexicanos, presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de DT2, en comparación con poblaciones europeas o asiáticas, así como una edad de presentación más temprana.^{4,5} La mayoría de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) para DT2 se ha llevado a cabo en

poblaciones europeas. Como resultado de distintos metaanálisis, se han descrito más de 1200 regiones genéticas de riesgo, lo cual ha permitido comparaciones entre poblaciones de ancestrías diversas.^{6,7}

En población latina, y particularmente en población mexicana, se han identificado variantes de riesgo previamente descritas en europeos (*TCF7L2* y *KCNQ1*), variantes genéticas particulares, incluyendo un haplotipo del gen *SLC16A11*, la variante p.E508K en el gen *HNF1A*,^{8,9} y las variantes de los genes *ORC5/LHFLP3* (rs2891691) y *HDAC2* (rs106378028), figura 1.^{9,10} Estas variantes presentan mayor frecuencia en mestizos mexicanos y contribuyen importantemente al riesgo de esta entidad en los mexicanos. Uno de los ejemplos más representativos es el haplotipo de cinco polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen *SLC16A11*, compuesto por cuatro variantes de cambio de sentido (V113I, D127G, G340S y P443T) y un cambio sinónimo (L187L). A este haplotipo se le atribuye 27 % del riesgo de DT2 en México, una frecuencia de 28 % en la población general y una frecuencia mayor (48 %) en individuos con alta ancestría nativa americana (≥ 95 %). En contraste, su frecuencia es menor en población asiática y europea (< 12 % y < 2 %, respectivamente); en tanto, en poblaciones de África, este haplotipo es inexistente. *SLC16A11* codifica para el transportador de solutos MCT11 y su disfunción se ha relacionado con un mecanismo de lipotoxicidad hepática.¹¹ La proteína codificada por *SLC16A11*, denominada MCT11, comparte características con los transportadores transmembranales tipo 1, capaces de transportar ligandos pequeños como piruvato y lactato bidireccionalmente, a través de un mecanismo acoplado al simporte de protones (Figura 2).¹² Sin embargo, la información sobre la función de MCT11 es limitada, desconociéndose a la fecha sus principales ligandos.¹³

Hasta ahora, los análisis GWAS para DT2 en poblaciones de distintas ancestrías han incluido al menos dos millones de individuos, lo que ha permitido la construcción de puntuaciones de riesgo poligénico, que suman el efecto ponderado de las distintas variantes genéticas. La estratificación de individuos de acuerdo a los percentiles más altos de puntuaciones de riesgo poligénico para DT2 ha permitido identificar variantes genéticas de baja frecuencia con efectos mayores, acercando con ello la posibilidad de una estimación de riesgo individual con aplicaciones clínicas relevantes.¹⁴ Sin embargo, todavía es necesario generar puntuaciones de riesgo poligénico para complicaciones como la nefropatía, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular transferibles a población

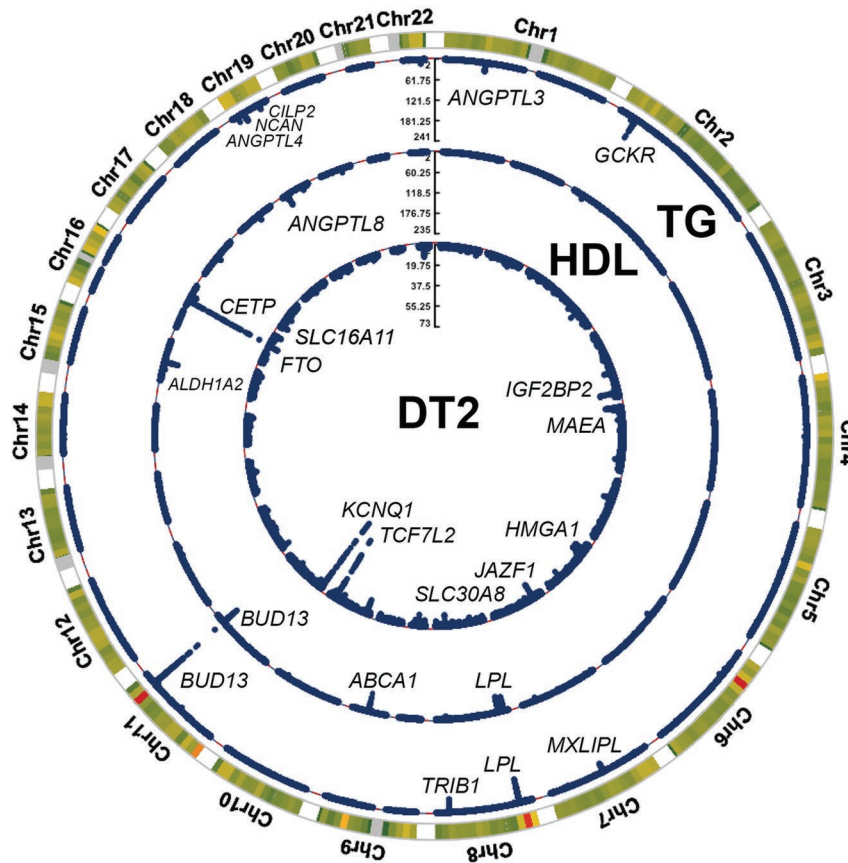


Figura 1. Gráfico de Manhattan de los resultados del metaanálisis de GWAS para DT2,⁶ niveles de colesterol-HDL y triacilglicérols (TG)⁴⁷ en población latina/latinoamericana. Cada punto representa una variante genética y su altura indica el nivel de significación estadística de su asociación con los rasgos, expresado como $-\log_{10}(P)$ en el eje vertical superior. El círculo interno destaca los loci asociados al riesgo de DT2, el de en medio muestra los loci asociados a los niveles de colesterol-HDL y el externo representa los loci relacionados con los niveles de TG. La cinta de colores ilustra la densidad de variantes significativamente asociadas ($p < 5 \times 10^{-8}$) a alguno de los rasgos a lo largo del genoma. La escala de colores es continua, de blanco (sin variantes asociadas) a rojo (máximo número de variantes asociadas).

mexicana, que permitan identificar individuos proclives a manifestar distintas complicaciones. En conjunto, estos hallazgos sustentan la importancia de identificar variantes genéticas particulares de poblaciones diversas, que contribuyan al entendimiento de los mecanismos bioquímicos y celulares implicados en la etiología de la DT2.

Bases genéticas de la diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) es una intolerancia a los carbohidratos que se diagnostica por primera vez durante el embarazo.¹⁵ La DG puede desaparecer horas después del parto; sin embargo, entre 17 y 63 % desarrollará DT2 en un período de cinco a 16 años posterior al embarazo. La recurrencia de DG es de 35 a 80 % y está influida por el índice de masa corporal

(IMC), la paridad, las características del embarazo afectado y el intervalo entre los embarazos.¹⁶ La prevalencia de DG en mujeres de ancestría asiática es de 5 a 10 %, en mexicanoamericanas de 5 a 7 %, en europeas de 2 a 4 % y en mexicanas de 13 %.¹⁷ La proporción de casos de DG atribuible al sobrepeso y la obesidad es de 41.1 % en la población general, de 39.1 % en población latina y de 52.8 % entre indígenas americanos.¹⁸

Si bien se han reportado algunos GWAS de DG, la mayor proporción de mujeres incluidas proviene de ancestría europea.^{19,20} Por ejemplo, el GWAS más grande para DG incluye a 12332 casos de mujeres gestantes y 131109 mujeres gestantes de control, todas finlandesas.²⁰ Los estudios demuestran que la DG y la DT2 tienen una correlación genética alta, ya que comparten factores genéticos de riesgo.

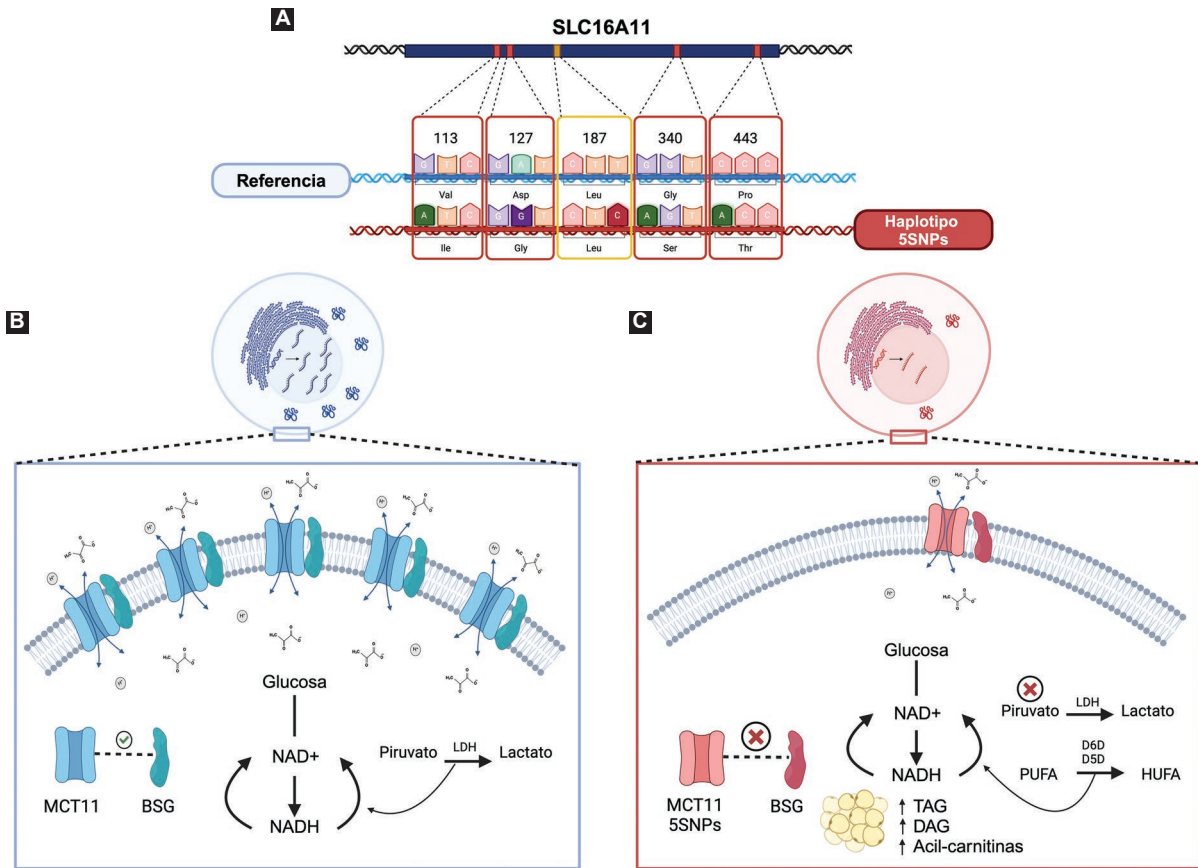


Figura 2. Haplotipo de cinco polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del gen *SLC16A11* asociado a un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. **A:** representación gráfica del gen *SLC16A11* junto con los haplotipos de referencia (en azul) y de riesgo (en rojo). Se indican las posiciones donde ocurren los cambios de nucleótidos (recuadros rojos), los cuales generan cambio de sentido o un cambio sinónimo (recuadro amarillo). **B:** esquema de la función del transportador *SLC16A11* (*MCT11*) en la célula. El transportador *SLC16A11* se expresa predominantemente en el retículo endoplásmico y en menor proporción en la membrana plasmática, donde interactúa con la proteína chaperona *BSG*. *MCT11* media en el transporte bidireccional de piruvato, acoplado al movimiento de protones (simporte). Este mecanismo contribuye al equilibrio redox celular al permitir el reciclaje de *NADH*, ya que el piruvato intracelular puede ser convertido en lactato por la enzima *LDH*, que oxida *NADH* durante este proceso. **C:** esquema de la función del *MCT11* en presencia del haplotipo cinco polimorfismos de SNP en la célula. El haplotipo reduce los niveles de expresión del transportador *MCT11* y altera su interacción con la proteína chaperona *BSG*. Lo anterior da lugar a una menor cantidad de proteína en la membrana plasmática, lo que disminuye la tasa de transporte de piruvato. Como consecuencia, la conversión de piruvato a lactato, normalmente utilizada como una vía para reciclar *NADH*, se ve limitada. En su lugar, las células recurren a la síntesis de ácidos grasos altamente insaturados a partir de ácidos grasos poliinsaturados, mediante la acción de las enzimas *D5D* y *D6D*, que regeneran *NAD+* al oxidar *NADH*. Este cambio metabólico está asociado a alteraciones en el metabolismo de lípidos, lo que incrementa los niveles de triacilgliceroles (*TAG*), diacilgliceroles (*DAG*) y acilcarnitinas.

Sin embargo, también existen regiones genéticas que influyen en mecanismos específicos del embarazo. Estos *loci* tienen tamaños de efectos más grandes sobre la DG que sobre la DT2, lo que sugiere que desempeñan un papel específico en la fisiopatología de la DG. Como es de esperarse, la DG tiene también una correlación genética alta con el componente genético que determina los niveles de glucosa en ayuno, la resistencia a la insulina y los niveles de hemoglobina glicada. Entre los genes que incluyen variantes genéticas con efecto predominante en DG

destacan *GCKR*, *G6PC2*, *PCSK1*, *ESR1*, *MTNR1B*, *NEDD1*, *CMIP* y *MAP3K15*.

Aunque en población mexicana no se ha reportado ningún GWAS para DG, se ha evaluado la participación de variantes de riesgo conocidas para rasgos del embarazo, y se ha podido replicar la asociación de variantes genéticas en los genes *TCF7L2* y *KCNQ1* con el riesgo a DG.²¹ La participación de *TCF7L2* y *KCNQ1* en el desarrollo a DT2 ha sido ampliamente documentada en múltiples poblaciones;^{6,9,10} sin embargo, es interesante que un haplotipo en el gen *SLC16A11*, identificado como uno de los factores de

riesgo más importantes para DT2 en población mexicana no participa en el riesgo a DG.^{9,21} También en población mexicana, otras variantes cercanas a los genes *ARAP1* (rs1552224) y *MTNR1B* (rs1387153) se asocian a niveles altos de glucosa a los 60 minutos de una carga oral de 100 g de glucosa y con disminución en la secreción de insulina en ayuno durante la segunda mitad del embarazo, respectivamente.²¹ Es interesante que la variante rs1387153 en *MTNR1B* está en desequilibrio de ligamiento con rs10830963, variante que lidera la asociación de *MTNR1B* con DG. De hecho, *MTNR1B* es el gen mayormente asociado a DG en múltiples ancestrías.^{19,20}

Más recientemente se han comenzado a estudiar los mecanismos de acción de las variantes cuyo efecto es específico sobre DG. Por ejemplo, a través de analizar diversos tipos celulares murinos y de humanos, se identificó que dicha variación genética también se asocia a cambios en la expresión de genes en el hipotálamo, específicamente con las neuronas GABAérgicas (GABA2), las neuronas glutamérgicas (GLU7) y las neuronas en el núcleo arcuato del hipotálamo ventromedial.²⁰ El hipotálamo está involucrado en la regulación central de la homeostasis de la glucosa, además tiene influencia en la sensibilidad y secreción de la insulina, lo que sugiere que algunas variantes genéticas asociadas a la DG participan en la adaptación a las demandas metabólicas del embarazo.

Bases genéticas de la neuropatía diabética

La neuropatía diabética (ND) es un padecimiento común en la población general, aun cuando afecta a una subpoblación humana que vive con diabetes. Se estima que más de 50 % de los pacientes con diabetes tendrá en algún momento de sus vidas alguna de las formas clínicas de ND, ya sea somática o autonómica.²²⁻²⁴ Sin embargo, esta frecuencia será variable en relación con el éxito en el control glucémico y de otros trastornos metabólicos que también afectan al nervio periférico, como la hipertrigliceridemia, hiperuricemia, obesidad y la huella lipídica (como una característica de un metaboloma afectado).²⁴⁻²⁷ Otros factores individuales también pueden modificar el riesgo y presentación de la ND, como la edad, duración de la diabetes, talla, tabaquismo, enfermedad renal crónica, concentración de algunas vitaminas, consumo excesivo de alcohol, entre otros.^{22,23,28}

La ND tiene varias formas de presentación clínica: ND somática (polineuropatía diabética sensitivo-motora, mononeuropatía, mononeuropatía múltiple y

radiculoplexopatías) y ND autonómica (neuropatía autonómica cardíaca, vejiga neurogénica, gastroparesia diabética, trastornos pupilares, disfunción eréctil y de la función sudomotora).^{22,24} El síndrome más identificado es el de polineuropatía distal simétrica de predominio sensitivo, en un patrón clínico dependiente de la longitud del nervio (los nervios más largos, de las extremidades inferiores, se afectan primero que los de las superiores).²²

Las alteraciones metabólicas que conducen a la ND en el microambiente celular ocurren como consecuencia de la disponibilidad excesiva de glucosa en el interior del nervio periférico y las células de Schwann,²⁴ debido a que estos no requieren insulina para la captación de glucosa, pues no expresan GLUT4 en la superficie celular.²²⁻²⁴ Sin embargo, la ND tiene influencia genética y un fuerte condicionamiento metabólico, es decir, es un trastorno multifactorial genético-ambiental. Respecto a los polimorfismos en los genes *ACE*, *GPx-1* y *MTHFR*, se dispone de información más robusta (es decir, tamaño de muestra) y reproducible respecto a su influencia en el desarrollo de la ND. Los alelos de riesgo más importantes son *ACE* I>D, *MTHFR* 1298A/C, *GPx-1* rs1050450 y *CAT-262C/T*.^{29,30} Más recientemente, se ha concluido que otros polimorfismos previamente implicados no parecen tener una relación causal consistente (*MTHFR* C677T, *GSTM1*, *GSTT1* e *IL-10* -1082G/A).³⁰ Estos estudios derivan de población mundial con poca representatividad hispanoamericana.

Es posible que los alelos de riesgo para ND se distribuyan de forma diferente en los distintos grupos bioétnicos o que la importancia relativa (causalidad) sea distinta en las poblaciones con ancestrías específicas, por lo que es deseable disponer de información poblacional representativa. Más aún, considerando la función de los productos génicos de los alelos de riesgo identificados, también es posible que alteraciones epigenéticas, la interacción con el metaboloma específico y otros factores ambientales determinen la importancia relativa de los mismos. Se carece de GWAS en población mexicana sobre alelos de riesgo para ND; sin embargo, el polimorfismo *VEGF+936 C/T* (rs3025039) ha sido identificado como un candidato.³¹

Bases genéticas de la obesidad

La obesidad se define como acumulación de exceso de grasa corporal; sin embargo, el IMC se emplea para la clasificación de obesidad, a pesar de no ser el mejor parámetro, ya que no distingue la masa grasa

de la masa libre de grasa.³² Genéticamente, la obesidad puede ser dividida en dos categorías, monogénica y poligénica. La obesidad poligénica es la más común y sigue un patrón de herencia similar al de otras enfermedades complejas, siendo el resultado de cientos de variantes genéticas. Por otra parte, la obesidad monogénica se hereda de forma mendeliana, se presenta a edades tempranas y es más grave. Sin embargo, el descubrimiento de nuevos genes y variantes genéticas ha mostrado que ambas enfermedades comparten un componente tanto genético como biológico, específicamente en vías neuronales y del sistema nervioso central que controlan aspectos hedónicos del consumo alimentario.^{33,34}

Actualmente, más de 1000 *loci* han sido asociados a obesidad; sin embargo, estas asociaciones explican una pequeña variabilidad en el IMC de las poblaciones estudiadas.³⁵ Mediante el estudio de genes candidato fue posible descubrir variantes genéticas asociadas a obesidad en los genes *CNR1*, *MC4R*, *ADRB3*, *BDNF*, *PCSK1* y *PPARG*. Posteriormente, con el advenimiento de los GWAS, se descubrieron variantes genéticas comunes asociadas a IMC y a otros marcadores como porcentaje de masa grasa, masa libre de grasa y niveles séricos de leptina.^{33,36} El primer GWAS para IMC reportó al *locus* de *FTO* como la señal de asociación más importante.³⁷

Aun cuando los GWAS de obesidad en su mayoría han sido llevados a cabo en poblaciones de ascendencia europea, los *loci* descubiertos han mostrado tener una aceptable transferibilidad entre diferentes ascendencias, es decir, la capacidad de extender los resultados de un estudio a otras poblaciones o contextos, a pesar de que el tamaño de los efectos y las frecuencias alélicas varían entre las poblaciones. Sin embargo, estudiar poblaciones minoritarias ofrece la posibilidad de descubrir variantes genéticas que están ausentes o son poco frecuentes en poblaciones europeas.^{33,36,38} Entre los estudios de multi-ascendencia que han incluido latinos/hispanos, se han identificado variantes genéticas asociadas a obesidad en los genes *ZBTB7B*, *ACHE*, *RAPGEF3*, *RAB21*, *ZFH3*, *ENTPD6*, *ZFR2*, *ZNF169* y *GIPR*; y a obesidad grave en los genes *KSR2*, *MC4R*, *POMC* y *LEPR*.^{33,39} En niños y adolescentes mexicanos se han encontrado SNP asociados a obesidad en los genes *CERS3*, *CYP2E1*, *ANKS1B*, *ARNTL2*, *KCNS3*, *LMNB1*, *SRGAP3* y *TRPC7*.⁴⁰

La ascendencia desempeña un papel relevante en la variabilidad del IMC; por ejemplo, la ascendencia nativa americana correlaciona con un mayor IMC en latinos,

comparada con la ascendencia europea.³⁸ Aunque también se ha identificado un efecto de nacionalidad, en el que componentes principales de ascendencia de individuos de México y Centroamérica y Sudamérica se sobreponen, pero difieren respecto al promedio del IMC, lo cual podría implicar que existen diferencias ambientales y culturales en estos subgrupos.³⁴

Bases genéticas de las dislipidemias

Las dislipidemias son un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por niveles anormales de lípidos y lipoproteínas en plasma,⁴¹ las cuales pueden estar determinadas genéticamente (primarias o dislipidemias familiares) o ser secundarias a otras patologías (como la diabetes mellitus y la obesidad) o el estilo de vida.⁴² La hiperlipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, consideradas como la principal causa de muerte en México.⁴³ De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, las dislipidemias más prevalentes en adultos mexicanos son la hipoalfalipoproteinemia (bajas concentraciones de colesterol-HDL) y altas concentraciones de colesterol-LDL, seguidas por hipertrigliceridemia.⁴⁴ Los niveles de lípidos constituye un rasgo complejo que tiene un alto componente heredable, además que tienen influencia de factores ambientales (el tipo de dieta o vivir en zonas urbanas desempeñan un papel fundamental en su desarrollo).^{3,45} Los mexicanos mestizos tienen una mayor susceptibilidad a presentar ciertos fenotipos metabólicos, incluyendo dislipidemias.⁴⁶ Hasta el momento, los estudios que involucran rasgos genéticos se han enfocado principalmente a poblaciones europeas.⁴⁵

Mediante GWAS de diferentes poblaciones se ha podido identificar un gran número de variantes asociadas a niveles anormales de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triacilglicérols, tanto en el ámbito global⁴¹ como en población latina (Figura 1).^{41,47} Aunque los estudios de GWAS en mexicanos son escasos, uno de los más representativos es el Biobanco Mexicano, en el cual se estudió la relación entre variantes genéticas con distintos rasgos metabólicos en adultos de los 32 estados del país. Mediante mapeo fino de las señales independientes y más significativas del resultado del GWAS, se reveló que las variantes genéticas asociadas a colesterol-HDL se encuentran codificadas en o cerca de los genes *ABCA1*, *BUD13*, *SIK3*, *NUP93*, *HERPUD1* y *CETP*; las asociadas a colesterol-LDL están

codificadas en los genes *CELSR2*, *BUD13* y *APOE*; y a niveles de triacilgliceroles, las variantes genéticas en *BUD13*, *APOC3* y *APOE*.³ En el Biobanco Mexicano se replicaron los *loci* asociados a concentraciones de lípidos que previamente habían sido reportados en poblaciones europeas e hispanas.

Hipoalfalipoproteinemia

La hipoalfalipoproteinemia es un rasgo metabólico de especial importancia en mexicanos, no solo debido a su alta prevalencia, sino también porque es un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades metabólicas como la DT2.⁴⁸ La variante no sinónima R230C (rs9282541) del gen *ABCA1* está asociada a disminución de niveles de colesterol-HDL y del flujo de salida de colesterol celular, y es casi exclusiva de individuos con ancestría nativa americana.⁴⁹ El alelo C230 es común en mayas, purépechas y nahuas, entre otros.⁴⁹

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia familiar es la enfermedad autosómica dominante más común en el mundo,⁵⁰ así como la condición genética que más frecuentemente predispone a individuos a presentar enfermedad cardiovascular prematura.⁵¹ La hipercolesterolemia familiar se caracteriza por causar niveles entre moderadamente altos a muy altos de colesterol-LDL. Esta patología puede presentarse con genotipo homocigoto (o heterocigoto compuesto) o heterocigoto. La hipercolesterolemia familiar homocigota es una entidad rara, con una frecuencia de uno en un millón de individuos y típicamente se presenta con concentraciones de colesterol-LDL mayores de 500 mg/dL; en tanto, la hipercolesterolemia familiar heterocigota afecta a uno en 250 a 500 individuos, los cuales suelen presentar niveles de colesterol-LDL entre 190 y 500 mg/dL.⁴¹ La hipercolesterolemia familiar es causada por variantes en los genes *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*, sin embargo, la elevación de la o las lipoproteínas puede explicar aproximadamente 25 % de diagnósticos clínicos de hipercolesterolemia familiar.⁵⁰ Se han descrito más de 2000 variantes en el gen *LDLR*, y aproximadamente 1000 son probablemente patogénicas.^{41,51} También se han descrito variantes codificadas en los genes *LDLRAP1*, *APOE*, *STAP1*, *ABCG5*, *ABCG8* y *LIPA*.⁵¹ Tanto en el ámbito global como en México, las mutaciones en el gen *LDLR* son las comúnmente identificables.⁵² Si bien, la mayoría de las mutaciones que se han reportado en

mexicanos han sido previamente reportadas en otras poblaciones, existen algunas que se han identificado por primera vez en mexicanos, como c.695-1G>T(*s-plicing*), c.1034_1035insA (p.Leu348AlafsX12), c.1586G>A(p.Gly529Asp), c.2264_2273del(p.Ala755GlyfsX7), c.1078 G>C(p.Asp360His) y c.1215C.G(p.Asn405Lys), codificadas en el gen *LDLR*.^{53,54} Las tres mutaciones en el gen *LDLR* que han sido reportadas en mexicanos son c.682G>A(p.Glu228Lys), c.1055G>A(p.Cys352Tyr) y c.1090T>C(p.Cys364Arg), denominadas FH-Mexico, FH-Mexico2 y FH-Mexico3, respectivamente.^{52,55} En mexicanos también se ha descrito una nueva variante (aparentemente benigna) en el gen *PCSK9*: c.1850C>A(p.Ala617Asp).⁵² Estudios recientes sugieren que la hipercolesterolemia familiar es una entidad muy compleja y común, ya que un considerable número de pacientes podrían presentar una susceptibilidad poligénica y no una causa monogénica, como previamente se creía.⁴¹

Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia, al igual que otras dislipidemias, es una enfermedad metabólica muy compleja, en la cual el componente genético y el no genético tienen un papel determinante en su desarrollo. Tanto variantes genéticas comunes como raras que se encuentran en los *loci* pueden expresarse en un amplio rango de valores séricos de triacilgliceroles, desde normotrigliceridemia hasta casos graves de hipertrigliceridemia. Se han reportado variantes genéticas asociadas a hipertrigliceridemia en los genes *LPL*, *APOA5*, *APOC2*, *GPIHBP1* y *LMF1*.⁵⁶ Mediante resultados de GWAS para hipertrigliceridemia en población mexicana, se logró identificar un *locus* cercano a la proteína Niemann-Pick tipo C1, así como replicar la asociación a *loci* previamente identificados en europeos (*APOA5*, *GCKR* y *LPL*).⁵⁷ Con estudios de casos y controles en mexicanos, se han identificado variantes en los genes *MARC1* (rs2642438), *BCO1* (rs6564851) y el cluster *APOA1/C3/A4/A5* (rs964184), este último más común en mexicanos (27 %) que en caucásicos (12 %).^{58,59}

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.


Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Dong Q, Xi Y, Brandmaier S, Fuchs M, Huemer MT, Waldenberger M, et al. Subphenotypes of adult-onset diabetes: data-driven clustering in the population-based KORA cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(1):338-347. DOI: 10.1111/dom.16022
- Serbis A, Kantza E, Siomou E, Galli-Tsinopoulou A, Kanaka-Gantenbein C, Tigas S. Monogenic defects of beta cell function: from clinical suspicion to genetic diagnosis and management of rare types of diabetes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10501. DOI: 10.3390/ijms251910501
- Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, Quinto-Cortés CD, Barbarena-Jonas C, Medina-Muñoz SG, et al. Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature*. 2023;622(7984):775-783. DOI: 10.1038/s41586-023-06560-0
- Arellano-Campos O, Gómez-Velasco DV, Bello-Chavolla OY, Cruz-Bautista I, Melgarejo-Hernández MA, Muñoz-Hernández L, et al. Development and validation of a predictive model for incident type 2 diabetes in middle-aged Mexican adults: the metabolic syndrome cohort. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):41. DOI: 10.1186/s12902-019-0361-8
- Chande AT, Rishishwar L, Conley AB, Valderrama-Aguirre A, Medina-Rivas MA, Jordan IK. Ancestry effects on type 2 diabetes genetic risk inference in Hispanic/Latino populations. *BMC Med Genet*. 2020;21(Suppl 2):132. DOI: 10.1186/s12881-020-01068-0
- Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature*. 2024;627(8003):347-357. DOI: 10.1038/s41586-024-07019-6
- Imamura M, Maeda S. Perspectives on genetic studies of type 2 diabetes from the genome-wide association studies era to precision medicine. *J Diabetes Investig*. 2024;15(4):410-422. DOI: 10.1111/jdi.14149
- SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Estrada K, Aukrust I, Björkhaug L, Burt NP, Mercader JM, et al. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA*. 2014;311(22):2305-2314. DOI: 10.1001/jama.2014.6511. Errata en: *JAMA*. 2014;312(18):1932. Jiménez-Morales, Silvia [adicionada]. DOI: 10.1001/jama.2014.6511
- SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014;506(7486):97-101. DOI: 10.1038/nature12828
- Huerta-Chagoya A, Schroeder P, Mandla R, Deutsch AJ, Zhu W, Petty L, et al. The power of TOPMed imputation for the discovery of Latino-enriched rare variants associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(7):1273-1288. DOI: 10.1007/s00125-023-05912-9
- Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna MT. The role of SLC16A11 variations in diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32(5):445-450. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000914
- Halestrap AP. The SLC16 gene family: structure, role and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2-3):337-349. DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.003
- Rusu V, Hoch E, Mercader JM, Tenen DE, Gymrek M, Hartigan CR, et al. Type 2 diabetes variants disrupt function of SLC16A11 through two distinct mechanisms. *Cell*. 2017;170(1):199-212.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.011
- Huerta-Chagoya A, Schroeder P, Mandla R, Li J, Morris L, Vora M, et al. Rare variant analyses in 51,256 type 2 diabetes cases and 370,487 controls reveal the pathogenicity spectrum of monogenic diabetes genes. *Nat Genet*. 2024;56(11):2370-2379. Errata en: *Nat Genet*. 2024;56(11):2576. DOI: 10.1038/s41588-024-01947-9
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. DOI: 10.2337/dc23-S002
- Giuliani C, Sciacca L, Biase ND, Tumminia A, Milluzzo A, Faggiano A, et al. Gestational diabetes mellitus pregnancy by pregnancy: early, late and nonrecurrent GDM. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109911. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109911
- Ramírez-Torres MA. The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. *Nutr Rev*. 2013;71 Suppl 1:S37-S41. DOI: 10.1111/nure.12070
- Kim SY, England L, Sappenfield W, Wilson HG, Bish CL, Salihu HM, et al. Racial/ethnic differences in the percentage of gestational diabetes mellitus cases attributable to overweight and obesity, Florida, 2004-2007. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:E88. DOI: 10.5888/pcd9.11024
- Pervjakova N, Moen GH, Borges MC, Ferreira T, Cook JP, Allard C, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2022;31(19):3377-3391. DOI: 10.1093/hmg/ddac050
- Elliott A, Walters RK, Pirinen M, Kurki M, Junna N, Goldstein JL, et al. Distinct and shared genetic architectures of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2024;56(3):377-382. DOI: 10.1038/s41588-023-01607-4
- Huerta-Chagoya A, Vázquez-Cárdenas P, Moreno-Macías H, Tapia-Marruri L, Rodríguez-Guillén R, López-Vite E, et al. Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126408. DOI: 10.1371/journal.pone.0126408
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1
- Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):86. DOI: 10.1007/s11892-019-1212-8
- Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, Bennett DL, Hur J, Savelieff MG, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. *Neuron*. 2023;111(17):2623-2641. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.05.003
- Zhang X, Zhang X, Li X, Zhao X, Wei G, Shi J, et al. Association between serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1416311. DOI: 10.3389/fendo.2024.1416311
- Afshinnia F, Reynolds EL, Rajendiran TM, Soni T, Byun J, Savelieff MG, et al. Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(9):1392-1404. DOI: 10.1002/acn3.51639
- Wei Y, Yu J. The association between plasma lipidome and diabetic microangiopathy: a mendelian randomization study. *Acta Diabetol*. 2024. DOI: 10.1007/s00592-024-02414-x
- Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212574. DOI: 10.1371/journal.pone.0212574
- Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, Lee S, Khandoker AH, Alsafar H. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:88. DOI: 10.3389/fendo.2015.00088
- Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(10):1996-2013. DOI: 10.1002/acn3.50892
- Arredondo-García VK, Cepeda-Nieto AC, Batallar-Gómez T, Salinas-Santander M, Zugasti-Cruz A, Ramírez-Calvillo L, et al. Association of the vascular endothelial growth factor gene polymorphism +936 C/T with diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2019;50(4):181-186. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.07.012
- Pérez-Campos Mayoral L, Mayoral-Andrade G, Pérez-Campos Mayoral E, Hernández-Huerta T, Pina-Canseco S, Rodal-Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11-21. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
- Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-133. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z
- Hoffmann TJ, Choquet H, Yin J, Banda Y, Kvale MN, Glymour M, et al. A large multiethnic genome-wide association study of adult body mass index identifies novel loci. *Genetics*. 2018;210(2):499-515. DOI: 10.1534/genetics.118.301479
- Greenhill C. New genes associated with adult-onset obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(6):320. DOI: 10.1038/s41574-024-00991-z
- Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(5):775-793. DOI: 10.1007/s11554-023-09804-6
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-894. DOI: 10.1126/science.1141634

38. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* 2019;51(4):584-591. DOI: 10.1038/s41588-019-0379-x. Errata en: *Nat Genet.* 2021;53(5):763. DOI: 10.1038/s41588-021-00797-z
39. Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet.* 2018;50(1):26-41. DOI: 10.1038/s41588-017-0011-x. Errata en: *Nat Genet.* 2018;50(5):765-766. DOI: 10.1038/s41588-018-0050-y. Errata en: *Nat Genet.* 2018;50(5):766-767. DOI: 10.1038/s41588-018-0082-3. Errata en: *Nat Genet.* 2019;51(7):1191-1192. DOI: 10.1038/s41588-019-0447-2
40. Costa-Urrutia P, Colistro V, Jiménez-Osorio AS, Cárdenas-Hernández H, Solares-Tlapechco J, Ramírez-Alcántara M, et al. Genome-wide association study of body mass index and body fat in Mexican-Mestizo children. *Genes (Basel).* 2019;10(11):945. DOI: 10.3390/genes10110945
41. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and dyslipidemia. 2023. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Copas E, editores. *Endotext.* South Dartmouth (MA). Estados Unidos: MDText.com; 2000.
42. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(10):689-700. DOI: 10.1038/s41569-021-00541-4
43. INEGI. Estadísticas de defunciones registradas (EDR) 2023. México: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática; 2024 Nov 08. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_Dtivas.pdf
44. Hernández-Alcaraz C, Aguilar-Salinas CA, Mendoza-Herrera K, Pedrosa-Tobías A, Villalpando S, Shamah-Levy T, et al. Prevalencia de dislipidemias, diagnóstico previo, tratamiento y control: resultados de la Ensanut 2012. *Salud Publica Mex.* 2020;62(2):137-146. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10520>
45. Andaleon A, Mogil LS, Wheeler HE. Genetically regulated gene expression underlies lipid traits in Hispanic cohorts. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220827. DOI: 10.1371/journal.pone.0220827
46. Rivas-Gómez B, Almeda-Valdés P, Tussió-Luna MT, Aguilar-Salinas CA. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Rev Invest Clin.* 2018;70(5):211-216. DOI: 10.24875/RIC.18002573
47. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, Kanoni S, Zajac GJM, Ramdas S, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature.* 2021;600(7890):675-679. DOI: 10.1038/s41588-021-04064-3
48. Ochoa-Guzmán A, Moreno-Macías H, Guillén-Quintero D, Chávez-Talavera O, Ordoñez-Sánchez ML, Segura-Kato Y, et al. R230C but not -565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL-cholesterol levels. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1061-1071. DOI: 10.1007/s40618-020-01187-8
49. Acuña-Alonso V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2877-2885. DOI: 10.1093/hmg/ddq173
50. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057
51. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(1):9-20. DOI: 10.1038/s41569-018-0052-6
52. Vaca G, Vázquez A, Magaña MT, Ramírez ML, Dávalos IP, Martínez E, et al. Mutational analysis of the LDL receptor and APOB genes in Mexican individuals with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2011;218(2):391-396. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.006
53. Hernández-Flores TJ, González-García JR, Colima-Fausto AG, Vázquez-Cárdenas NA, Sánchez-López Y, Zárate-Morales CA, et al. Screening of LDLR and APOB gene mutations in Mexican patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(3):693-701. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.02.015
54. Hernández-Flores TJ, González-García JR, Sánchez-López YJ, Vázquez-Cárdenas NA, Colima-Fausto AG, Rodríguez-Preciado SY, et al. LDLR gene mutation p.Asp360His and familial hypercholesterolemia in a Mexican community. *Arch Med Res.* 2020;51(2):153-159. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.017
55. Magaña-Torres MT, Mora-Hernández S, Vázquez-Cárdenas NA, González-Jaimes A. Homozygous familial hypercholesterolemia: the c.1055G>A mutation in the LDLR gene and clinical heterogeneity. *J Clin Lipidol.* 2014;8(5):525-527. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.05.002
56. Alves M, Laranjeira F, Correia-da-Silva G. Understanding hypertriglyceridemia: integrating genetic insights. *Genes (Basel).* 2024;15(2):190. DOI: 10.3390/genes15020190
57. Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Nikkola E, Deere KA, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, et al. Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *J Med Genet.* 2013;50(5):298-308. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101461
58. Rivera-Paredes B, Aparicio-Bautista DI, Argoty-Pantoja AD, Patiño N, Flores Morales J, Salmerón J, et al. Association of MARC1, ADCY5, and BCO1 variants with the lipid profile, suggests an additive effect for hypertriglyceridemia in Mexican adult men. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11815. DOI: 10.3390/ijms231911815
59. Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Sinsheimer JS, Riba L, Huetas-Vázquez A, Ordoñez-Sánchez ML, et al. Investigation of variants identified in Caucasian genome-wide association studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in Mexican dyslipidemic study samples. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(1):31-38. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.908004

Genómica nutricional en población mexicana. Un enfoque para prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad

Augusto Aguilar-Salazar,^{1,2}  Génesis K. González-Quijano,^{1,3}  M. Elizabeth Tejero¹ 
y Guadalupe León-Reyes¹ * 

¹Laboratorio de Nutrigenética y Nutrigenómica, Instituto Nacional de Medicina Genómica; ²Facultad de Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México; ³Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías. Ciudad de México, México

Resumen

La obesidad se caracteriza por un exceso de grasa corporal, disfunción metabólica y un riesgo incrementado de desarrollar otras enfermedades crónicas. El objetivo de esta revisión es describir los principales mecanismos moleculares implicados en las enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad y destacar los estudios más recientes sobre genómica nutricional en población mexicana. Los hallazgos muestran que en México se han realizado múltiples investigaciones observacionales y experimentales sobre la interacción gen-dieta y su efecto sobre la salud humana. Los cambios en el patrón de alimentación hacia dietas obesogénicas y la presencia de ciertas variantes genéticas pueden predisponer a desarrollar obesidad y otras alteraciones. Estas variantes genéticas pueden tener un impacto diferencial en cada etnia; algunas han sido identificadas en poblaciones caucásicas y posteriormente se han analizado en población mexicana (por ejemplo, CAPN10, apolipoproteínas y PPAR). Por el contrario, hay variantes genéticas más frecuentes (casi exclusivas) de la población mexicana, y que se han asociado consistentemente con alteraciones metabólicas. Por ejemplo, la variante rs9282541-ABCA1 asociada a menores concentraciones de colesterol de lipoproteína de alta densidad (c-HDL). Estos hallazgos destacan la importancia de estudiar estas variantes genéticas en distintas poblaciones, para establecer mejores estrategias de prevención, pronóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas.

PALABRAS CLAVE: Dislipidemias. Enfermedades metabólicas. Genómica nutricional. Obesidad. Población mexicana.

Nutritional genomics in the Mexican population. An approach to prevent the development of obesity-associated metabolic diseases

Abstract

Obesity is characterized by excess body fat, metabolic dysfunction, and an increased risk of developing other chronic diseases. This review aims to describe the main molecular mechanisms involved in metabolic diseases associated with obesity and to highlight the most recent studies on Nutritional Genomics in the Mexican population. The findings show that in Mexico, multiple observational and experimental investigations have been carried out on the gene-nutrient interaction, and its effect on human health. Changes in the eating pattern towards obesogenic diets and the presence of certain genetic variants can predispose to developing obesity and other disorders. These genetic variants could have a differential impact on each ethnicity;

*Correspondencia:

Guadalupe León-Reyes
E-mail: greyes@inmegen.gob.mx

Fecha de recepción: 01-09-2024

Fecha de aceptación: 11-11-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000300

Gac Med Mex. 2025;161:18-28

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

some of them have been identified in Caucasian populations, and they have subsequently been analyzed in the Mexican population (e.g., CAPN10, apolipoproteins, and PPARs). On the contrary, there are genetic variants that are more frequent (almost exclusive) to the Mexican population, and that have been consistently associated with metabolic alterations. For example, the rs9282541-ABCA1 variant associated with lower HDL-C concentrations. These findings highlight the importance of studying these genetic variants in different populations, to establish better strategies for the prevention, prognosis and treatment of metabolic diseases.

KEYWORDS: Dyslipidemias. Metabolic diseases. Nutritional genomics. Obesity. Mexican population.

Introducción

Las enfermedades metabólicas abarcan un amplio grupo de alteraciones en la salud, las cuales incluyen a las enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades respiratorias crónicas, dislipidemias, diabetes tipo 2 (DT2) y síndrome metabólico, entre otras.¹ Este grupo de condiciones metabólicas son alteraciones complejas, que resultan de la combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y sociales, por lo que erradicarlas o disminuir su prevalencia ha sido un enorme reto para la ciencia y para el Sistema Nacional de Salud.² El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos moleculares implicados en las enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad y destacar los hallazgos más recientes sobre la genómica nutricional enfocada en las enfermedades metabólicas en la población mexicana.

Panorama actual de las enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad

Desafortunadamente, en las últimas décadas, la prevalencia de las enfermedades metabólicas se han incrementado, posicionándose como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.³ De acuerdo con los resultados de las encuestas nacionales de salud y nutrición (ENSANUT) de 2006 y 2018,⁴ se observó incremento en las prevalencias de DT2 (de 7 a 10.3 %), hipertensión arterial (de 15.1 a 18.4 %), dislipidemias (de 26.5 a 30.4 %) y de sobrepeso/obesidad (de 36.9 a 36.9 %).⁵ A pesar de los múltiples esfuerzos en el Sistema Nacional de Salud, recientemente ENSANUT 2022²⁻⁵ reportó cifras alarmantes sobre el incremento de estas alteraciones: 18.3 % de DT2, 47 % de hipertensión arterial, 38 % de sobrepeso (41 % en hombres y 35 % en mujeres) y 36 % de obesidad (41 % en mujeres y 32 % en hombres).⁴⁻⁶

Sin duda, el estilo de vida no saludable como el consumo excesivo de alimentos hipercalóricos y la

inactividad física tienen un papel significativo en la expresión y exacerbación de las enfermedades metabólicas; sin embargo, múltiples investigaciones han demostrado que estas enfermedades se desarrollan en individuos genéticamente susceptibles, por lo que entender la fisiopatología de estas alteraciones resulta complejo por las múltiples interacciones gen-gen y gen-ambiente.⁷ En este sentido, es importante considerar que la población mexicana es genéticamente heterogénea; es decir, la gran mayoría de la población es mestiza, compuesta por un componente amerindio (56 %), caucásico (41 %) y africano (3 %), por lo que su arquitectura genética muestra ciertas particularidades en comparación con otras poblaciones alrededor del mundo.⁸

Entre las variantes genéticas asociadas a las enfermedades metabólicas y de alta frecuencia en población mexicana podemos señalar a las presentes en los genes *Solute Carrier Family 16 Member 11* (SLC16A11, rs13342232), *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPARG, rs1801282), *Adiponectin* (ADIPOQ, rs2241766), *Transcription Factor 7 Like 2* (TCF7L2, rs11196175), las cuales confieren un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y DT2.⁹ La variante funcional *ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1* (ABCA1, rs9282541) y los genes *Apolipoprotein B* (APOB, rs17240441), *Low Density Lipoprotein Receptor* (LDLR, rs688) se han asociado consistentemente con niveles bajos de colesterol-HDL.¹⁰ Los genes *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF, rs7934165), *Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19* (CYP2C19), *AKT Serine/Threonine Kinase 1* (AKT1, rs1130214) se asocian a síndrome metabólico; y variantes genéticas en *SIK3* (*SIK Family Kinase 3*, rs139961185), *LPL* (*Lipoprotein Lipase*, rs372668179), *APOA5* (*Apolipoprotein A5*, rs964184) y *TIMD4* (*T Cell Immunoglobulin And Mucin Domain Containing 4*) se asocian a hipertrigliceridemia. Por su parte, *FTO Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase* (FTO, rs9939609), *Leptin* (LEP, rs7799039), *Leptin Receptor* (LEPR, rs1137101) y

Melanocortin 4 Receptor (MC4R, es17782313) se asocian a ingesta de alimentos, homeostasis energética, diferenciación de adipocitos, índice de masa corporal, obesidad y sobrepeso.¹¹

Desafortunadamente, las enfermedades metabólicas no son curables en la actualidad; sin embargo, son potencialmente tratables y prevenibles si se logran establecer estrategias científicas y sociales para promover un adecuado plan de prevención. En este sentido, la alimentación desempeña un papel importante en la salud, ya que los alimentos no solo representan un aporte energético para el cuerpo, sino también un aporte de moléculas que ayudan a regular la expresión de genes necesarios para mantener la salud y minimizar el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas.

Hábitos dietarios y obesidad en la población mexicana

Actualmente, existe evidencia científica sobre la influencia que tiene la alimentación en la salud humana y en la prevención de enfermedades metabólicas. Se han descrito las propiedades de los diferentes grupos de alimentos y su papel en el organismo, lo que ha ayudado a establecer una serie de recomendaciones en cuanto al consumo particular de alimentos y nutrientes con el fin de planificar una dieta equilibrada y saludable. Sin embargo, el consumo habitual de alimentos recomendables no es común entre los diferentes grupos de la población mexicana.^{12,13} De acuerdo con datos de ENSANUT 2018,⁴ se reportó que más de 50 % de la población no consume verduras diariamente y 20 % reportó no consumir agua sola regularmente. En cuanto al consumo de alimentos no recomendables, 80 % de la población reportó consumir bebidas endulzadas y cerca de 60 % de la población mayor de 20 años reportó consumir botanas, dulces y postres de forma habitual.¹³ Además, de acuerdo con ENSANUT Continua 2020-2022,¹³ los alimentos no recomendables que se consumen con mayor frecuencia son fuente de azúcares libres, grasas no saludables y sodio, los cuales se han relacionado con el incremento en el sobrepeso, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes, las dislipidemias y la hipertensión, entre otras enfermedades.^{1,4,13} Como consecuencia de estos hábitos dietarios, se ha observado un gran problema de salud tanto en la población mexicana como en el mundo: la obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por la acumulación excesiva de tejido adiposo y que puede incrementar el riesgo de desarrollar otras enfermedades metabólicas.^{14,15} Diversos estudios han señalado que el sobrepeso y la obesidad incrementan la probabilidad de desarrollar enfermedades metabólicas, incluso, algunos tipos de neoplasias malignas. Por ejemplo, las personas con obesidad tienen 1.7 veces mayor riesgo de padecer DT2, 3.6 veces mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial y 2.3 veces mayor riesgo de alteraciones en el perfil de lípidos que individuos con un índice de masa corporal normal.^{12,16}

El aporte genético para el desarrollo de sobrepeso/obesidad resulta complejo de descifrar, ya que a la fecha se han señalado más de 250 genes y diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados a la obesidad humana. Entre los genes más estudiados podemos señalar al gen *FTO*, que se ha asociado al riesgo de presentar aumento en el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y el peso corporal;¹⁷ sin embargo, también se ha demostrado que algunas variantes de este gen predisponen a desarrollar DT2, hipertensión arterial y eventos cardiovasculares.¹⁸ En otras palabras, la susceptibilidad a la obesidad está determinada en gran parte por factores genéticos, pero generalmente es necesario un entorno obesogénico para su expresión fenotípica. Por lo tanto, la ciencia de la nutrición ha establecido el concepto de interacción gen-nutriente, donde la expresión génica es un factor clave que influye en el riesgo de desarrollar obesidad y las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad.¹⁹

Obesidad: un estado proinflamatorio y prooxidativo crónico

La obesidad se caracteriza por ser una condición de inflamación sistémica crónica de bajo grado, también llamada "inflamación metabólica". La importancia del estudio y caracterización de la obesidad radica en que se ha demostrado su asociación con la aparición de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, ECV, entre otras, que incrementan la morbilidad y mortalidad en la población en general.²⁰ La importancia clínica de la adiposidad no radica únicamente en el almacenamiento de lípidos, sino que también es importante destacar el sitio donde se almacenan. En este sentido, se han señalado dos regiones: el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo. Estos depósitos difieren en procesos que involucran

lipólisis/lipogénesis, expresión de receptores, secreción de adipocinas, citocinas, enzimas, hormonas, proteínas y otros factores.^{20,21} En este sentido, es importante señalar que el tejido adiposo no es solo un reservorio de triglicéridos, sino también es un órgano endocrino metabólicamente activo responsable de regular el gasto energético y el apetito, junto con las funciones reproductivas, endocrinas, la inflamación y la inmunidad.²² Además, el tejido adiposo libera múltiples factores proinflamatorios y antiinflamatorios como leptina, adiponectina, resistina y visfatina para mantener una homeostasis metabólica.²³ Sin embargo, el exceso en la ingesta energética provoca un incremento en el tamaño de los adipocitos (hipertrofia) y una expansión del tejido adiposo (hiperplasia), lo que disminuye la tensión de oxígeno, induciendo un estado de hipoxia (sobreexpresión del factor inducible por hipoxia o HIF-1), condición que se ha relacionado con la inflamación, la infiltración de macrófagos y el incremento de especies reactivas de oxígeno.^{24,25}

El tejido adiposo visceral de personas con obesidad se caracteriza por un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la proteína C reactiva (PCR) y las interleucinas (IL-6, IL-18).²⁶ El TNF- α es producido principalmente por macrófagos, pero también es una adipocina que activa la vía de señalización NF- κ B, la cual retroalimenta la respuesta inflamatoria.²³ Se ha planteado la hipótesis de que la grasa visceral participa en la inflamación sistémica debido a su acceso directo y secreción de ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias en la circulación portal.²³ El alto consumo de dietas ricas en grasas promueve la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos libres, y el uso posterior de citocromo-c oxidasa que conduce a un exceso de flujo de electrones que incrementa la acumulación de especies reactivas de oxígeno.²⁷ El incremento de estas y la peroxidación lipídica agota las vitaminas y enzimas antioxidantes, contribuyendo al proceso de respuesta inflamatoria, promoviendo la adipogénesis, la lipogénesis y la diferenciación de los adipocitos.²⁷ Debido a que estos mecanismos se desencadenan desde etapas tempranas del sobrepeso, se ha propuesto que la inflamación y el estrés oxidativo afectan de manera crónica la función de las células β de los islotes de Langerhans por diversas vías, por ejemplo:

- Mediante la reducción de la producción de insulina.

- Con la alteración de la capacidad de las vesículas insulinogénicas para ingresar a la membrana plasmática.

- Al reducir la respuesta a la hiperglucemia.

También se ha demostrado que el estrés oxidativo y la inflamación crónica conducen a una expresión reducida de *Glucose Transporter Type 4 (GLUT4)* y, en última instancia, disminuyen la sensibilidad a la insulina al alterar la unión de las proteínas nucleares al elemento de respuesta a la insulina en el promotor del gen *GLUT4*.²⁸

Genómica nutricional

Los avances científicos y tecnológicos en la secuenciación del genoma completo han proporcionado una descripción muy amplia sobre las variaciones genéticas en todo el genoma humano. Estas diferencias genéticas pueden presentarse a nivel de SNP, variantes en el número de copias y combinaciones específicas de alelos (haplotipos).²⁹ En este sentido, diversos grupos de investigación se han centrado en la identificación de genes candidatos seleccionados *a priori*, los cuales se asocian directamente a rasgos complejos como la obesidad y otras enfermedades metabólicas.³⁰ Sin embargo, tiempo después tomó relevancia la interacción entre polimorfismos genéticos y factores ambientales (interacciones gen-ambiente), la cual implica que en combinación se pueden presentar efectos aditivos o multiplicativos sobre la salud humana. Esta interacción genera niveles aún más complejos de variabilidad, como los fenómenos epigenéticos, tales como la metilación del ADN, la acetilación de histonas y algunos ARN no codificantes.³¹ En este sentido, la nutrigenómica estudia el papel de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en la expresión génica, particularmente de los asociados a la susceptibilidad a desarrollar enfermedades metabólicas y sus complicaciones o, por el contrario, los nutrimentos que ejercen una acción positiva para la salud humana.³²

La genómica nutricional se compone de dos conceptos, la nutrigenética y la nutrigenómica. La nutrigenética estudia los efectos de las variantes genéticas entre individuos en su forma de procesar los compuestos presentes en alimentos; es decir, el cuerpo responde a los diferentes nutrientes en función del perfil genético individual. Por su parte, la nutrigenómica estudia la forma como los nutrientes contenidos en los alimentos que se consumen pueden afectar la

expresión genética. De tal forma, los objetivos de esta área de conocimiento consisten en los siguientes:³³

- Entender de qué forma interaccionan los genes de las personas con los diferentes elementos nutricionales.
- Inducir cambios en el metabolismo celular y perfiles metabólicos para prevenir, aliviar y/o mejorar el pronóstico de diferentes enfermedades en las que el factor nutricional constituye un elemento importante en su etiopatología.
- Poder desarrollar recomendaciones dietéticas individualizadas de manera que se consiga incrementar la eficiencia de los planes nutricionales.

Estudios epidemiológicos y preclínicos destacan la importancia de los componentes de la dieta, tanto macronutrientes como micronutrientes, tales como los modificadores de los procesos fisiológicos. Es importante destacar que un alimento contiene una gran variedad de sustancias químicas bioactivas que pueden afectar la expresión de genes directa o indirectamente. Los nutrimentos de los alimentos pueden tener un efecto a nivel celular a través de diferentes sitios de acción:

- Como ligandos para receptores de factores de transcripción.
- Al ser metabolizados por rutas metabólicas primarias y secundarias y, en consecuencia, alterar concentraciones de sustratos e intermediarios.
- Al afectar positiva o negativamente las vías de señalización.

Los genes pueden influir en la absorción, metabolismo y transporte de un componente bioactivo de un alimento y alterar la expresión génica, influyendo en el desarrollo de enfermedades metabólicas. Desde hace tiempo, se ha reconocido que los nutrimentos pueden modificar proteínas una vez formadas a través de una variedad de procesos, incluyendo modificaciones postraduccionales.³⁴

En cuanto a la interacción gen-nutriente, se ha estudiado el efecto de compuestos bioactivos, los cuales incluyen el galato de epigallocatequina del té verde, la teaflavina (té negro), el sulforafano (verduras crucíferas), el resveratrol (uvas y vino tinto), la curcumina (cúrcuma), la genisteína (soja) y varios polifenoles de los frutos, entre otros.³¹ El resveratrol ha sido consistentemente asociado a un amplio rango de efectos terapéuticos, incluyendo una función cardioprotectora, antisclerótica y antiinflamatoria; además, es capaz de regular a las sirtuinas, suprimiendo la vía de NF- κ B.³⁵

Además del estudio de los compuestos bioactivos de manera individual, también se han estudiado las interacciones de los diferentes tipos de dieta. Por ejemplo, el consumo de una dieta mediterránea y de ácidos grasos monoinsaturados a través del aceite de oliva reduce la expresión posprandial de genes que codifican proteínas relacionadas con la inflamación, el estrés del retículo endoplásmico, la aterogénesis, el estrés oxidativo y el almacenamiento anormal de lípidos.³⁶ Los patrones de alimentación y su interacción con variantes genéticas también han mostrado un efecto benéfico sobre la obesidad, la dislipidemia y los factores de riesgo cardiovascular.^{27,37,38}

También se ha documentado que la deficiencia de ciertos nutrimentos se asocia al desarrollo de enfermedades. Un ejemplo de ello son las dietas deficientes en colina y folato que se han asociado a desregulación de los genes implicados en el metabolismo de lípidos, lo que influye en la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.³⁹ Mientras que la privación de selenio, vitamina B₁₂ y vitamina A podría aumentar la susceptibilidad a las ECV, incrementando la expresión de genes proinflamatorios y lipogénicos.^{40,41} Asimismo, una dieta hipocalórica y prooxidante genera una regulación negativa de los genes de señalización de la insulina, demostrando así un papel en la patogénesis de DM2.⁴⁰

Si bien la genómica nutricional no puede aplicarse rigurosamente en la prevención y el tratamiento de las enfermedades metabólicas de la población mundial en general, desde hace algunos años se han generado hallazgos importantes enfocados en la interacción gen-nutriente en diversas regiones de México. Como se puede observar en la tabla 1, en México se han realizado estudios observacionales⁴² y experimentales⁴³⁻⁵⁷ de la interacción gen-dieta y su efecto sobre la salud. Estos estudios han analizado el posible efecto de una o más variantes genéticas sobre la respuesta al consumo de nutrimentos, alimentos específicos, dietas modificadas o suplementos alimenticios, y cómo esta interacción influye en fenotipos de interés clínico, como factores de riesgo para ECV e indicadores del metabolismo de los hidratos de carbono.

Algunas de las variantes estudiadas fueron identificadas previamente en otras poblaciones y se han analizado en población mexicana, como las variantes presentes en *CAPN10*, algunas apolipoproteínas y los *PPAR*. Se han investigado variantes que, además de asociarse a factores de riesgo, son más frecuentes en población mexicana que en otras, como *ABCA1*-R230C, asociada a menores concentraciones de colesterol-HDL. Sin embargo, numerosos fenotipos de

Tabla 1. Estudios sobre interacción gen-nutriente asociados a enfermedades metabólicas en adultos mexicanos

Referencia	Población	Gen/variante genética	Dieta o nutrimento	Fenotipo de desenlace	Hallazgo principal
Guevara-Cruz <i>et al.</i> , 2010 ⁴²	43 participantes (edad media de 43.8 años)	ABCA1/rs9282541; R230C/rs2230806; R219K	Dieta baja en grasas saturadas durante 1 mes, seguida de una dieta baja en grasas saturadas + suplementación dietética (25 g de proteína de soja y 15 g de fibra soluble), 2 meses	Dislipidemia, colesterol total, Triglicéridos, colesterol-HDL, colesterol-LDL	Los individuos con dislipidemias y que portaban el genotipo ABCA1/R230C tuvieron niveles más elevados de c-HDL (porcentaje de cambio + 14.6 ± 5.6) después de 2 meses del tratamiento dietario, en comparación con el inicio del estudio, y fueron mejor respondedores a las dislipidemias que los sujetos portadores del genotipo ABCA1/R230R
Guevara-Cruz <i>et al.</i> , 2013 ⁴⁴	41 participantes (edad media de 43.8 años)	GFOD2/rs12449157	Dieta baja en grasas saturadas durante 1 mes, seguida de una dieta + suplementación dietética (25 g de proteína de soja y 15 g de fibra soluble), 2 meses	Dislipidemia	Los individuos hipercolesterolémicos portadores del genotipo GFOD2/rs12449157-G tuvieron niveles séricos más elevados de colesterol total y c-LDL al inicio del estudio; sin embargo, mostraron una mejor respuesta a la dieta baja en grasas saturadas + suplementación dietética respecto al nivel de colesterol total y c-LDL, en comparación con los individuos portadores del genotipo GFOD2-AA
Guevara-Cruz <i>et al.</i> , 2014 ⁴⁵	31 participantes (edad media de 41.8 años)		Dieta baja en grasas saturadas por 4 semanas. Posteriormente, se agregó una suplementación dietética (25 g de proteína de soja y 15 g de fibra soluble), 2 meses	Colesterol-HDL	Los individuos portadores del genotipo rs2975762-GG del gen CAPN10 respondieron mejor a la intervención dietética, mostrando un incremento en los niveles de c-HDL (17 %) en comparación con los no portadores, incluso desde el primer mes de tratamiento
Domínguez-Reyes <i>et al.</i> , 2015 ⁴⁶	200 participantes (18-25 años)	APOA2/rs3813627, rs5082; APOA5/rs662799, rs3135506; LEPR/rs8179183, rs1137101	De acuerdo con el cuestionario de frecuencia de alimentos, se determinó el patrón de alimentación	Obesidad y dislipidemias	Los individuos portadores del genotipo APOA5/rs3135506-G/G con alto consumo dietario de ácidos grasos saturados (AGS) y/o grasas totales se asociaron con un mayor riesgo de obesidad. Los portadores de los genotipos rs1137101 A/G + G/G del gen LEPR y con una ingesta dietaria ≥ 12 g/día de AGS tuvieron mayor riesgo de desarrollar obesidad (2.9 veces), hipercolesterolemia (3.8 veces) e hipertrigliceridemia (2.4 veces) en comparación con los individuos con una ingesta < 12 g/día de AGS. Los portadores de estos genotipos y que tenían una ingesta alta de grasas totales tuvieron mayor riesgo de desarrollar obesidad (3 veces) e hipercolesterolemia (4.1 veces) en comparación con los no portadores

(Continúa)

Tabla 1. Estudios sobre interacción gen-nutriente asociados a enfermedades metabólicas en adultos mexicanos (continuación)

Referencia	Población	Gen/variante genética	Dieta o nutrimento	Fenotipo de desenlace	Hallazgo principal
Jacobo-Albavera <i>et al.</i> , 2015 ⁴⁰	1598 participantes: 787 hombres, 363 mujeres premenopáusicas y 448 mujeres menopáusicas (≥ 18 años)	ABCA1/rs9282541, R230C	De acuerdo con el cuestionario de frecuencia de alimentos, se determinó el patrón de alimentación. - Patrón 1: mayor contenido de carbohidratos y menor de grasas. - Patrón 2: menor contenido de carbohidratos y mayor de grasas	Niveles de lípidos en plasma y parámetros de riesgo cardiometabólico	Todas las interacciones significativas se observaron en mujeres premenopáusicas. Las portadoras del alelo de riesgo ABCA1/230C y que consumían el patrón dietario 1 mostraron un perfil metabólico desfavorable (niveles más bajos de colesterol-HDL y adiponectina, índice VAT/SAT más alto, índice HOMA-IR, GGT y ALP más altos). Por el contrario, las mujeres premenopáusicas que portaban el alelo de riesgo ABCA1/230C y consumían el patrón dietario 2 mostraron un perfil metabólico más favorable (niveles más altos de colesterol-HDL y adiponectina, bajo índice VAT/SAT, HOMA-IR, niveles de GGT y ALP)
López-Ortiz <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁷	74 individuos con diagnóstico de DT2 (35-60 años)	TCF7L2/rs7903146, rs12255372	Todos los pacientes recibieron dieta individualizada isoenergética, pero distinta fuente de fibra dietaria. - Dieta 1: fibra proveniente del nopal (24 g/día de fibra) - Dieta 2: fibra proveniente del pan integral con granos enteros de trigo (24 g/día de fibra)	Parámetros antropométricos asociados a diabetes tipo 2	A las 8 semanas de la ingesta de la dieta 1, el peso, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de la cintura y la cadera disminuyeron en los portadores de los genotipos rs7903146-CC y rs12255372-GG del gen TCF7L2. Los portadores del rs7903146-CC que consumieron la dieta 1 mostraron una reducción de la circunferencia de la cintura de más de 2.5 cm en comparación con la dieta 2
Robinson <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁸	641 participantes (18-25 años)	AHSG/rs2518136, rs4917	Perfil de dieta de macronutrientes y porcentaje de energía total	Obesidad y alteraciones metabólicas asociadas	Ningún SNP del gen AHSG se asoció al IMC o a la circunferencia de la cintura. Los portadores del alelo rs4917-C tuvieron niveles de triglicéridos más bajos en comparación con los homocigotos-T. El IMC se asoció fuertemente a los niveles de triglicéridos, independientemente del genotipo
Cinia <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁹	191 participantes (18-40 años)	PPAR α , rs1800206; PPAR γ 2, rs1801282	Suplementación diaria de 2.7 g/día de DHA y EPA en aceite de pescado (GNC Preventive Nutrition Triple Strength)	Lípidos en circulación, metabolismo de glucosa y proteínas asociadas a inflamación	La suplementación con aceite de pescado mostró una disminución de los niveles de triglicéridos, insulina y HbA1c en todos los pacientes; sin embargo, los individuos portadores de los alelos menores de PPAR α y PPAR γ 2 tuvieron respuestas más altas en la reducción de triglicéridos e insulina en ayuno, respectivamente. No se observaron cambios en la composición corporal, glucosa en ayuno ni en los marcadores inflamatorios

(Continúa)

Tabla 1. Estudios sobre interacción gen-nutriente asociados a enfermedades metabólicas en adultos mexicanos (continuación)

Referencia	Población	Gen/variante genética	Dieta o nutrimento	Fenotipo de desenlace	Hallazgo principal
Aguiayo-Armendáriz et al., 2018 ⁵⁰	69 participantes (18-50 años)	Paro, rs1801282 (Pro12Ala)	Dieta habitual alta en grasa	Obesidad y alteraciones asociadas	Los portadores del alelo Ala-PPAR γ tuvieron mayor riesgo de desarrollar obesidad central e incrementar el porcentaje de grasa corporal en comparación con los no portadores. La dieta hipercalórica genera más efectos adversos asociados a la obesidad en los individuos portadores del alelo Ala-PPAR γ
Vallée Marcotte et al., 2019 ⁵¹	191 participantes (18-40 años)	<i>IQCJ-SCHIP1</i> , <i>NXPH 1</i> , <i>PHF17</i> , <i>MYB</i> , <i>NELL1</i> , <i>SLIT2</i> , <i>SIK3</i> , <i>LPL</i> , <i>MLXIP1</i> , 103 SNP	2.7 g/día de DHA/EPA (suplemento de aceite de pescado con ácidos grasos omega-3; GNC Preventive Nutrition Triple Strength Fish Oil)	Nivel de triglicéridos en plasma	El 40.8 % de los participantes no respondió a la suplementación con AG n-3. El modelo de riesgo genético (GRS) representó 11.01 % de la varianza de la respuesta a triglicéridos. Estos hallazgos resaltan la importante contribución de los factores genéticos a la heterogeneidad de la respuesta de los triglicéridos ante la suplementación con ácidos grasos omega-3 en población mexicana
Ojeda-Granados et al., 2020 ⁵²	37 participantes (20-65 años)	<i>MTHFR</i> 677C > T, <i>LCT</i> -13910C > T, <i>ABCA1</i> /R230C, <i>APOE</i> T388C, C526T, Hs07226362_cn, <i>AMY1</i>	Dieta mexicana regionalizada basada en el genoma mexicano (GENOMEX) y asociada con los polimorfismos DRAG (diet-related adaptive gene)	Parámetros antropométricos y metabólicos relacionados con enfermedades crónicas	La dieta GENOMEX mejoró significativamente los parámetros antropométricos como el peso corporal, el IMC, la circunferencia de cintura y el porcentaje de grasa corporal. Se redujo la frecuencia de sujetos con resistencia a la insulina, la hipertriglicéridemia y aquellos con niveles elevados de VLDL. Se observó un efecto favorable en el índice HOMA-IR y los niveles de insulina en los portadores del alelo MTHFR 677T
Cadena López et al., 2022 ⁹	574 participantes (18-30 años)	LEP, LEPR, PCSK1, MC4R, POMC, 74 SNP	De acuerdo con el cuestionario de frecuencia de alimentos, se determinó la ingesta alta de carbohidratos, proteínas y lípidos, > 60, > 30 y > 20 %, respectivamente	Marcadores clínicos asociados a obesidad	Se determinó la asociación entre marcadores antropométricos, factores bioquímicos y dietéticos relacionados con la obesidad y los SNP de genes de la vía de la leptina. Reportando interacciones positivas y negativas entre SNP. Como el SNP rs10244329 del gen LEP que se asoció con mayor grasa corporal y con mayor circunferencia de la cintura, mientras que el SNP del gen LEPR, rs1045895, mostró una asociación protectora con el colesterol total elevado
González-Salazar et al., 2022 ⁵³	82 participantes con obesidad (18-60 años)	<i>BCAT2</i> /rs11548193	Administración de una dieta con una restricción energética de 3140 kJ/día. Composición de macronutrientes: proteína 0.8-1 g/kg de peso corporal, 50 % de contenido energético de carbohidratos y 25-30 % de contenido energético de grasa	Concentraciones plasmáticas de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) en sujetos con obesidad y resistencia a la insulina	Los portadores de la variante rs11548193-G del gen <i>BCAT2</i> promueve la reducción en los niveles plasmáticos de BCAA en sujetos con obesidad y resistencia a la insulina después de la intervención dietaria restringida durante 1 mes

(Continúa)

Tabla 1. Estudios sobre interacción gen-nutriente asociados a enfermedades metabólicas en adultos mexicanos (continuación)

Referencia	Población	Gen/variante genética	Dieta o nutrimento	Fenotipo de desenlace	Hallazgo principal
Salazar-Valencia <i>et al.</i> , 2022 ⁵⁴	75 participantes (18-60 años)	MC4R/ile269Asn	Dieta de restricción energética de 750 kcal/día con base en su gasto energético total habitual (50 % de contenido energético de carbohidratos, 20-25 % de proteína y 25-30 % de grasas)	Obesidad	Este estudio aporta evidencia de que la restricción dietética y el tratamiento inducen una pérdida de peso significativa en pacientes mexicanos con obesidad a corto plazo, incluso en los portadores de la mutación ile269Asn. Estas intervenciones pueden ser útiles para el tratamiento a corto plazo de la obesidad en portadores de la mutación ile269Asn del gen <i>MC4R</i>
León-Reyes <i>et al.</i> , 2023 ⁵⁵	1982 participantes (edad media de 52 años)	SIRT2/rs17120425, rs1784042; ABCA1/rs9282541	De acuerdo con el cuestionario de frecuencia de alimentos se determinaron las asociaciones con la ingesta de macronutrientes (grasas, proteínas, ácidos grasos)	Colesterol-HDL	Las mujeres premenopáusicas portadoras del alelo rs17120425-A del gen SIRT2 y que consumen cantidades dietéticas elevadas de grasa, proteína y ácidos grasos tuvieron niveles más elevados de c-HDL en comparación con las no portadoras. Este estudio resalta la importancia de comprender las interacciones nutrigenéticas en la hipotalipoproteinemia y desarrollar estrategias dietéticas personalizadas para mejorar la salud de la población mexicana
Pérez-Beltrán <i>et al.</i> , 2023 ⁵⁶	101 participantes (18-50 años)	LIPC, LPL, FABP2, ABCA1, CETP, PPARG, APOA5, APOC3, APOA1, APOE rs1800588, rs13702, rs1799883, rs9282541, rs708272, rs1801282, rs662799, rs5128, rs670, rs7412	Grupo 1: Dieta estándar (50 % carbohidratos, 25 % proteína, 25 % grasa). Patrón 1: 50 % de carbohidratos de bajo índice glucémico, 25 % de proteínas y 25 % de grasa. Patrón 2: 45 % de carbohidratos, 20 % de proteína y 35 % de grasa	Nivel de lípidos en sangre y marcadores de inflamación sistémica	Ambos patrones dietéticos basados en el estudio nutrigenético de los participantes mostraron un efecto benéfico sobre las alteraciones lipídicas (disminuyeron los niveles de colesterol-VLDL, triglicéridos y triglicéridos:colesterol-HDL) y los marcadores proinflamatorios (IL-6 y TNF- α) en individuos con sobrepeso y obesidad, por encima de una dieta estándar
Romero-Hidalgo <i>et al.</i> , 2024 ⁵⁷	Cohorte 1: 2770 mexicanos (53.3 \pm 9.36 años) Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA). Cohorte 2: 165 individuos, (18-40 años) Genotype-Related Effects of Poly-unsaturated Fatty Acids (GRE-PUFA)	FADS2/rs174616	De acuerdo con el cuestionario de frecuencia de alimentos, se determinó la ingesta de macronutrientes dietéticos	Alteraciones cardiometabólicas	En la cohorte GEA, el alelo rs174616-T del gen <i>FADS2</i> se asoció a mayor IMC, niveles más bajos de colesterol-LDL y un menor riesgo de aterosclerosis subclínica en las mujeres. Se observó unas interacciones significativas gen-dieta afectando los niveles de lípidos, apolipoproteínas y adiponectina con diferencias según el sexo, e involucrando principalmente el porcentaje de carbohidratos dietéticos totales y complejos

relevancia clínica son de naturaleza poligénica, puesto que son modulados por el efecto de múltiples genes. Con la finalidad de predecir la disposición genética de un individuo a un fenotipo o a una enfermedad, se han desarrollado los puntajes de riesgo genético (*polygenic risk score*), herramienta reciente que integra el efecto de un grupo de variantes de un solo nucleótido, para de esta forma ponderar el efecto global del conjunto de variantes.⁵⁰

Estos reportes muestran la importancia de hacer investigaciones en distintas poblaciones considerando su fondo genético y los patrones de alimentación que les son propios, lo que servirá de base para realizar recomendaciones dietarias personalizadas según el genotipo de una persona o grupos de personas, prevenir y mejorar el tratamiento de diversas enfermedades crónicas asociadas a la obesidad y mejorar la calidad de vida de la población.

Conclusión

En las últimas décadas, en México se ha observado un cambio sustancial en los patrones de alimentación, en los cuales prevalecen los hábitos alimentarios no saludables, lo cual coincide con un incremento acelerado en la prevalencia de la obesidad y de las enfermedades metabólicas. La genómica nutricional ha marcado un avance significativo en las interacciones entre gen-nutriente con la salud humana; esta área de conocimiento tiene como objetivo la nutrición de precisión y una intervención dietética que se adapte a la población para prevenir enfermedades crónicas en función de los antecedentes genómicos, el consumo habitual de alimentos-bebidas y la ingesta de nutrientes.

Con estos hallazgos, es evidente que la integración del conocimiento emergente derivado de diferentes enfoques genéticos es necesaria para perfilar nuevas herramientas terapéuticas que permitan avanzar en la prevención y el manejo personalizado de enfermedades crónicas a través de la nutrición de precisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con el contenido del artículo.

Financiamiento

Los autores declaran que no tuvieron financiamiento para realizar las actividades necesarias para realizar el presente manuscrito.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Hernández-Alcaraz C, Aguilar-Salinas CA, Mendoza-Herrera K, Pedrosa-Tobías A, Villalpando S, Shamah-Levy T, et al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment and control in Mexico: results of the Ensanut 2012. *Salud Publica Mex.* 2020;62(2):137-146. DOI: 10.21149/10520.
- Escamilla-Núñez MC, Castro-Porras L, Romero-Martínez M, Zárate-Rojas E, Rojas-Martínez R. Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos. *Ensanut 2022. Salud Publica Mex.* 2023;65 Supl 1. DOI: 10.21149/14726.
- Guerrero-López CM, Serván-Mori E, Miranda JJ, Jan S, Orozco-Núñez E, Downey L, et al. Burden of non-communicable diseases and behavioural risk factors in Mexico: trends and gender observational analysis. *J Glob Health.* 2023;13:04054. DOI: 10.7189/jogh.13.04054.
- Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19 Salud Publica Mex.* 2020;62(6):682-692. DOI: 10.21149/116300.
- Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65 Supl 1:S238-S247. DOI: <https://doi.org/10.21149/14809>
- Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, Castro-Porras L, Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Romero-Martínez M, et al. Tamizaje, prevalencia, diagnóstico previo, tratamiento y control de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes en adultos mexicanos. *Ensanut 2022. Salud Publica Mex.* 2023;65(6):685-696. DOI: 10.21149/15060.
- Seedorf U, Schulte H, Assmann G. Genes, diet and public health. *Genes Nutr.* 2007;2(1):75-80. DOI: 10.1007/s12263-007-0001-1.
- Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):339. DOI: 10.1186/s12889-020-8378-5.
- Cadena-López RO, Hernández-Rodríguez LV, Aguilar-Galarza A, García-Muñoz W, Haddad-Talancón L, Anzures-Cortes M de L, et al. Association between SNPs in leptin pathway genes and anthropometric, biochemical, and dietary markers related to obesity. *Genes (Basel).* 2022;13(6):945. DOI: 10.3390/genes13060945.
- Jacobo-Albavera L, Posadas-Romero C, Vargas-Alarcón G, Romero-Hidalgo S, Posadas-Sánchez R, González-Salazar MDC, et al. Dietary fat and carbohydrate modulate the effect of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) R230C variant on metabolic risk parameters in premenopausal women from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:45. DOI: 10.1186/s12986-015-0040-3.
- Cid-Soto MA, Martínez-Hernández A, García-Ortiz H, Córdova EJ, Barajas-Olmos F, Centeno-Cruz F, et al. Gene variants in AKT1, GCKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene.* 2018;679:160-171. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.076.
- Cuevas-Nasu L, Muñoz-Espinosa A, Shamah-Levy T, García-Ferregrino R, Gómez-Acosta LM, Ávila-Arcos MA, et al. Estado de nutrición de niñas y niños menores de cinco años en México. *Ensanut 2022. Salud Publica Mex.* 2023;65 Supl 1:S211-S217. DOI: 10.21149/14799.
- Gaona-Pineda EB, Rodríguez-Ramírez S, Medina-Zacarias MC, Valenzuela-Bravo DG, Martínez-Tapia B, Arango-Angarita A. Consumidores de grupos de alimentos en población mexicana. *Ensanut Continua 2020-2022. Salud Publica Mex.* 2023;65 Supl 1:S248-S258. DOI: 10.21149/14785.

14. Müller MJ, Geisler C. Defining obesity as a disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(11):1256-1258. DOI: 10.1038/ejcn.2017.155
15. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8
16. Monge A, Silva Canella D, López-Olmedo N, Lajous M, Cortés-Valencia A, Stern D. Ultraprocessed beverages and processed meats increase the incidence of hypertension in Mexican women. *Br J Nutr.* 2021;126(4):600-611. DOI: 10.1017/S0007114520004432
17. Rivera-Iñiguez I, Hunot-Alexander C, Sepúlveda-Villegas M, Campos-Medina L, Roman S. Relationship between energy balance and reward system gene polymorphisms and appetitive traits in young Mexican subjects. *Front Nutr.* 2024;11:1373578. DOI: 10.3389/fnut.2024.1373578
18. López-Rodríguez G, Estrada-Neria A, Suárez-Diéguez T, Tejero ME, Fernández JC, Galván M. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: differences by sex and genetic ancestry. *Gene.* 2020;754:144840. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144840
19. Aceves B, Ingram M, Nieto C, de Zapien JG, Rosales C. Non-communicable disease prevention in Mexico: policies, programs and regulations. *Health Promot Int.* 2020;35(2):409-421. DOI: 10.1093/heapro/daz029
20. Hernández-Sandoval G, Rivera-Valbuena J, Serrano-Urbe R, Villalta-Gómez D, Abbate-León M, Acosta-Núñez L, Paoli Ma. Adiposidad visceral, patología y medición. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2017;15(2). Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000200002
21. Almeida E dos P, Sabino Pinho CP, Leão APD, Rodrigues IG, Diniz A da S, Arruda IKG de, et al. Razón entre grasa visceral y subcutánea como predictor de alteraciones cardiometabólicas. *Rev Chil Nutr.* 2018;45(1):28-36. DOI: 10.4067/s0717-75182018000100028
22. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med.* 2019;17(1):169. DOI: 10.1186/s12967-019-1919-y
23. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020
24. Corrêa TAF, Quintanilha BJ, Norde MM, Pinhel MA de S, Nonino CB, Rogero MM. Nutritional genomics, inflammation and obesity. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(3):205-222. DOI: 10.20945/2359-3997000000255
25. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(3):340-353. DOI: 10.29262/ram.v66i3.589
26. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus.* 2022;14(2). DOI: 10.7759/cureus.22711
27. Valenzuela R, Das UN, Videla LA, Llorente CG. Nutrients and diet: a relationship between oxidative stress, aging, obesity, and related non-communicable diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7460453. DOI: 10.1155/2018/7460453
28. Kahléova H, Matoulek M, Malinská H, Oliyarnik O, Kazdova L, Neskudla T, et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(5):549-559. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03209.x
29. Korunes KL, Goldberg A. Human genetic admixture. *PLoS Genet.* 2021;17(3):e1009374. DOI: 10.1371/journal.pgen.1009374
30. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López MG, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vázquez R, et al. Association of PPAR γ 2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol.* 2007;79(1):111-119. DOI: 10.1353/hub.2007.0022
31. Gallou-Kabani C, Junin C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes.* 2005;54(7):1899-1906. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15983188>
32. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(1-2):43-62. DOI: 10.1159/000477729
33. Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. The future of nutrition: nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(17):3030-3041. DOI: 10.1080/10408398.2017.1349731
34. Corrêa TAF, Quintanilha BJ, Norde MM, Pinhel MA de S, Nonino CB, Rogero MM. Nutritional genomics, inflammation and obesity. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(3):205-222. DOI: 10.20945/2359-3997000000255
35. Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(1):13-21. DOI: 10.18388/abp.2018_2749
36. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. A Mediterranean diet may be protective in the development of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11145. DOI: 10.3390/ijms241311145
37. Franzago M, Di Nicola M, Fraticelli F, Marchioni M, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetic variants and response to diet/lifestyle intervention in obese subjects: a pilot study. *Acta Diabetol.* 2022;59(1):69-81. DOI: 10.1007/s00592-021-01787-7
38. Bakrim S, Aboulaghras S, Aanniz T, Benali T, El Omani N, El-Shazly M, et al. Effects of Mediterranean diets and nutrigenomics on cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(21):7589-7608. DOI: 10.1080/10408398.2023.2187622
39. Li J, Huang J, Lv Y, Ji H. Association between dietary intakes of B vitamins and nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Front Nutr.* 2023;10:1272321. DOI: 10.3389/fnut.2023.1272321
40. Zhu Y, Ying T, Xu M, Chen Q, Wu M, Liu Y, et al. Joint B Vitamin intake and type 2 diabetes risk: the mediating role of inflammation in a prospective Shanghai cohort. *Nutrients.* 2024;16(12):1901. DOI: 10.3390/nu16121901
41. Zhu J, Xun PC, Kolencik M, Yang KF, Fly AD, Kahe K. Do B Vitamins enhance the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular diseases? A systematic review of clinical trials. *Nutrients.* 2022;14(8):1608. DOI: 10.3390/nu14081608
42. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, Simancas-Racines D, et al. Genetics, genomics, and diet interactions in obesity in the Latin American environment. *Front Nutr.* 2022;9:1063286. DOI: 10.3389/fnut.2022.1063286
43. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Larrieta E, Canizales-Quinteros S, Torres N. Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):268-272. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.08.007
44. Guevara-Cruz M, Lai CQ, Richardson K, Parnell LD, Lee YC, Tovar AR, et al. Effect of a GFOD2 variant on responses in total and LDL cholesterol in Mexican subjects with hypercholesterolemia after soy protein and soluble fiber supplementation. *Gene.* 2013;532(2):211-215. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.055
45. Guevara-Cruz M, Torres N, Tovar AR, Tejero ME, Castellanos-Jankiewicz A, Bosque-Plata del L. A genetic variant of the CAPN10 gene in Mexican subjects with dyslipidemia is associated with increased HDL-cholesterol concentrations after the consumption of a soy protein and soluble fiber dietary portfolio. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):671-677. DOI: 10.3305/nh.2014.30.3.7611
46. Domínguez-Reyes T, Astudillo-López CC, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids Health Dis.* 2015;14:106. DOI: 10.1186/s12944-015-0112-4
47. López-Ortiz MM, Garay-Sevilla ME, Tejero ME, Perez-Luque EL. Analysis of the interaction between transcription factor 7-like 2 genetic variants with nopal and wholegrain fibre intake: effects on anthropometric and metabolic characteristics in type 2 diabetes patients. *Br J Nutr.* 2016;116(6):969-978. DOI: 10.1017/S0007114516002798
48. Robinson KN, Vázquez-Vidal I, Marques C, Andrade FCD, Aradillas-García C, Terán-García M. Circulating triglycerides and the association of triglycerides with dietary intake are altered by alpha-2-heremans-schmid glycoprotein polymorphisms. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(3-4):75-83. DOI: 10.1159/000478657
49. Biniá A, Vargas-Martínez C, Ancira-Moreno M, Gosoni LM, Montoliu I, Gámez-Valdez E, et al. Improvement of cardiometabolic markers after fish oil intervention in young Mexican adults and the role of PPAR α L162V and PPAR γ 2 P12A. *J Nutr Biochem.* 2017;43:98-106. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.02.002
50. Aguayo-Armendáriz J, Montalvo-Corral M, González-Martínez KA, Griljalva-Haro MI, Ballesteros-Vásquez MN, Caire-Juvera G, et al. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids. *Nutr Res.* 2018;57:28-35. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.05.003
51. Marcotte BV, Guénard F, Marquis J, Charpagne A, Vadillo-Ortega F, Tejero ME, et al. Genetic risk score predictive of the plasma triglyceride response to an omega-3 fatty acid supplementation in a Mexican population. *Nutrients.* 2019;11(4):737. DOI: 10.3390/nu11040737
52. Ojeda-Granados C, Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Sepúlveda-Villegas M, Roman S. A regionalized genome-based Mexican diet improves anthropometric and metabolic parameters in subjects at risk for obesity-related chronic diseases. *Nutrients.* 2020;12(3):645. DOI: 10.3390/nu12030645
53. González-Salazar LE, Granados-Portillo O, Medina-Vera I, Pichardo-Ontiveros E, Vigil-Martínez A, Guizar-Heredia R, et al. Effect of the BCAT2 polymorphism (rs11548193) on plasma branched-chain amino acid concentrations after dietary intervention in subjects with obesity and insulin resistance. *Br J Nutr.* 2022;128(1):43-54. DOI: 10.1017/S0007114521002920
54. Salazar-Valencia IG, Villamil-Ramírez H, Barajas-Olmos F, Guevara-Cruz M, Macías-Kauffer LR, García-Ortiz H, et al. Effect of the melancortin 4-receptor Ile269Asn mutation on weight loss response to dietary, phentermine and bariatric surgery interventions. *Genes (Basel).* 2022;13(12):2267. DOI: 10.3390/genes13122267
55. León-Reyes G, Argoty-Pantoja AD, Rivera-Paredes B, Hidalgo-Bravo A, Flores YN, Salmerón J, et al. Interaction between SIRT2 and ABCA1 variants with nutrients on HDL-c levels in Mexican adults. *Nutrients.* 2023;15(2):370. DOI: 10.3390/nu15020370
56. Pérez-Beltrán YE, González-Becerra K, Rivera-Iñiguez I, Martínez-López E, Ramos-Lopez O, Alcaraz-Mejía M, et al. A Nutrigenetic strategy for reducing blood lipids and low-grade inflammation in adults with obesity and overweight. *Nutrients.* 2023;15(20):4324. DOI: 10.3390/nu15204324
57. Romero-Hidalgo S, Sagaceta-Mejía J, Villalobos-Comparán M, Tejero ME, Domínguez-Pérez M, Jacobo-Albavera L, et al. Selection scan in Native Americans of Mexico identifies FADS2 rs174616: evidence of gene-diet interactions affecting lipid levels and delta-6-desaturase activity. *Heliyon.* 2024;10(15):e35477. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35477

Diagnóstico de los errores innatos del metabolismo mediante secuenciación masiva de ADN: beneficios y limitaciones

Vianey Ordóñez-Labastida^{1,2,3}  y Juan C. Zenteno^{1,2,4*} 

¹Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México; ²Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Raras, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos; ⁴Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. México

Resumen

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades hereditarias causadas por alteraciones en genes involucrados en vías metabólicas de ácidos grasos, carbohidratos y proteínas. Aun cuando los programas de tamizaje neonatal han sido aplicados exitosamente desde hace varias décadas para identificar de manera oportuna a recién nacidos con EIM tratables y así disminuir la morbilidad y mortalidad asociada, la mayoría de los EIM no pueden ser identificados mediante cribado bioquímico. En años recientes, las tecnologías de secuenciación de ADN de nueva generación (NGS, también conocida como secuenciación masiva en paralelo) han revolucionado el diagnóstico de las enfermedades monogénicas, incluidos los EIM, mediante la aplicación de secuenciación de paneles de genes, secuenciación de exoma y secuenciación de genoma. En esta revisión narrativa, se presenta bibliografía seleccionada para mostrar un panorama general del estado actual del diagnóstico genético de los EIM con base en NGS, así como las limitaciones inherentes de esta tecnología. La NGS ha demostrado la capacidad de identificar a recién nacidos con enfermedades metabólicas que no podrían ser reconocidas sino hasta después del inicio de los síntomas. De manera importante, un subgrupo de estos pacientes recibe el beneficio de tratamientos individualizados oportunos.

PALABRAS CLAVE: Errores innatos del metabolismo. Mutación. Secuenciación de exoma. Secuenciación masiva del ADN.

Diagnosis of inborn errors of metabolism through massive DNA sequencing: benefits and limitations

Abstract

Inborn errors of metabolism (IEM) are inherited disorders resulting from genetic defects in proteins involved in breakdown or storage of fatty acids, carbohydrates and proteins. Collectively, IEM encompasses approximately 1000 different disorders and can affect up to 1 in 2000 births. While biochemical newborn screening programs have been successfully applied to early identify newborns with treatable IEM conditions and to reduce their associated morbidity and mortality, the great majority of known IEM are not recognizable through biochemical screening. In recent years, next generation DNA sequencing technologies (including sequencing of gene panels, exome sequencing, and genome sequencing) has revolutionized the genetic diagnosis of monogenic diseases, including IEM. Here, we present a narrative review with selected bibliography to show a general landscape about the status of NGS-based IEM diagnosis as well as its intrinsic limitations. NGS can detect newborns with metabolic diseases that may otherwise be clinically unrecognized until symptoms start. Importantly, a subgroup of these newborns will benefit from individualized medical management.

KEYWORDS: Inborn errors of metabolism. Mutation. Exome sequencing. Massive DNA sequencing.

Correspondencia:

Juan C. Zenteno

E-mail: jzenteno@institutooftalmologia.org

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-10-2024

Fecha de aceptación: 28-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000957

Gac Med Mex. 2025;161:29-34

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo de aproximadamente 1000 trastornos genéticos raros causados por mutaciones en genes que codifican productos implicados en vías metabólicas asociadas a la descomposición o almacenamiento de ácidos grasos, carbohidratos y proteínas. Aunque la mayoría de los EIM se heredan como trastornos autosómicos recesivos, ocasionalmente pueden ser transmitidos como rasgos autosómicos dominantes o ligados al cromosoma X.¹ Individualmente, la incidencia de EIM es baja, pero de manera colectiva pueden ocurrir con una frecuencia de hasta uno por cada 2000 nacimientos en todo el mundo.² Este grupo de trastornos puede manifestarse a cualquier edad, desde el período neonatal hasta la edad adulta, y afectar a diferentes tipos de células y sistemas. En este sentido, las manifestaciones clínicas pueden variar desde retraso en el desarrollo hasta una descompensación aguda con acidosis metabólica grave y muerte prematura súbita. Los EIM se pueden dividir en dos categorías clínicas con base en el sistema afectado o en su naturaleza bioquímica:

- Categoría 1, incluye trastornos que afectan solo a un sistema (por ejemplo, sistema inmune, sistema endocrino) o a un solo tipo de célula u órgano (por ejemplo, túbulo renal, eritrocitos); o cuyos síntomas son específicos del órgano afectado (por ejemplo, tendencia a hemorragias en defectos de factores de coagulación).
- Categoría 2, incluye trastornos en los que la anomalía bioquímica afecta a una vía metabólica común a numerosas células u órganos (por ejemplo, deficiencia energética en trastornos mitocondriales) o está limitada a un órgano, pero tiene consecuencias sistémicas (por ejemplo, hipamonemia en defectos del ciclo de la urea).^{3,4}

El flujo del trabajo diagnóstico actual de los EIM consiste en una evaluación clínica exhaustiva y un historial familiar integral, lo cual puede llevar a proponer posibles diagnósticos clínicos. A continuación, se lleva a cabo un análisis bioquímico que puede incluir la cuantificación de productos de almacenamiento acumulados o la determinación de actividades enzimáticas en leucocitos, fibroblastos, orina o manchas de sangre seca rehidratada de los recién nacidos.⁴

En la actualidad, se emplean técnicas basadas en espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para el cribado de metabolitos en EIM utilizando una sola

muestra, ya que esta técnica permite el análisis simultáneo de una variedad de metabolitos asociados a múltiples enfermedades. No obstante, aunque la evaluación clínica exhaustiva y las pruebas bioquímicas son clave para el diagnóstico de EIM, la confirmación diagnóstica definitiva depende de las pruebas genéticas.⁵ En los EIM, la confirmación genética es crucial, ya que permite establecer terapias específicas, incluidas las de vanguardia como la terapia génica, el reemplazo enzimático o las terapias de reducción de sustrato.⁶⁻⁸ Como ocurre en muchas otras enfermedades, cuanto más pronto se inicie el manejo específico en pacientes con EIM, mejor será el pronóstico.⁹

Cribado bioquímico neonatal

El cribado bioquímico neonatal (CBN) es una de las iniciativas de salud pública más exitosas para prevenir discapacidades crónicas. Se inició en la década de 1960 con el trabajo de Robert Guthrie y la “prueba de Guthrie”, destinada a detectar fenilcetonuria en una muestra de sangre. En la década de 1990, con la llegada de las técnicas MS/MS fue posible el cribado simultáneo de múltiples EIM mediante una única prueba.¹⁰ La constante incorporación de enfermedades a los programas de CBN ha permitido el incremento de los métodos analíticos empleados. En este sentido, a pesar del notable desarrollo de posibilidades técnicas, la mayoría de los trastornos humanos no califican para ser incluidos en el programa de CBN.¹¹

Secuenciación de ADN de nueva generación

Los métodos de diagnóstico genético han experimentado un rápido avance tecnológico en los últimos años. En particular, la secuenciación de nueva generación (NGS, *next-generation sequencing*), también conocida como secuenciación masiva paralela, es un método que permite el análisis simultáneo de millones de fragmentos de ADN; por lo tanto, es posible el análisis simultáneo de docenas de genes o, incluso, de genomas humanos completos con una sola prueba.¹² La NGS es altamente eficiente para el diagnóstico de EIM, ya que las mutaciones en más de 750 genes pueden provocar estos trastornos.¹ En la actualidad, se utilizan principalmente tres tipos de NGS para el diagnóstico genético de EIM:¹³

- Secuenciación de paneles de genes.
- Secuenciación del exoma.
- Secuenciación del genoma.

La secuenciación de paneles permite el estudio simultáneo de genes asociados a un fenotipo o diagnóstico clínico específico;¹⁴ la secuenciación del exoma examina las regiones exónicas de los aproximadamente 23 000 genes humanos conocidos codificantes de proteínas (que representan solo de 1 a 2 % del genoma completo);¹² la secuenciación del genoma analiza el genoma completo de un individuo, compuesto por alrededor de tres mil millones de pares de bases.¹⁵

En la actualidad, la secuenciación del exoma se considera la prueba de elección para el diagnóstico genético de una gran variedad de trastornos monogénicos, incluidos EIM, enfermedades cardiovasculares, mitocondriales, del neurodesarrollo y neuromusculares, entre otros.¹⁶⁻¹⁸ La secuenciación del exoma tiene tasas de diagnóstico que van de 40 a 70 %, dependiendo del tipo de trastorno monogénico de que se trate.¹⁸⁻²⁰

EIM y NGS

Los programas de salud pública de CBN proporcionan la identificación a escala poblacional de EIM raros que requieren intervención urgente. En la actualidad, se utiliza MS/MS para examinar a los recién nacidos en busca de EIM; normalmente un panel incluye entre siete y 50 enfermedades.²¹ Desde su establecimiento en 1963, el CBN se ha convertido en una prueba esencial para el reconocimiento temprano y el abordaje médico de estos trastornos genéticos.

Tanto el CBN convencional como el ampliado con MS/MS se están utilizando en todo el mundo por sus numerosas ventajas: se trata de intervenciones rápidas y sencillas, incrementan significativamente la detección de EIM, el diagnóstico temprano y el reconocimiento de riesgo de muerte; así como por su rentabilidad económica.²²⁻²⁴ No obstante, el CBN también tiene importantes limitaciones, principalmente porque cubre solo a una minoría de los EIM conocidos, así como por la falta de disponibilidad de marcadores bioquímicos confiables para numerosas enfermedades metabólicas humanas.²⁵

En la eficiencia de los programas de CBN también influyen factores logísticos como las diferencias en el tiempo de recolección de muestras tras el nacimiento y las intervenciones de transporte a los centros de referencia.²⁶ Por si esto fuera poco, circunstancias como la nutrición parenteral, las transfusiones, la prematuridad, el bajo peso al nacer y la descompensación metabólica también influyen en los resultados del CBN.²⁷

Otras limitaciones del CBN incluyen la falta de homogeneidad en el número de enfermedades cribadas, que suelen variar incluso entre regiones de un mismo país.²⁸ En este sentido, el valor predictivo positivo del CBN es bajo y los resultados pueden ser inespecíficos, con más falsos positivos; también ha mostrado poca sensibilidad, con más resultados falsos negativos.²⁹ Se debe mencionar que cuando se criban múltiples enfermedades mediante un único marcador bioquímico, la espectrometría de masas no es capaz de distinguir entre ellas ni sus subtipos, lo cual influye negativamente en el diagnóstico y tratamiento oportunos.³⁰

Como los resultados falsos positivos y falsos negativos siguen siendo comunes en el CBN, el desarrollo de técnicas de NGS de ADN ofrece nuevas oportunidades para ampliar y mejorar los procedimientos de cribado neonatal disponibles en la actualidad. La incorporación de la genómica promete extender el alcance del CBN estándar, incluida la posible integración de herramientas genómicas en el cribado primario.³¹ En los últimos años, numerosos estudios han aplicado con éxito NGS como prueba de segunda o primera línea para la identificación temprana de EIM. Por ejemplo, en un estudio de 2020,³² la secuenciación del exoma tuvo una tasa de sensibilidad general de 88 % y una especificidad de 98.4 % *versus* 99.0 y 99.8 %, respectivamente, de la MS/MS, lo cual sugiere que la secuenciación del exoma por sí sola no es lo bastante sensible ni específica para la mayoría de los EIM considerados en el CBN. No obstante, en neonatos con lecturas de MS/MS anormales, se encontraron menos resultados falsos positivos con la secuenciación del exoma como prueba secundaria, lo que facilitó la resolución oportuna de los casos, y en algunos fue posible sugerir un diagnóstico más adecuado o específico que el inicialmente obtenido.³²

En otro estudio⁵ con un panel de secuenciación genética neonatal basado en PCR múltiple y NGS, se analizaron 134 genes de 74 EIM, los cuales fueron validados en 287 muestras con mutaciones ya conocidas. Se cribaron retrospectivamente 4986 recién nacidos y se llevó a cabo la comparación con los resultados bioquímicos para valorar el rendimiento del panel. La precisión del panel fue de 99.65 % con todas las muestras, y 154 mutaciones de las 287 muestras fueron detectadas con una precisión de 100 %. En los 4986 recién nacidos se identificaron 113 con mutaciones bialélicas o hemicigotas, de los cuales 36 dieron positivo para el mismo trastorno tanto en la secuenciación genética neonatal como en el CBN convencional;

en 77, los resultados fueron positivos en la secuenciación genética neonatal y negativos en el CBN convencional. Es importante destacar que cuatro de los 77 recién nacidos fueron diagnosticados en ese momento, incluido uno con acidemia metilmalónica, otro con déficit primario de carnitina sistémica y dos con enfermedad de Wilson.⁵

En una investigación de 2024,³³ se analizó un panel genético que incluyó 601 genes de EIM relevantes en la población china. De los 200 neonatos que fueron positivos en el CBN convencional, 118 también lo fueron a NGS; 58.5 % (69/118) arrojó resultados coincidentes con la NGS. De los 3049 neonatos restantes que dieron negativo en el CBN convencional, 271 (8.9 %) fueron positivos en la NGS y nueve de ellos fueron clínicamente diagnosticados de enfermedades durante el seguimiento. El panel demostró un alto rendimiento en la población china, particularmente para la detección temprana de EIM sin marcadores bioquímicos.³³

En otro estudio multicéntrico reciente que utilizó NGS + MS/MS como prueba de cribado de primera línea en 29 601 recién nacidos, se aplicó la secuenciación de un panel de 142 genes de 128 EIM; en forma simultánea se llevó a cabo la realización de CBN bioquímico + MS/MS.³⁴ Se diagnosticaron 23 EIM mediante NGS + MS/MS. Al efectuar el análisis de las técnicas por separado, el valor predictivo positivo y la sensibilidad de MS/MS fueron de 5.29 y 91.3 %, respectivamente, *versus* 70.83 y 73.91 % para solo el NGS. Estos resultados indican que la combinación de NGS y MS/MS mejora el rendimiento del CBN, optimiza el proceso y proporciona diagnósticos precisos.³⁴

Limitaciones de la NGS y perspectivas futuras

Aunque la NGS ofrece la oportunidad de detectar trastornos genéticos mediante una única prueba, aún existen desafíos en términos de costos generales y accesibilidad a equipos complejos y apropiados. De hecho, la actual Clasificación Internacional de EIM incluye cualquier enfermedad genética primaria en la que la alteración de una vía bioquímica sea intrínseca a características bioquímicas, clínicas y fisiopatológicas específicas, independientemente de si las pruebas bioquímicas de laboratorio están disponibles.¹

A pesar de la mayor disponibilidad de NGS, particularmente por secuenciación del exoma y el genoma,

los costos de esta prueba siguen siendo uno de los factores limitantes para una aplicación más extendida. Otro desafío importante es la interpretación precisa de la patogenicidad de las variantes, debido a la gran cantidad de experiencia y tiempo que se requieren para llevar a cabo esta tarea. De hecho, aunque existen guías detalladas para la interpretación de variantes genéticas, especialmente las establecidas por el *American College of Medical Genetics and Genomics*,³⁵ a menudo no se implementan de manera consistente por los laboratorios de pruebas ni por los médicos derivadores.

La NGS tiene una utilidad clínica significativa para el diagnóstico de EIM;³¹ sin embargo, el acceso global a las pruebas genómicas y los problemas éticos son aspectos que deben considerarse. Tradicionalmente, los obstáculos para acceder a la atención médica afectan de forma más importante a las minorías raciales y étnicas, personas con discapacidades, poblaciones rurales o con ingresos bajos. De tal forma, el acceso y la utilización de servicios genéticos se ven limitados entre estos grupos, lo cual a su vez resulta en menores tasas de diagnóstico, en una atención subóptima y en peores resultados de salud.³⁶ En este sentido, un desafío adicional para la adopción del diagnóstico genómico de EIM es poder garantizar el acceso de todos los sectores sociales a las NGS.

Además, se deben tener en cuenta los aspectos éticos, incluida la explicación apropiada del consentimiento informado y el respeto por la decisión de los padres sobre cuánta información desean recibir; así como la garantía de la confidencialidad de los datos genómicos (evitar que terceros hagan un mal uso de esta información), sobre todo cuando un diagnóstico genético pudiese llevar a discriminación o estigmatización; o el manejo de la información genética que podría ser relevante para la planificación familiar de los padres del niño o la salud de este en la adultez.³⁷

Tanto las pruebas bioquímicas como el análisis mediante NGS desempeñan papeles complementarios en el diagnóstico de EIM. Incorporar la NGS al algoritmo diagnóstico de EIM puede mejorar la precisión diagnóstica (Figura 1). Cada vez más estudios en el mundo indican que la NGS es capaz de detectar a recién nacidos con enfermedades metabólicas, que de otro modo no se reconocerían clínicamente hasta el inicio de los síntomas, y que un subgrupo de estos recién nacidos se beneficiará de un manejo médico coherente como resultado del cribado genético.³⁸

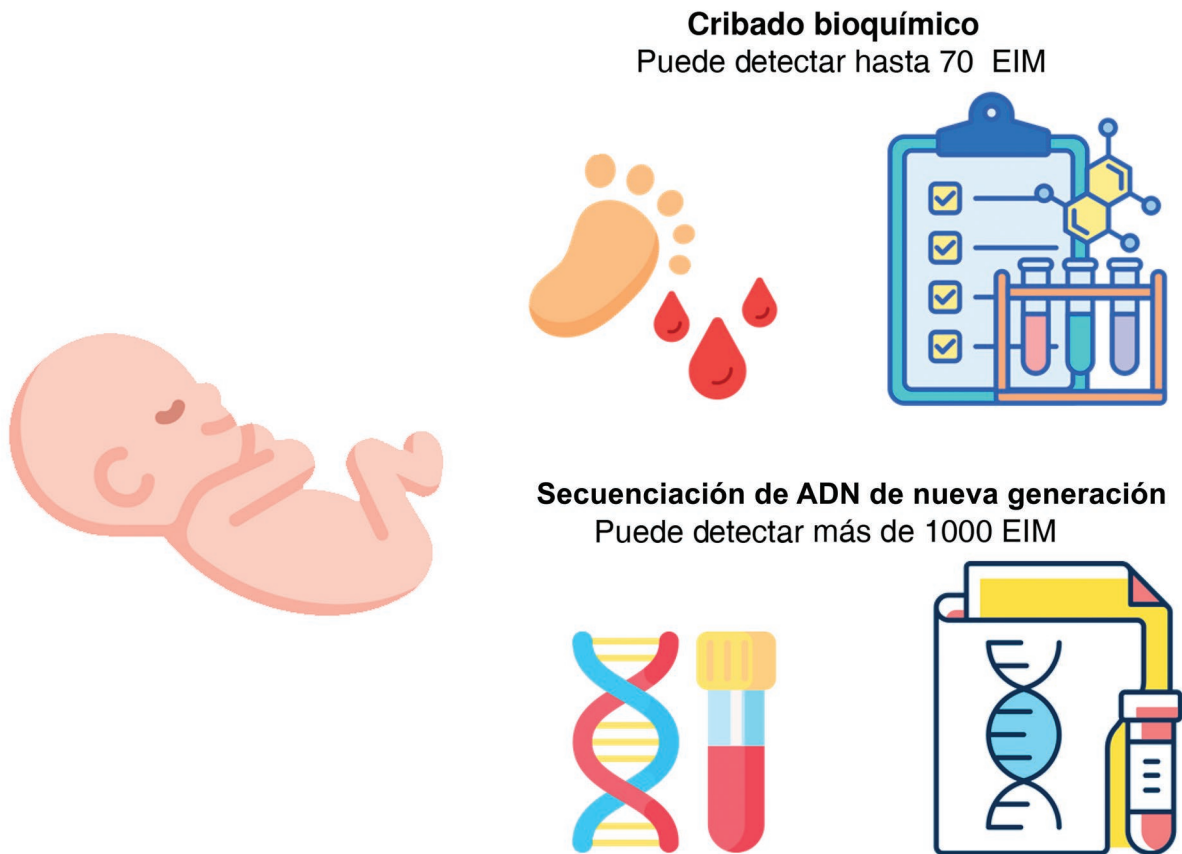


Figura 1. En la actualidad, el cribado bioquímico neonatal es capaz de detectar hasta 70 enfermedades metabólicas innatas. Comparativamente, la NGS (secuenciación de nueva generación) de ADN llega a detectar más de 1000 de estos trastornos.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos recopilados de forma rutinaria y anónima, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún

tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inher Metab Dis* 2021;44(1):164-177. DOI: 10.1002/jimd.12348
2. Waters D, Adeloje D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health*. 2018;8(2):021102. DOI: 10.7189/jogh.08.021102
3. Saudubray JM, García-Cazorla Á. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(2):179-208. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.002
4. Elmonem MA, van den Heuvel LP. Editorial: Newborn screening for inborn errors of metabolism: Is it time for a globalized perspective based on genetic screening? *Front Genet*. 2021;12:758142. DOI: 10.3389/fgene.2021.758142
5. Huang X, Wu D, Zhu L, Wang W, Yang R, Yang J, et al. Application of a next-generation sequencing (NGS) panel in newborn screening efficiently identifies inborn disorders of neonates. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):66. DOI: 10.1186/s13023-022-02231-x
6. Coughlan KA, Eybye M, Henderson N, DeAntonis CM, Frassetto A, Hanahoe E, et al. Improved therapeutic efficacy in two mouse models of methylmalonic acidemia (MMA) using a second-generation mRNA therapy. *Mol Genet Metab*. 2024;143(1-2):108560. DOI: 10.1016/j.ymgme.2024.108560
7. Toskov V, Bali P, Hershfield MS, Ehl S, Speckmann C. Successful long-term enzyme replacement therapy in a patient with delayed-onset ADA deficiency. *J Clin Immunol*. 2024;45(1):8. DOI: 10.1007/s10875-024-01794-7

8. Babcock M, Zheng J, Gail Shurr J, Li L, Wang B, Huertas P, et al. Phase 1 healthy volunteer study of AL01211, an oral, non-brain penetrant glucosylceramide synthase inhibitor, to treat Fabry disease and type 1 Gaucher disease. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2024;13(6):696-709. DOI: 10.1002/cpdd.1375
9. Gall K, Izzo E, Seppälä EH, Alakurtti K, Koskinen L, Saarinen I, et al. Next-generation sequencing in childhood-onset epilepsies: diagnostic yield and impact on neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease diagnosis. *PLoS One.* 2021;16(9):e0255933. DOI: 10.1371/journal.pone.0255933
10. Woerner AC, Gallagher RC, Vockley J, Adhikari AN. The use of whole genome and exome sequencing for newborn screening: challenges and opportunities for population health. *Front Pediatr.* 2021;9:663752. DOI: 10.3389/fped.2021.663752
11. Remec ZI, Trebusak Podkrajsek K, Repic Lampret B, Kovac J, Groselj U, Tesovnik T, et al. Next-generation sequencing in newborn screening: a review of current state. *Front Genet.* 2021;12:662254. DOI: 10.3389/fgene.2021.662254
12. van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thernes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet.* 2014;30(9):418-426. DOI: 10.1016/j.tig.2014.07.001
13. Stenton SL, Kremer LS, Kopajtich R, Ludwig C, Prokisch H. The diagnosis of inborn errors of metabolism by an integrative "multi-omics" approach: a perspective encompassing genomics, transcriptomics, and proteomics. *J Inher Metab Dis.* 2020;43(1):25-35. DOI: 10.1002/jimd.12130
14. Bean LJH, Funke B, Carlston CM, Gannon JL, Kantarci S, Krock BL, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report-a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(3):453-461. DOI: 10.1038/s41436-019-0666-z
15. Shieh JT, Penon-Portmann M, Wong KHY, Levy-Sakin M, Verghese M, Slavotnek A, et al. Application of full-genome analysis to diagnose rare monogenic disorders. *NPJ Genom Med.* 2021;6(1):77. DOI: 10.1038/s41525-021-00241-5. Erratum in: *NPJ Genom Med.* 2021;6(1):88. DOI: 10.1038/s41525-021-00251-3
16. Ramchand J, Wallis M, Macciocca I, Lynch E, Farouque O, Martyn M. Prospective evaluation of the utility of whole exome sequencing in dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013346. DOI: 10.1161/JAHA.119.013346
17. Ngo KJ, Rexach JE, Lee H, Petty LE, Perlman S, Valera JM, et al. A diagnostic ceiling for exome sequencing in cerebellar ataxia and related neurological disorders. *Hum Mutat.* 2020;41(2):487-501. DOI: 10.1002/humu.23946
18. Olimpio C, Paramonov I, Matalonga L, Laurie S, Schon K, Polavarapu K, et al. Increased diagnostic yield by reanalysis of whole exome sequencing data in mitochondrial disease. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(4):767-775. DOI: 10.3233/JND-240020
19. Ordoñez-Labastida V, Montes-Almanza L, García-Martínez F, Zenteno JC. Effectiveness of whole-exome sequencing for the identification of causal mutations in patients with suspected inherited ocular diseases. *Rev Invest Clin.* 2022;74(4):219-226. DOI: 10.24875/RIC.22000107
20. Marinakis NM, Svingou M, Veltra D, Kekou K, Sofocleous C, Tilemis FN, et al. Phenotype-driven variant filtration strategy in exome sequencing toward a high diagnostic yield and identification of 85 novel variants in 400 patients with rare Mendelian disorders. *Am J Med Genet A.* 2021;185(8):2561-2571. DOI: 10.1002/ajmg.a.62338
21. Millington DS. How mass spectrometry revolutionized newborn screening. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab.* 2024;32:1-10. DOI: 10.1016/j.jmsacl.2024.01.006
22. Ombrore D, Giocaliere E, Forni G, Malvagía S, la Marca G. Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass Spectrom Rev.* 2016;35(1):71-84. DOI: 10.1002/mas.214
23. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;16:5-10. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.05.003
24. Dunne E, O'Reilly D, Murphy CA, Howard C, Kelleher G, Suttie T, et al. Biochemical testing for inborn errors of metabolism: experience from a large tertiary neonatal center. *Eur J Pediatr.* 2022;181(10):3725-3732. DOI: 10.1007/s00431-022-04588-4
25. Siri B, Olivieri G, Angeloni A, Cairoli S, Carducci C, Cotugno G, et al. The diagnostic challenge of mild citrulline elevation at newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2022;135(4):327-332. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.02.008
26. Saxena A. Issues in newborn screening. *Genet Test.* 2003;7(2):131-134. DOI: 10.1089/109065703322146812
27. Auray-Blais C, Boutin M, Lavoie P, Maranda B. Neonatal urine screening program in the province of Quebec: technological upgrade from thin layer chromatography to tandem mass spectrometry. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(1):18. DOI: 10.3390/ijns7010018
28. Jansen ME, Metternick-Jones SC, Lister KJ. International differences in the evaluation of conditions for newborn bloodspot screening: a review of scientific literature and policy documents. *Eur J Hum Genet.* 2016;25(1):10-16. DOI: 10.1038/ejhg.2016.126
29. Tarini BA, Christakis DA, Welch HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. *Pediatrics.* 2006;118(2):448-456. DOI: 10.1542/peds.2005-2026
30. Younesi S, Yazdani B, Taheri Amin MM, Saadati P, Jamali S, Modarresi MH, et al. Incorporation of second-tier tests and secondary biomarkers to improve positive predictive value (PPV) rate in newborn metabolic screening program. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(7):e24471. DOI: 10.1002/jcla.24471
31. Pintos-Morell G, Iacone M, Casari G, Yahyaoui R, Tătaru EA, van Karnebeek CDM, et al. Analysis of genomics implementation in newborn screening for inherited metabolic disorders: an IRDiRC initiative. *Rare Dis Orphan Drugs J.* 2024;3:12. DOI: 10.20517/rdodj.2023.52
32. Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, Currier RJ, Amatuni G, Bassaganyas L, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med.* 2020;26(9):1392-1397. DOI: 10.1038/s41591-020-0966-5
33. Cao Z, He X, Wang D, Gu M, Suo F, Qiang R, et al. Targeted exome sequencing strategy (NeoEXOME) for Chinese newborns using a pilot study with 3423 neonates. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;12(1):e2357. DOI: 10.1002/mgg3.2357
34. Tang C, Li L, Chen T, Li Y, Zhu B, Zhang Y, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism by next-generation sequencing combined with tandem mass spectrometry. *Int J Neonatal Screen.* 2024;10(2):28. DOI: 10.3390/ijns10020028
35. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
36. Khoury MJ, Bowen S, Dotson WD, Drzymalla E, Green RF, Goldstein R, et al. Health equity in the implementation of genomics and precision medicine: a public health imperative. *Genet Med.* 2022;24(8):1630-1639. DOI: 10.1016/j.gim.2022.04.009
37. Spiekerkoetter U, Bick D, Scott R, Hopkins H, Kroner T, Gross ES, et al. Genomic newborn screening: are we entering a new era of screening? *J Inher Metab Dis.* 2023;46(5):778-795. DOI: 10.1002/jimd.12650
38. Ziegler A, Koval-Burt C, Kay DM, Suchy SF, Begtrup A, Langley KG, et al. Expanded newborn screening using genome sequencing for early actionable conditions. *JAMA.* 2025;333(3):232-240. DOI: 10.1001/jama.2024.19662

Genética de los fenotipos metabólicos de la obesidad

Marisol Olivares-Arévalo,^{1,2} Hugo Villamil-Ramírez,¹ Blanca López-Contreras,¹ Paola León-Mimila,¹ Teresa Villarreal-Molina^{3*} y Samuel Canizales-Quinteros^{1*}

¹Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Medicina Genómica; ²Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Laboratorio de Genómica de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México

Resumen

Aunque la obesidad es un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiometabólicas, no todos los individuos con obesidad presentan complicaciones metabólicas; a este fenotipo se le ha llamado obesidad metabólicamente saludable (Ob-MS). Distintos estudios sugieren que la distribución de la grasa corporal y su acumulación en depósitos ectópicos, más que la grasa corporal total, son factores importantes para definir la salud metabólica de los individuos con obesidad. La identificación de genes que participan en la acumulación de grasa, particularmente en la expansión del tejido adiposo subcutáneo, ha contribuido a un mejor entendimiento de los mecanismos fisiológicos relacionados con la salud metabólica. Algunas poblaciones latinoamericanas presentan mayor susceptibilidad para el desarrollo de complicaciones metabólicas. En esta revisión, se discuten las diferencias en la prevalencia de la Ob-MS entre poblaciones, incluyendo las latinoamericanas, así como algunos de los principales hallazgos genéticos respecto a los fenotipos metabólicos saludable y no saludable de la obesidad.

PALABRAS CLAVE: Complicaciones metabólicas. Genética. Obesidad.

Genetics of metabolic obesity phenotypes

Abstract

Although obesity is an important risk factor for cardiometabolic diseases, not every individual with obesity shows metabolic complications, this phenotype is called metabolically healthy obesity (MHO). Several studies suggest that the distribution of body fat and its accumulation in ectopic depots, rather than overall adiposity, are important factors in defining the metabolic health of individuals with obesity. The identification of genes involved in fat accumulation, particularly in the expansion of subcutaneous adipose tissue, has contributed to better understanding the physiological mechanisms related to metabolic health. Notably, some Latin American populations have an increased susceptibility to the development of metabolic complications. In this review, we discuss the differences in the prevalence of MHO among populations, including Latin Americans, as well as some of the main genetic findings related to healthy and unhealthy metabolic phenotypes of obesity.

KEYWORDS: Metabolic complications. Genetics. Obesity.

*Correspondencia:

Samuel Canizales-Quinteros

E-mail: cani@unam.mx

Teresa-Villarreal-Molina

E-mail: mvillareal@inmegen.gob.mx

Fecha de recepción: 25-11-2024

Fecha de aceptación: 21-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000399

Gac Med Mex. 2025;161:35-42

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para distintas alteraciones metabólicas, entre ellas las dislipidemias, la enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica, la diabetes tipo 2 (DT2), la enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer, patologías que representan las principales causas de mortalidad en el mundo, incluido México.¹⁻³ Sin embargo, no todas las personas con obesidad presentan complicaciones metabólicas, fenotipo al cual se le ha denominado obesidad metabólicamente saludable (Ob-MS).⁴ Numerosos estudios muestran que los individuos con Ob-MS tienen un riesgo menor de presentar enfermedades cardiometabólicas, comparados con sujetos con obesidad metabólicamente no saludable (Ob-MNS). No obstante, diversas cohortes con distintos periodos de seguimiento han sugerido que la Ob-MS representa un fenotipo de transición, más que un estado permanente de menor riesgo para desarrollar complicaciones cardiometabólicas.^{5,6} Sin embargo, el concepto de Ob-MS ha sido útil para la generación de conocimiento sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados con el desarrollo de complicaciones metabólicas, así como para la identificación de vías metabólicas potencialmente modificables con fines terapéuticos.⁷

Factores relacionados con el estilo de vida, como una dieta no saludable y la falta de actividad física, contribuyen a una mayor prevalencia de complicaciones metabólicas en sujetos con obesidad.^{2,8,9} Además, distintos estudios sugieren que poblaciones con componente nativo americano presentan una mayor susceptibilidad para el desarrollo de dislipidemias, hígado graso y DT2.¹⁰⁻¹² Por ello, en esta revisión se discuten las diferencias en la prevalencia de Ob-MS en distintas poblaciones, y se incluyen investigaciones sobre población mexicana y de Latinoamérica. Asimismo, se presentan hallazgos genéticos asociados a los rasgos metabólicos que definen la Ob-MS, particularmente los relacionados con la distribución de la grasa corporal y la funcionalidad del tejido adiposo, condiciones sugeridas como mecanismos biológicos relevantes en el aumento o disminución del riesgo de enfermedades metabólicas en individuos con obesidad.

Prevalencia de la obesidad metabólicamente saludable

El concepto de un fenotipo de Ob-MS fue presentado por primera vez por Ethan Sims en 2001, debido

a distintas evidencias que permitieron identificar un subconjunto de individuos con obesidad, pero con parámetros metabólicos en rangos normales.⁴ Aunque a la fecha no existe una definición única para la Ob-MS, en la mayoría de los estudios la obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². En contraste, los criterios para definir la salud metabólica suelen variar en los distintos reportes, pero el mayormente considerado es la ausencia de algunos o todos los rasgos del síndrome metabólico propuestos en la tercera versión del NCEP-ATP III.⁶ Estos rasgos incluyen niveles elevados de glucosa, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y presión arterial elevada.¹³ Además, la ausencia de resistencia a la insulina, obesidad visceral y/o esteatosis hepática se ha sugerido como una mejor definición de salud metabólica y, en consecuencia, del riesgo cardiovascular; por ello, estos criterios también han sido propuestos para definir el fenotipo de Ob-MS.^{5,13}

Dada la variabilidad de los criterios incluidos en las definiciones de la Ob-MS, no sorprende que se reporten diferencias importantes en la prevalencia de esta en distintas poblaciones. Aunado a ello, se ha sugerido que la prevalencia de Ob-MS depende también de las características de la población, siendo la Ob-MS más prevalente en mujeres que en hombres, en adultos jóvenes y en personas con obesidad menos severa (IMC < 35 kg/m²). De manera importante, el origen étnico también se ha relacionado con este fenotipo y se ha observado una menor prevalencia de este en personas de ascendencia europea (26 %) que en individuos del Sudeste Asiático (37 %), Sudamérica (71 %) y África (86 %).¹⁴ Particularmente en México, un estudio en 5541 adultos reportó que 32.9 % de los participantes presentaba sobrepeso u obesidad metabólicamente saludable.¹⁵ Sin embargo, considerando solo a los individuos con sobrepeso u obesidad, la prevalencia de Ob-MS se incrementó a 49.3 % en mexicanos, similar a 42.5 % de Ob-MS en 285 individuos argentinos con obesidad,¹⁶ pero menor a 71 % observado en 258 individuos brasileños con obesidad,¹⁷ y considerablemente mayor a 4.1 % en 28 057 adultos colombianos con sobrepeso u obesidad.¹⁸ Si bien en estos análisis se utilizaron los criterios del ATP III para definir la Ob-MS, el número de rasgos metabólicos para establecer este fenotipo fue distinto, lo que podría explicar, al menos en parte, las diferencias en las prevalencias en estas poblaciones latinoamericanas.

Transición a la obesidad metabólicamente no saludable

Diversos estudios prospectivos han reportado que hasta la mitad de los individuos con Ob-MS transitan al fenotipo no saludable, dependiendo del tiempo de seguimiento.^{19,20} En poblaciones de Latinoamérica, solo Elías-López *et al.* evaluaron esta transición: encontraron que 40.6 % de los individuos mexicanos con Ob-MS transitaron a un fenotipo metabólicamente no saludable (Ob-MNS) en tres años de seguimiento.¹⁵ De manera importante, en el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA) casi la mitad de los individuos con Ob-MS tuvo una conversión a Ob-MNS después de 10 años de seguimiento; la población de origen latino fue la que presentó un riesgo mayor de transición, comparada con individuos afroamericanos y de origen europeo.²¹ Por ello, identificar factores ambientales y genéticos asociados a la Ob-MS, particularmente en poblaciones de Latinoamérica, podría ser útil para el desarrollo de estrategias que permitan retrasar o evitar la transición a Ob-MNS.

Efecto de la dieta y actividad física en los fenotipos de obesidad

Algunos factores ambientales modificables relacionados con el estilo de vida, como la dieta y el nivel de actividad física, se han relacionado con el desarrollo de Ob-MNS.^{8,9,22} De manera importante, algunos alimentos considerados parte de la dieta tradicional mexicana, como frijoles, tortilla, amaranto, aguacate, semillas de chía y de calabaza, jitomate, calabacitas, varios tipos de chiles, nopales y quelites, se han asociado a la reducción de alteraciones metabólicas,^{23,24} por lo que podrían considerarse en el diseño de estrategias dietarias para disminuir las complicaciones metabólicas, así como para evitar o retrasar la transición de Ob-MS a Ob-MNS.

Además de una dieta saludable, la actividad y la condición física son factores asociados a una mejor salud metabólica. En un metaanálisis que incluyó a más de 43000 individuos, se observó que aquellos con Ob-MS tuvieron una mejor condición cardiorrespiratoria que los metabólicamente no saludables.²⁵ Sin embargo, un estudio más reciente no identificó diferencias en la condición cardiorrespiratoria al comparar individuos con Ob-MNS y Ob-MS.²⁶ Por otro lado, la escasa o nula realización de actividad física es una de las principales características de los

sujetos con elevado IMC. Por ello, la influencia del ejercicio en los fenotipos de obesidad también ha sido evaluada mediante protocolos de intervención. En este sentido, la actividad física favoreció la transición de 40 % de los sujetos con Ob-MNS al fenotipo metabólicamente saludable.²⁷ Estos estudios son evidencia de que un estilo de vida menos sedentario y una dieta saludable pueden modificar el estado metabólico de una persona con obesidad.

Mecanismos fisiopatológicos relacionados con Ob-MS

Los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a los fenotipos de Ob-MS u Ob-MNS no han sido completamente dilucidados. Sin embargo, en los últimos años se han propuesto algunos procesos biológicos que ayudan a su mejor entendimiento.^{6,7} Los individuos con Ob-MNS comúnmente presentan una mayor adiposidad abdominal, identificada por un índice cintura-cadera (ICC) incrementado y un contenido alto de grasa hepática. En contraste, en quienes presentan Ob-MS se observa una mayor acumulación de adiposidad en la región glúteo-femoral y una mejor sensibilidad a la insulina.^{26,28}

Distintos estudios sugieren que la distribución del tejido adiposo participa en el desarrollo de complicaciones metabólicas, aunque con diferencias claras propias del dimorfismo sexual de este fenotipo.⁶ Si bien la grasa corporal total está conformada principalmente de tejido adiposo subcutáneo (80 %), es el incremento del tejido adiposo visceral el que se ha asociado fuertemente a resistencia a la insulina y a un mayor riesgo cardiometabólico.²⁹ Además, estudios en sujetos con lipodistrofia parcial sugieren que la incapacidad para expandir la acumulación de los depósitos de grasa periférica puede incrementar el riesgo cardiometabólico.^{29,30}

La expansión del tejido adiposo puede ocurrir mediante dos procesos:

- La hiperplasia, caracterizada por el aumento en el reclutamiento de preadipocitos, que resulta en un tejido adiposo constituido por numerosos adipocitos pequeños y metabólicamente funcionales asociados a una mejor sensibilidad a la insulina y, en consecuencia, al fenotipo de Ob-MS. Además, esta expansión del tejido adiposo subcutáneo podría modificar la acumulación de grasa en otros órganos periféricos como hígado, músculo

y páncreas, lo que afecta de manera importante en las complicaciones metabólicas.^{7,31}

- La hipertrofia, en la que los adipocitos preexistentes se expanden para almacenar más energía, favoreciendo la acumulación de lípidos, una densidad vascular reducida y un flujo sanguíneo insuficiente, lo cual comúnmente genera procesos de hipoxia, apoptosis y mayores niveles circulantes de ácidos grasos libres. Lo anterior incrementa la resistencia a la insulina, un proceso clave en el desarrollo de la Ob-MNS.^{30,32}

Asimismo, se ha observado que la secreción de algunas adipocinas, particularmente adiponectina, puede estar relacionada con la Ob-MS,³³ por lo que su disminución puede ser un predictor importante de la transición a Ob-MNS.²⁶ Además, durante la expansión del tejido adiposo se pueden infiltrar células de respuesta inmunológica que producen citocinas como TNF- α e IL-6, promoviendo un estado inflamatorio crónico de bajo grado.³²

Genética de los fenotipos metabólicos de la obesidad

Aunque el uso de distintas definiciones de la Ob-MS dificulta la comparación entre los estudios que analizan la contribución genética a este fenotipo, los escrutinios de asociación a nivel de genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*) que evalúan indicadores antropométricos relacionados con la adiposidad, como el IMC, el ICC y el porcentaje de grasa corporal, así como distintos marcadores para la salud metabólica, han generado conocimientos novedosos sobre las bases genéticas relacionadas con los fenotipos metabólicos de la obesidad. De manera notable, se han reportado variantes genéticas asociadas a mayor adiposidad y mayor riesgo cardiometabólico, pero paradójicamente también se han identificado variantes asociadas a mayor adiposidad y menor riesgo de complicaciones cardiometabólicas (asociación discordante).³⁴

A continuación, se discuten hallazgos genéticos relevantes relativos a la adiposidad y los fenotipos metabólicos de la obesidad, con prioridad de los genes asociados de manera discordante a la adiposidad y a las complicaciones cardiometabólicas, los cuales pueden representar objetivos terapéuticos importantes para la medicina de precisión de las enfermedades cardiometabólicas.

Genes asociados a indicadores de adiposidad y a marcadores de salud metabólica

Uno de los primeros GWAS que evaluó la contribución de la genética a la acumulación de adiposidad (determinada mediante el porcentaje de grasa corporal) y a la salud metabólica se realizó en 76 202 individuos, principalmente de origen europeo.³⁵ Este estudio identificó asociación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en *FTO*, un gen previamente asociado al IMC en distintas poblaciones, incluidos individuos mexicanos;³⁶ así como para dos genes nuevos, *SPRY2* e *IRS1*. Los mismos alelos de *FTO* asociados a mayor adiposidad también se asociaron a mayor riesgo cardiometabólico, consistente con la bien conocida relación entre ambos fenotipos. En contraste, una variante en el gen *IRS1* asociada a una mayor adiposidad, particularmente a tejido adiposo subcutáneo, se asoció de manera discordante a niveles séricos más bajos de triglicéridos y más altos de c-HDL y adiponectina, compatible con el fenotipo de obesidad metabólicamente saludable.³⁵

Posteriormente, un metaanálisis que incluyó a 100716 participantes de 56 GWAS confirmó las asociaciones de los genes *FTO*, *SPRY2* e *IRS1* con indicadores de adiposidad.³⁷ Además, se identificaron nueve *loci* adicionales asociados al porcentaje de grasa corporal e IMC. Llama la atención que cinco de los *loci* que incluyen los genes *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *SH2B1* y *SEC16B* presentaron un efecto mayor sobre la variación del IMC que sobre el porcentaje de grasa corporal, lo cual sugiere que estos genes afectan tanto la masa grasa como la muscular, posiblemente mediante mecanismos que involucran al sistema nervioso central.

En contraste, los siete *loci* restantes (*IRS1*, *SPRY2*, *TOMM40/APOE*, *CRCT1*, *PLA2G6*, *IGB2BP1* y *GRB14/COBLL1*) presentaron un efecto mayor sobre el porcentaje de grasa corporal que sobre el IMC, lo que orienta a que estos genes afectan principalmente la adiposidad. De manera interesante, los alelos asociados a mayor adiposidad determinada por el porcentaje de grasa corporal tuvieron un efecto discordante en las complicaciones cardiometabólicas. Por ejemplo, una variante en el *locus* *GRB14/COBLL1* presentó un comportamiento similar al observado en el gen *IRS1*, asociándose a mayor adiposidad y a un perfil cardiometabólico saludable, así como a menor riesgo de DT2 y enfermedad cardiovascular. Estas asociaciones protectoras podrían estar implicadas en una

distribución favorable de la grasa corporal, ya que el mismo alelo del gen *GRB14* que incrementa el porcentaje de grasa corporal también se asoció a menor ICC, aún después de ajustar por el IMC.³⁷

Con la finalidad de identificar genes adicionales asociados de manera discordante a la adiposidad y el riesgo cardiometabólico, Ji *et al.*³⁸ realizaron un GWAS en 442278 individuos pertenecientes al Biobanco del Reino Unido (*UK Biobank*): reportaron 14 *loci* asociados a mayor porcentaje de grasa corporal y un perfil cardiometabólico favorable, este último definido por la asociación a niveles mayores de porcentaje de grasa corporal, c-HDL y adiponectina, así como a niveles circulantes menores de triglicéridos, alanina aminotransferasa e insulina. De manera consistente con los reportes previos, se confirmó la asociación de los *loci* que contienen los genes *IRS1* y *GRB14*.³⁸

Aunque la identificación de variantes genéticas en distintos *loci* asociados al fenotipo de Ob-MS no permite establecer cuál es el gen causal, algunos de los genes cercanos podrían ser fuertes candidatos funcionales. Para obtener información de los posibles mecanismos biológicos mediante los cuales algunos genes asociados a mayor adiposidad participan de manera discordante con la salud metabólica, Huang *et al.*³⁹ realizaron diversos análisis funcionales *in silico* e *in vitro* para 62 *loci* asociados a Ob-MS (incluidos 12 de los 14 mencionados).³⁸ Encontraron que todos estos *loci* están enriquecidos con genes expresados en el tejido adiposo y con variantes con capacidad de regular su expresión, lo que afecta la diferenciación de los adipocitos. Los genes priorizados en cada *locus* mediante análisis funcionales apoyan una participación clave de la distribución de la grasa (*IRS1*, *PPARG* y *FAM13A*) y la funcionalidad de los adipocitos (*FAM13A*, *DNAH10*, *VEGFB*, *ALDH2*, *CCDC92*, *ESR1*, *MTOR* y *PIK3R1*), como mecanismos importantes para explicar la discordancia entre la adiposidad y sus comorbilidades cardiometabólicas. Además, los autores sugieren otros mecanismos biológicos implicados en este fenotipo discordante, incluidos la señalización de la insulina, el gasto energético, la oxidación de ácidos grasos, el pardeamiento del tejido adiposo y la inflamación.³⁹

Estudios genéticos en poblaciones latinoamericanas

Aun cuando existen diferencias étnicas sustanciales en el riesgo de desarrollar complicaciones

cardiometabólicas en sujetos con obesidad y que algunas poblaciones de Latinoamérica presentan una alta susceptibilidad para el desarrollo de dislipidemias, hígado graso y DT2,¹⁰⁻¹² la mayoría de los GWAS se han realizado en poblaciones de origen europeo.^{35,37-40} Además, los pocos estudios en población latinoamericana evalúan principalmente variantes de genes candidatos previamente identificadas en otras poblaciones. Así, un estudio en población latina de Estados Unidos, que incluyó a mexicoamericanos, confirmó la asociación de variantes del gen *IRS1* con una mayor adiposidad y con un perfil metabólico favorable. Además, el efecto del gen *IRS1* sobre la adiposidad fue significativamente mayor en las mujeres latinas que en las de origen europeo.⁴¹ De igual manera, un mismo alelo del gen *TCF7L2* presentó asociación discordante con la adiposidad y el riesgo de DT2 en latinos.⁴² Aunado a ello, el estudio de 12 genes candidatos en población infantil mexicana identificó asociación del gen *GRB14* con un menor ICC y con menores niveles circulantes de glucosa.⁴³

De manera notable, un estudio reciente en el cual se analizaron 618375 exomas, incluidos 160 058 del Estudio Prospectivo de la Ciudad de México (MCPS, Mexico City Prospective Study), identificó variantes poco frecuentes y probablemente funcionales en 16 genes asociados a la distribución de la grasa corporal definida mediante el ICC, los cuales tienen una expresión elevada en tejido adiposo. Además, dos de los genes identificados (*PPARG* y *PLIN1*) presentaron mutaciones que pueden ser causa de formas mendelianas de lipodistrofia parcial familiar. De particular interés para este estudio fueron las variantes heterocigotas de pérdida de función del gen *INHBE*, las cuales se asociaron a una distribución favorable de la grasa corporal y un riesgo menor de presentar hígado graso, dislipidemias y DT2.⁴⁴ El gen *INHBE* codifica la inhibina β E, hepatocina que participa en la homeostasis energética, cuya sobreexpresión hepática mejora la sensibilidad a la insulina en modelos murinos.⁴⁵ Aunado a ello, variantes comunes en el gen de otra hepatocina (*INHBC*) también se han asociado a la adiposidad y complicaciones metabólicas,³⁹ lo cual sugiere una participación importante del eje tejido hepático-adiposo en la salud metabólica en presencia de obesidad.

Una primera etapa para identificar variantes con asociación discordante entre la adiposidad y distintos marcadores de la salud metabólica la constituyen los GWAS con indicadores de adiposidad. En este sentido, el MCPS^{44,46} y un metaanálisis de distintos GWAS

Tabla 1. Genes asociados a ICC o IMC en individuos latinoamericanos que además presentan una relación discordante entre indicadores de adiposidad y marcadores de salud metabólica identificados en población europea

Gen	SNP	Indicador de adiposidad	Marcadores y/o enfermedades cardiometabólicas	Referencia
Genes asociados a ICC				
<i>LYPLAL1</i>	rs11118306	PGC	ICC, insulina	38
	rs2820446	PGC	ICC, c-HDL, triglicéridos, insulina, DT2	39
	rs1538748	IMC	DT2	40
<i>GRB14-COBL1</i>	rs6738627	PGC	c-HDL, triglicéridos, DT2	37
	rs13389219	PGC	ICC, triglicéridos, insulina	38
	rs1128249	PGC, IMC	ICC, c-HDL, c-LDL, triglicéridos, insulina, DT2	39
	rs12692738	IMC	DT2	40
<i>ADAMTS9-AS2</i>	rs4616635	IMC	ICC, c-LDL, DT2	39,40
	rs2371767	IMC	DT2	
<i>PPARG</i>	rs1801282	PGC	Insulina	38
	rs2881654	PGC, IMC	ICC, triglicéridos, insulina, DT2	39
	rs7649970	IMC	DT2	40
<i>ADCY5</i>	rs11708067	PGC, BMI	c-HDL, glucosa, DT2	39
<i>FAM13A</i>	rs2276936	PGC	ICC, insulina	38
	rs3822072	PGC	ICC, c-HDL, triglicéridos, insulina	39
<i>VEGFA</i>	rs998584	PGC	ICC	38
	rs998584	PGC, IMC	ICC, c-HDL, triglicéridos, EAC	39
	rs998584	IMC	DT2	40
<i>SSPN-ITPR2</i>	rs718314	PGC	ICC, c-HDL, triglicéridos, PAS,	39
<i>HOXC4-HOXC6</i>	rs754133	ICC	PAS	39
PEPD	rs7258937	PGC	Insulina	38
	rs731839	PGC	c-HDL, triglicéridos, insulina, ECV, DT2	39
<i>EYA2</i>	rs1211644	PGC	c-HDL, triglicéridos	39
Genes asociados a IMC				
<i>ETV5</i>	rs4234589	IMC	c-HDL, triglicéridos	39
<i>ADCY5</i>	rs11708067	PGC, IMC	c-HDL, glucosa, DT2	39
<i>SLC39A8</i>	rs13107325	IMC	c-HDL, triglicéridos, PAS	39
<i>PCSK1</i>	rs7713317	IMC	Glucosa	39
<i>JAZF1</i>	rs864745	IMC	DT2	39
	rs849135	IMC	DT2	40
<i>KLF14</i>	rs972283	PGC	c-HDL, insulina	38
	rs4731702	PGC, IMC	c-HDL, triglicéridos, insulina, PAS, DT2	39
	rs972283	IMC	DT2	40
<i>PPP1R3B-TNKS</i>	rs17149279	PGC, IMC	c-HDL, c-LDL, triglicéridos, PAS	39
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	PGC, IMC	Insulina, glucosa, PAS, ECV, DT2	39
	rs7903146	IMC	DT2	40
<i>NT5C2</i>	rs10883832	IMC	PAS, ECV	39
<i>PDE3A</i>	rs7134375	IMC	c-HDL, triglicéridos	39
<i>ADCY9</i>	rs879620	IMC	Glucosa	39

c-HDL: colesterol-lipoproteínas de alta densidad; DT2: diabetes tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ICC: índice cintura-cadera; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PGC: porcentaje de grasa corporal.

que incluyó a 59 771 individuos latinoamericanos del Consorcio para el Estudio de Antropometría en Latinos/Hispanos,⁴⁷ identificaron más de 50 genes asociados al ICC y más de 100 con el IMC, incluidos genes nuevos como *PAX3* (IMC) y *TAOK3* (ICC), cuya asociación aún requiere ser validada.⁴⁷ Si bien en estos análisis no se evaluó la relación discordante con marcadores de salud metabólica, 22 de los genes asociados a ICC e IMC en poblaciones latinoamericanas han sido previamente relacionados con mayor adiposidad, evaluada mediante porcentaje de grasa corporal e IMC y diversos marcadores de salud cardiometabólica, incluyendo enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en poblaciones de origen europeo (Tabla 1).³⁷⁻⁴⁰ Entre los genes asociados al ICC se encuentran *PPARG*, *FAM13A* y *GRB14/COBLL1*, para los cuales se ha sugerido una participación importante en la distribución de la grasa corporal y en la funcionalidad de los adipocitos.³⁹ Sin duda, todavía se requieren estudios de cohortes a gran escala en poblaciones latinoamericanas que permitan validar si los genes presentados en la Tabla 1 u otros son relevantes para el fenotipo de Ob-MS en latinoamericanos. Investigaciones en poblaciones subrepresentadas en los esfuerzos internacionales, como las latinoamericanas, permitirán generar conocimientos novedosos sobre las bases genéticas de la distribución de la grasa corporal y su relación con las enfermedades cardiometabólicas, lo que podría traducirse en nuevos enfoques terapéuticos para reducir las complicaciones metabólicas en estas poblaciones.

Conclusiones

Debido a que un número elevado de individuos con Ob-MS puede desarrollar complicaciones metabólicas con el transcurso del tiempo, es un objetivo vigente identificar los factores ambientales y genéticos asociados a la estabilidad de este fenotipo. Distintos estudios sugieren que la distribución de la grasa corporal y su acumulación en depósitos ectópicos, independientemente del IMC, son factores importantes para definir la salud metabólica de los individuos con obesidad. De manera notable, los hallazgos genéticos apoyan esta hipótesis. La identificación de genes que participan en la distribución de la grasa corporal, en el funcionamiento de los adipocitos y en la disminución de la grasa hepática ha contribuido a un mejor entendimiento de los mecanismos fisiológicos relacionados con la salud metabólica. La aplicación del concepto de Ob-MS, si bien

controversial, y la generación de perfiles genómicos en estudios prospectivos podrían ser de utilidad para identificar subgrupos de individuos con obesidad que presentan mayor riesgo de transitar a las complicaciones metabólicas, así como para plantear estrategias que puedan ser útiles en orientar las intervenciones en el estilo de vida para los distintos fenotipos metabólicos de la obesidad.

Financiamiento

El trabajo contó con apoyo del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (FOSSIS CONAHCYT, Proyecto 289699). La primera autora recibió una beca del CONAHCYT para la realización del Doctorado en Ciencias Bioquímicas en la Universidad Nacional Autónoma de México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucró datos personales de pacientes ni requirió aprobación ética. No se aplicaron las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Zhou XD, Chen QF, Yang W, Zuluaga M, Targher G, Byrne CD, et al. Burden of disease attributable to high body mass index: an analysis of data from the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024;76:102848. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102848.
2. Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):746-747. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30269-2.
3. Ferreira SRG, Macotella Y, Velloso LA, Mori MA. Determinants of obesity in Latin America. *Nat Metab*. 2024;6(3):409-432. DOI: 10.1038/s42255-024-00977-1.
4. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50(12):1499-1504. DOI: 10.1053/meta.2001.27213.
5. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):956-966. DOI: 10.1177/2047487315623884.
6. Schulze MB, Stefan N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(11):633-646. DOI: 10.1038/s41574-024-01008-5.

7. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI: 10.1210/edrv/bnaa004
8. Gallardo-Alfaro L, Bibiloni MDM, Mascaró CM, Montemayor S, Ruiz-Canela M, Salas-Salvado J, et al. Leisure-time physical activity, sedentary behaviour and diet quality are associated with metabolic syndrome severity: The PREDIMED-Plus Study. *Nutrients.* 2020;12(4):1013. DOI: 10.3390/nu12041013.
9. Kim MS, Shim I, Fahed AC, Do R, Park WY, Natarajan P, et al. Association of genetic risk, lifestyle, and their interaction with obesity and obesity-related morbidities. *Cell Metab.* 2024;36(7):1494-1503. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.06.004.
10. Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):339. DOI: 10.1186/s12889-020-8378-5.
11. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
12. Spanakis EK, Golden SH. Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):814-23. doi:10.1007/s11892-013-0421-9.
13. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3978-3989. DOI: 10.1172/JCI129186.
14. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8838. DOI: 10.1097/MD.00000000000008838.
15. Elías-López D, Vargas-Vázquez A, Mehta R, Cruz Bautista I, Del Razo Olvera F, Gómez-Velasco D, et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):85. DOI: 10.1186/s12902-021-00754-1.
16. Iglesias Molli AE, Penas Steinhardt A, López AP, González CD, Vilarinho J, Frechtel GD, et al. Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2017;12(12):e0190528. DOI: 10.1371/journal.pone.0190528.
17. Pimentel A de C, Scorsatto M, de Oliveira GM, Rosa G, Luiz RR. Characterization of metabolically healthy obese Brazilians and cardiovascular risk prediction. *Nutrition.* 2015;31(6):827-833. DOI: 10.1016/j.nut.2014.12.024.
18. López-Herrera JA, Castillo AN, Ordoñez-Betancourth JE, Martínez Quiroz WJ, Higuera-Gutiérrez LF, Suárez-Ortega MF. Metabolically unhealthy normal weight: prevalence and associated factors in an adult population from Northwest Colombia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:1337-1357. DOI: 10.2147/DMSO.S449213.
19. Abiri B, Koohi F, Ebadinejad A, Valizadeh M, Hosseinpanah F. Transition from metabolically healthy to unhealthy overweight/obesity and risk of cardiovascular disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(9):2041-2051. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.06.010.
20. Ler P, Ojalehto E, Zhan Y, Finkel D, Dahl Aslan AK, Karlsson IK. Conversions between metabolically unhealthy and healthy obesity from mid-life to late-life. *Int J Obes (Lond).* 2024;48(3):433-436. DOI: 10.1038/s41366-023-01425-y.
21. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857-1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
22. Su L, Pan Y, Chen H. The harm of metabolically healthy obese and the effect of exercise on their health promotion. *Front Physiol.* 2022;13:924649. DOI: 10.3389/fphys.2022.924649.
23. Guevara-Cruz M, Flores-López AG, Aguilar-López M, Sánchez-Tapia M, Medina-Vera I, Díaz D, et al. Improvement of lipoprotein profile and metabolic endotoxemia by a lifestyle intervention that modifies the gut microbiota in subjects with metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e012401. DOI: 10.1161/JAHA.119.012401.
24. Ojeda-Granados C, Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Sepúlveda-Villegas M, Roman S. A Regionalized genome-based Mexican diet improves anthropometric and metabolic parameters in subjects at risk for obesity-related chronic diseases. *Nutrients.* 2020;12(3):645. DOI: 10.3390/nu12030645.
25. Ortega FB, Cadenas-Sánchez C, Migueles JH, Labayen I, Ruiz JR, Sui X, et al. Role of physical activity and fitness in the characterization and prognosis of the metabolically healthy obesity phenotype: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):190-205. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.008.
26. Petersen MC, Smith GI, Palacios HH, Farabi SS, Yoshino M, Yoshino J, et al. Cardiometabolic characteristics of people with metabolically healthy and unhealthy obesity. *Cell Metab.* 2024;36(4):745-761.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.03.002.
27. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL, Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:369-380. DOI: 10.2147/DMSO.S67441.
28. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab.* 2017;26(2):292-300. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.07.008.
29. Frank AP, de Souza Santos R, Palmer BF, Clegg DJ. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. *J Lipid Res.* 2019;60(10):1710-1719. DOI: 10.1194/jlr.R086975.
30. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose tissue and metabolic health. *Diabetes Metab J.* 2023;47(5):595-611. DOI: 10.4093/dmj.2023.0011.
31. White U. Adipose tissue expansion in obesity, health, and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1188844. DOI: 10.3389/fcell.2023.1188844.
32. Hagberg CE, Spalding KL. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(4):270-289. DOI: 10.1038/s41580-024-00712-4.
33. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gómez DG, García-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4075-9. DOI: 10.1210/jc.2007-2724.
34. Huang LO, Loos RJF, Kilpeläinen TO. Evidence of genetic predisposition for metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight. *Physiol Genomics.* 2018;50(3):169-178. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00044.2017.
35. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, Finucane FM, Ried JS, Langenberg C, et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet.* 2011;43(8):753-60. DOI: 10.1038/ng.866.
36. Villalobos-Comparán M, Flores-Dorantes MT, Villarreal-Molina MT, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(10):2296-301. DOI: 10.1038/oby.2008.367.
37. Lu Y, Day FR, Gustafsson S, Buchkovich ML, Na J, Bataille V, et al. New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk. *Nat Commun.* 2016;7:10495. DOI: 10.1038/ncomms10495.
38. Ji Y, Yiorkas AM, Frau F, Mook-Kanamori D, Staiger H, Thomas EL, et al. Genome-wide and abdominal MRI data provide evidence that a genetically determined favorable adiposity phenotype is characterized by lower ectopic liver fat and lower risk of type 2 diabetes, heart disease, and hypertension. *Diabetes.* 2019;68(1):207-219. DOI: 10.2337/db18-0708.
39. Huang LO, Rauch A, Mazzaferro E, Preuss M, Carobbio S, Bayrak CS, et al. Genome-wide discovery of genetic loci that uncouple excess adiposity from its comorbidities. *Nat Metab.* 2021;3(2):228-243. DOI: 10.1038/s42255-021-00346-2.
40. Coral DE, Fernández-Tajes J, Tsereteli N, Pomares-Millán H, Fitipaldi H, et al. A phenome-wide comparative analysis of genetic discordance between obesity and type 2 diabetes. *Nat Metab.* 2023;5(2):237-247. DOI: 10.1038/s42255-022-00731-5.
41. Qi Q, Gogarten SM, Emery LS, Louie T, Stilp A, Cai J, et al. Genetic variation near IRS1 is associated with adiposity and a favorable metabolic profile in U.S. Hispanics/Latinos. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(11):2407-2413. DOI: 10.1002/oby.21624.
42. Fernández-Rhodes L, Howard AG, Graff M, Isasi CR, Highland HM, Young KL, et al. Complex patterns of direct and indirect association between the transcription factor-7 like 2 gene, body mass index and type 2 diabetes diagnosis in adulthood in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *BMC Obes.* 2018;5:26. DOI: 10.1186/s40608-018-0200-x.
43. Turcotte M, Abadi A, Peralta-Romero J, Suárez F, Reddon H, Gómez-Zamudio J, et al. Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(1):13-22. DOI: 10.1038/s41366-018-0055-8.
44. Akbari P, Sosina OA, Bovijn J, Landheer K, Nielsen JB, Kim M, et al. Multiancestry exome sequencing reveals INHBE mutations associated with favorable fat distribution and protection from diabetes. *Nat Commun.* 2022;13(1):4844. DOI: 10.1038/s41467-022-32398-7.
45. Hashimoto O, Funaba M, Sekiyama K, DOI S, Shindo D, Satoh R, et al. Activin E controls energy homeostasis in both brown and white adipose tissues as a hepatokine. *Cell Rep.* 2018;25(5):1193-1203. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.10.008.
46. Akbari P, Gilani A, Sosina O, Kosmicki JA, Khirmian L, Fang YY, et al. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science.* 2021;373(6550):eabf8683. DOI: 10.1126/science.abbf8683.
47. Fernández-Rhodes L, Graff M, Buchanan VL, Justice AE, Highland HM, Guo X, Zhu W, et al. Ancestral diversity improves discovery and fine-mapping of genetic loci for anthropometric traits-The Hispanic/Latino Anthropometry Consortium. 2022;4(1):100149. DOI: 10.1016/j.xhgg.2022.100149.

La compleja relación entre la ancestría amerindia y la obesidad en la población mexicana

Paulina Baca,¹ Elizabeth Barrera,¹ Pablo A. Kuri,² Jason Torres,³ Carlos González-Carballo,¹ Alberto Zarza,¹ Fernando Rivas,¹ Georgina Del Vecchio,¹ Oscar Pérez-Flores,¹ Carlos A. Pantoja,¹ Jonathan Emberson,² Jesús Alegre-Díaz,¹ Roberto Tapia-Conyer⁴ y Jaime Berumen^{1*}

¹Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ²Proyecto OriGen, Instituto Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México; ³Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, Reino Unido; ⁴División de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

La alta prevalencia de obesidad en las poblaciones mexicoamericanas en Estados Unidos ha sugerido que la composición genética diferente de la población mexicana podría estar relacionada con la alta prevalencia de obesidad en México. Recientemente, se exploró el genoma de 140 000 individuos en la cohorte Estudio Prospectivo de la Ciudad de México (MCPS, Mexico City Prospective Study) y se encontró que el promedio de ancestría amerindia (AMR) fue de 66.2 %, seguida de las ancestrías europea (29.2 %), africana (3.7 %) y asiática (0.8 %). Sin embargo, las proporciones de ancestría varían según la región geográfica del país, observándose un gradiente creciente de AMR de norte a sur. A pesar de la importancia de esta relación, existen pocos estudios que han analizado la relación entre obesidad y AMR; además, los resultados son controversiales. La relación entre AMR y obesidad central ha sido más consistente, especialmente en mujeres. Se han encontrado pocas variantes genéticas asociadas a la obesidad en México, debido principalmente al reducido número de individuos estudiados. Análisis futuros de la cohorte MCPS seguramente permitirán esclarecer con precisión la relación entre AMR y obesidad, e identificar variaciones genéticas y genes específicos del genoma amerindio asociados a la obesidad y a otras enfermedades metabólicas.

PALABRAS CLAVE: Amerindio. Ancestría. Hispanos. Indígena. Obesidad.

Complex relationship between Amerindian ancestry and obesity in the Mexican population

Abstract

The high prevalence of obesity in Mexican-American populations in the United States has suggested that the different genetic composition of the Mexican population may be related to the high prevalence of obesity in Mexico. Recently, the genome of 140,000 individuals in the Mexico City Prospective Study (MCPS) cohort was explored, and it was found that the average Amerindian ancestry (AMR) was 66.2%, followed by European (29.2%), African (3.7%), and Asian (0.8%) ancestries. However, the proportions of ancestry vary by geographic region of the country, with an increasing gradient of AMR from north to south. Despite the importance of this relationship, there are few studies that have analyzed the relationship between obesity and AMR, and the results are controversial. The relationship between AMR and central obesity has been more consistent, especially in women. Few genetic variants associated with obesity have been found in Mexico, due to the small number of individuals

*Correspondencia:

Jaime Berumen

E-mail: jaimeberumen47@gmail.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-12-2024

Fecha de aceptación: 09-01-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000439

Gac Med Mex. 2025;161:43-50

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

analyzed. Future analysis of the MCPS cohort will likely clarify the relationship between AMR and obesity, and identify genetic variations and genes associated with obesity and other metabolic diseases, specific to the Amerindian genome.

KEYWORDS: Amerindian. Ancestry. Hispanic. Indigenous. Obesity.

Introducción

La prevalencia de la obesidad ha alcanzado proporciones pandémicas y ningún país ha logrado revertirla o detenerla. Según los registros históricos, el índice de masa corporal (IMC) se ha incrementado progresivamente en los últimos 300 años.¹ En adultos, la prevalencia mundial de la obesidad se ha triplicado en las mujeres (de 6.6 a 18.5 %) y cuadruplicado en los hombres (de 3 a 14 %) entre 1975 y 2022.² En paralelo, se ha incrementado la prevalencia de múltiples enfermedades, como las cardiovasculares, la diabetes tipo 2 (DT2) y distintos tipos de cáncer, entre otras, lo que sugiere que el sobrepeso y la obesidad pudieran ser los principales factores de riesgo. Aunque es un problema común en todos los países (Figura 1), la prevalencia de la obesidad es heterogénea entre y dentro de ellos, lo que sugiere la presencia de poblaciones con mayor vulnerabilidad a desarrollarla. México ocupa el primer lugar en prevalencia conjunta de obesidad y sobrepeso dentro de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)³ (Figura 1). Diversos estudios indican que la población mexicana podría ser una de las más susceptibles a la obesidad, por lo cual se ha planteado que la genética podría contribuir a esa alta prevalencia.⁴⁻⁷

La población mexicana presenta una mezcla genética importante de diferentes componentes ancestrales que se fueron combinando durante el transcurso del tiempo. Lo anterior se debió principalmente al poblamiento de América por poblaciones procedentes de Asia y posteriormente por la llegada de población europea, principalmente española, que vino a México durante la conquista y colonización. A pesar del gran mestizaje durante la época colonial, el componente amerindio sigue siendo el más representativo.⁸ En un análisis reciente de la cohorte del Estudio Prospectivo de la Ciudad de México (MCPS, *Mexico City Prospective Study*), en el que se explora el genoma a partir de un chip con 650 000 marcadores y todo el exoma en 140 000 individuos,⁹ se encontró que el promedio de ancestría amerindia (AMR) fue de 66.2 %, europea de 29.2 %, africana de 3.7 % y asiática de 0.8 %, aproximadamente (Figura 2). Sin embargo, las proporciones de ancestría varían según la región geográfica

del país, observándose un gradiente creciente de AMR de norte a sur.¹⁰

Aunque la población mexicana es mayormente mestiza, aún existen ciertas regiones donde las poblaciones indígenas conservan su identidad étnica y genética. En 2020, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía estimó que 23.2 millones de personas mayores de tres años se identificaban como indígenas, lo que equivale a 19 % de la población.¹¹ Esto sitúa a México como el país que alberga a una de las poblaciones con más mezcla genética y con la población indígena más numerosa del mundo. A pesar de ello, son escasas las investigaciones que analizan la importancia de esta característica poblacional. Varios estudios postulan que el componente amerindio podría subyacer en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Prevalencia de la obesidad en indígenas y mestizos

Anteriormente, se consideraba que la población indígena de México estaba protegida contra el desarrollo de enfermedades metabólicas.^{12,13} Sin embargo, esta noción comenzó a cambiar a inicios del siglo XXI y actualmente existen diversos estudios que debaten esta hipótesis.^{14,15} Un análisis de datos de la Encuesta Nacional sobre Niveles de Vida de los Hogares de 2002 reveló que las poblaciones indígenas en México tenían una menor prevalencia de la obesidad que los adultos no indígenas (21 % *versus* 28 %, $p < 0.008$, respectivamente). Además, se encontró que la población indígena tenía una menor probabilidad de presentar obesidad que los adultos no indígenas y que mayores porcentajes de individuos indígenas en una comunidad conferían protección contra la obesidad; sin embargo, esta protección no era explicada por el menor nivel socioeconómico de las poblaciones indígenas.¹² De manera similar, en un estudio más reciente basado en la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2018-2019 se encontró que la prevalencia de obesidad era significativamente menor en las poblaciones indígenas *versus* las no indígenas (11.2 *versus* 23.7 %).¹⁶ La prevalencia de obesidad global fue de 36.9 % en la última encuesta ENSANUT de 2022, en la cual se

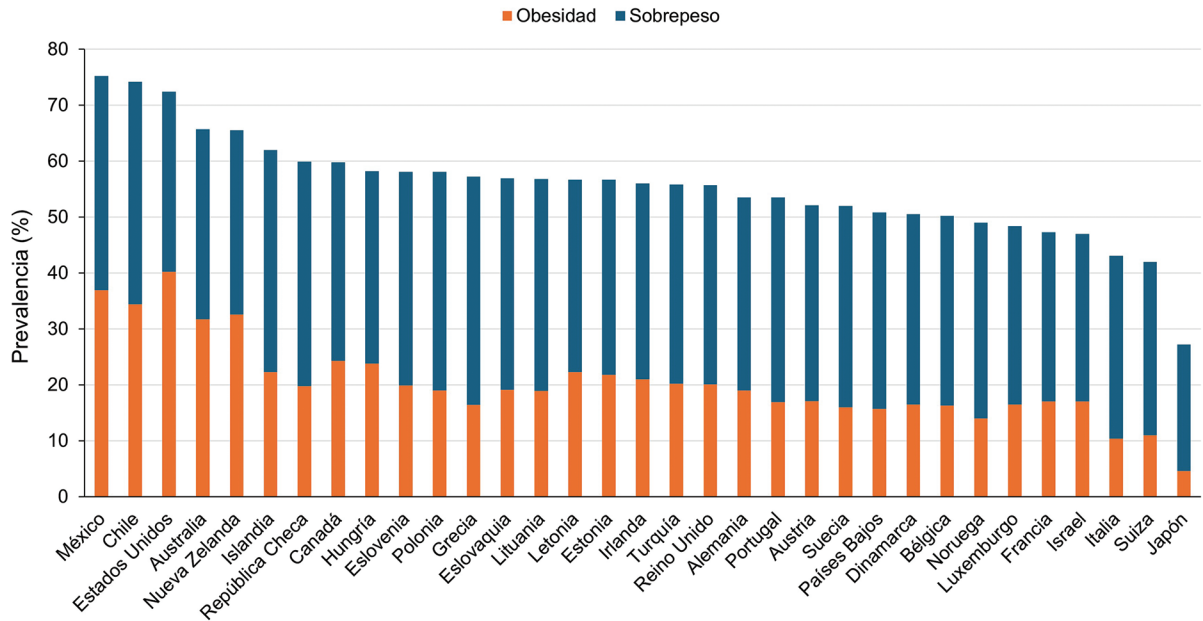


Figura 1. Prevalencia de la obesidad y sobrepeso en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). Los datos de prevalencia se tomaron de la página de la World Obesity Federation en diciembre de 2024 (<https://data.worldobesity.org/tables/prevalence-of-adult-overweight-obesity-2/>) y solo se graficaron los países pertenecientes a la OCDE. Los registros de los países incluidos son nacionales y varían de 2017 a 2023. Los datos de México y Estados Unidos son de 2022 y 2021-2023, respectivamente.

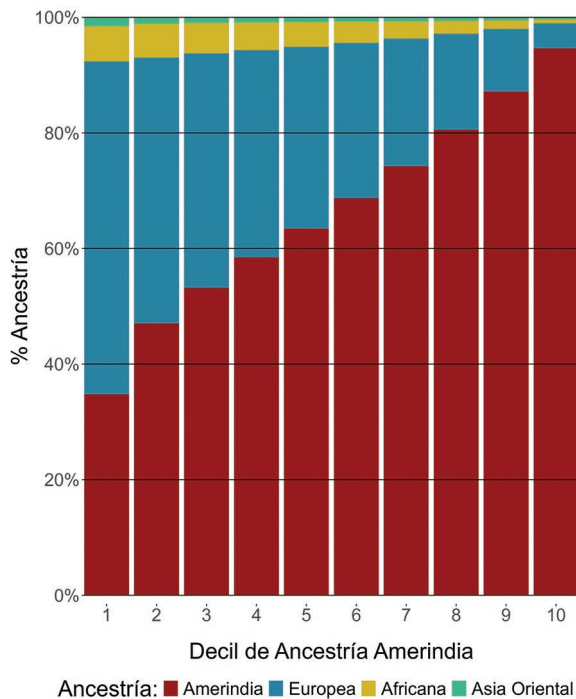


Figura 2. Composición de la ancestría genética en población de la Ciudad de México. Se muestra la composición de la ancestría genética en 138511 individuos del Estudio Prospectivo de la Ciudad de México agrupados por deciles (13851 individuos en cada decil) ascendentes en relación con la ancestría amerindia. La figura es una reconstrucción a partir de los datos publicados en la revista Nature el 26 de octubre de 2023 (referencia 9).

incluye población indígena y mestiza en conjunto; todavía no se ha publicado un análisis por separado.¹⁷

Por otro lado, diversos estudios sugieren que la población indígena o nativa americana, como se le denomina en Estados Unidos, tiene mayor vulnerabilidad a la obesidad.^{14,15} Las primeras hipótesis surgieron de investigaciones en Estados Unidos, donde se examinaron los niveles de obesidad entre los diferentes grupos étnicos que habitan en ese país, incluida la población hispanolatina, la cual ha sido señalada como una de las más afectadas por la obesidad. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Hispanos 1982-1984 (HHANES) y la del Condado Starr de Texas (*Diabetes Alert Study in Starr County, Texas*) fueron de las primeras investigaciones de obesidad en hispanoamericanos; reportaron que la prevalencia de obesidad en la población hispanoamericana era mayor que en la población caucásica en Estados Unidos, y que entre la población hispanoamericana era mayor en los individuos mexicanoamericanos que en los cubanos y puertorriqueños.¹⁸ Estas diferencias entre las otras poblaciones de origen latino y la mexicanoamericana con las no latinas o blancas se han mantenido durante el tiempo: para 2020 se reportó una prevalencia de obesidad de 44.8, 50.4 y 42.2 %, respectivamente.¹⁹ Actualmente, la población latina ocupa el segundo lugar de obesidad

en Estados Unidos (45.6 %), por encima de la población no hispana blanca (41.4 %) y la no hispana asiática (16.1 %), solo superada por la no hispana negra (49.9 %).²⁰ Esto sugiere que en la población latina de Estados Unidos, la AMR es el factor que pudiera estar detrás de una mayor susceptibilidad a la obesidad.

Es importante mencionar que la mayoría de los datos anteriores provienen de estratificaciones que valoran diferentes cuestiones culturales o de cómo se autodenomina cada individuo respecto a los diferentes grupos étnicos, lo cual puede generar errores importantes en la clasificación de los individuos en un tipo u otro de población debido a la heterogeneidad en las proporciones de ancestría en grupos hispanos, latinos o mexicoamericanos, donde el componente amerindio puede ir de 0 a 90 %. Sin embargo, esta limitación ha sido resuelta por estudios más recientes, en los cuales, por medio de marcadores genéticos, se exploran los componentes de ancestría global de cada individuo para apoyar en la estratificación de la población (Tabla 1).

La obesidad y la ancestría amerindia

Los estudios que han investigado la relación entre la obesidad y el componente genético amerindio son escasos y muestran disparidades, lo que los hace insuficientes para esclarecer esta compleja interacción; además, se han realizado mayormente en poblaciones residentes de Estados Unidos. Ejemplo de ello, en un análisis de 1506 mexicoamericanos del Condado Starr de Texas se encontró una correlación negativa entre la AMR y el IMC ($\beta = -0.22 \pm 0.64$, $p = 0.011$).²¹ De manera similar, Hu *et al.* mostraron que la AMR está asociada a un menor IMC.²² En contraste, otros estudios encontraron resultados opuestos. Por ejemplo, uno que estimó la ancestría de 170 hispanos y nativoamericanos en Nuevo México²³ y otro que analizó a 846 nativoamericanos residentes de ocho reservas indígenas²⁴ encontraron una correlación positiva entre la proporción de AMR y el IMC ($p = 0.008$ y $p = 1.46 \times 10^{-4}$, respectivamente). Además, en el último estudio, el efecto de la AMR sobre el IMC fue considerable, ya que se encontró un aumento de 5.6 unidades de IMC con el incremento de ancestría de 0 a 100 %.²⁴ En una investigación que incluyó a 5088 mujeres hispanoamericanas posmenopáusicas (AMR promedio de 0.267), no se encontró una asociación entre el porcentaje de AMR y el IMC; sin embargo, se identificó importante asociación con el índice de cintura/cadera (ICC), con una razón de

momios (RM) = 5.93; es decir, la probabilidad de presentar adiposidad central fue 5.93 veces mayor cuando la AMR fue de 100 % en comparación con 0 %.²⁵

De manera similar, investigaciones en México también reportan disparidades al comparar la población indígena con la mestiza. Un estudio que analizó la ancestría genética de poblaciones indígenas, mestizas y menonitas del norte de México reportó una menor prevalencia de obesidad (35 %) en participantes de las comunidades con alta ancestría amerindia ($p < 0.005$).²⁶ Sin embargo, en otra investigación reciente en la que se incluyeron 1233 individuos de la Ciudad de México con un promedio de AMR de 57.5 %, se encontró una asociación positiva entre el porcentaje de AMR, la obesidad y el ICC, pero con una diferencia importante entre los sexos. La AMR se asoció a la obesidad de manera más importante en los hombres que en las mujeres (RM = 7.87 *versus* 1.3), mientras que lo contrario sucedió entre la asociación de la AMR y el ICC, que fue más importante en las mujeres que en los hombres (RM = 12.76 *versus* 7.49)²⁷ (Tabla 2).

Por otro lado, uno de los estudios más representativos de la población indígena es la cohorte MAIS (*Metabolic Analysis in a Indigenous Sample*), que reclutó a cerca de 3000 individuos de 73 comunidades indígenas de 60 diferentes grupos étnicos y analizó su ancestría genética para confirmar su estatus indígena. El estudio de esta población encontró que las mujeres indígenas presentan una frecuencia de obesidad central mucho mayor que los hombres (61 % *versus* 16.5 %, $p < 0.0001$).²⁸ Además, junto con la obesidad, el ICC fue uno de los parámetros que confirió una mayor probabilidad de padecer síndrome metabólico en las poblaciones indígenas (RM = 3.2). El ICC es uno de los factores que contribuye importantemente a la mayor prevalencia de síndrome metabólico en las mujeres que en los hombres indígenas (55.6 *versus* 38.2 %, $p < 0.0001$), lo cual concuerda con el hecho de que la obesidad central, más que la obesidad periférica, promueve la inflamación crónica sistémica y la resistencia a la insulina, además de inducir la disfunción de las células β pancreáticas, lo que finalmente conduce al desarrollo de la DT2.²⁹

La preservación del genotipo amerindio

Las adaptaciones biológicas que pudieron desarrollarse durante la evolución de las poblaciones nativas

Tabla 1. Reportes de la prevalencia de obesidad e índice cintura/cadera en población indígena, mexicana y latinoamericana

Población/cohorta	N	Rasgo	Prevalencia		Determinación de ancestría	Referencia
			Población con mayor porcentaje de AMR	Población con menor porcentaje de AMR		
Informe sobre Desarrollo Humano de los Pueblos Indígenas en México, 2010	103.2 millones	Obesidad	Indígenas Mujeres, 30.6 % Hombres, 21 %	No indígenas Mujeres, 35.1 % Hombres, 24 %	Autoidentificación	13
Encuesta Nacional sobre Niveles de Vida de los Hogares, México, 2002	19577		Indígenas, 21 %	No indígenas, 28 %	Autoidentificación	12
ENSANUT, México 2018-2019	23960		Indígenas, 11.2 %	No indígenas, 23.7 %	Autoidentificación	16
Durango, México 2010-2013	362		Mujeres, 24.12 Hombres, 22.5	Mujeres, 28.7 Hombres, 28.1	Autoidentificación y marcadores genéticos	26
Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), Estados Unidos, 2017-2018	5120		Mexicoamericanos, 50.4 %	Hispanos, 44.8 % Blancos, 42.4 %	Autoidentificación	19
Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), Estados Unidos, 2019-2020	15560		Hispanos, 45.6 %	Negros, 49.9 % Blancos, 41.4 % Asiáticos, 16.1 %	Autoidentificación	20
Estudio de Salud Comunitaria Hispana/Estudio de Latinos (HCHS/SOL), Estados Unidos, 2008-2011	16415		Mexicanos, 38.8 %	Puertorriqueños, 46.8 % Dominicanos, 41.1 % Centroamericanos, 38.5 % Cubanos, 37.1 % Sudamericanos, 30.3 %	Autoidentificación	15
Estudio de Salud Comunitaria Hispana/Estudio de Latinos (HCHS/SOL), Estados Unidos, 2008-2011	15733	ICC elevado	Mexicanos, 41.2 %	Cubanos, 19.7 % Puertorriqueños, 15 % Dominicanos, 8.3 % Centroamericanos, 7.2 % Sudamericanos, 4.7 %	Autoidentificación	14

AMR: ancestría amerindia; ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición; ICC: índice de cintura/cadera.

Tabla 2. Asociación entre ancestría genética amerindia, índice de masa corporal e índice cintura/cadera*

Autor	Población/cohorte	n	Rasgo	Ancestría de la población	Tamaño del efecto: RM o β**	p
Tang Hua, 2006	NHLBI Programa de Presión Sanguínea en Familias: afroamericanos y mexicanoamericanos y Condado Starr, Texas	1506	IMC	Ancestría amerindia	β = -0.22 ± 0.64	0.011
Hao Hu, 2015	Houston, Texas	4662		Nativa americana	β = -1.34 (-2.6-0.07)	0.038
Norden-Krimchar, 2014	8 reservas en Estados Unidos	846		Nativa americana	β = 5.6 ± 1.29	< 0.0001
Nassir, 2012	Iniciativa de Salud de la Mujer, Estados Unidos	5088	ICC	Ancestría amerindia	RM = 5.93 IC 95 % = 3.52-9.97	< 0.0001
Ruderman, 2019	Consortio para el Análisis de la Diversidad y la Evolución de Latinoamérica	1233	IMC y ICC	Ancestría amerindia	Hombres RM IMC = 7.8, IC 95 % = 1.73-35.79 Mujeres RM ICC = 12.76, IC 95 % = 5.3-30.75	Hombres IMC, p = 0.008 Mujeres ICC, p < 0.001

*En todos los estudios, la determinación de la ancestría amerindia se realizó mediante autoidentificación y marcadores genéticos.

**Es el efecto cuando el individuo tiene 100 % de AMR comparado con 0 % AMR.

AMR: ancestría amerindia; ICC: índice cintura/cadera; IC 95 %: intervalo de confianza de 95 %; IMC: índice de masa corporal; RM: razón de momios.

para conferir ventajas en tiempos de hambruna, en la actualidad pueden resultar en factores de riesgo para enfermedades metabólicas al favorecer la acumulación de grasa. La hipótesis del “gen ahorrador” fue propuesta por Neel en 1962 para explicar la alta prevalencia de la obesidad y otras enfermedades metabólicas. Esta hipótesis postuló que, durante el proceso de evolución, las variantes que permitían a los individuos subsistir a tiempos de inanición fueron importantes para la sobrevivencia y estas fueron seleccionadas positivamente por millones de años.³⁰ Aunque esta teoría ha sido ampliamente criticada, es la más aceptada para explicar el incremento de la prevalencia de la obesidad en el largo plazo.³¹

Las poblaciones indígenas de México evolucionaron durante un largo período en el que estuvieron expuestas a miles de cambios dramáticos en el medio ambiente, dieta, cultura, estilo de vida, etcétera. Actualmente existen algunas evidencias de que la ancestría amerindia ha sufrido eventos de selección en genes que participan tanto en procesos inmunes como en procesos metabólicos. Un ejemplo de ello es lo encontrado en la población seri, donde se reportan eventos de selección en genes que participan en el metabolismo de carbohidratos, regulación de la homeostasis de la glucosa, señalización de insulina, entre otros, los cuales se cree que sirvieron para

adaptarlos a una dieta rica en azúcares simples proveniente de frutas de las plantas suculentas que abundaban en la sierra. Por su parte, en los tarahumaras, los genes con eventos de selección evolutiva positiva se relacionan con el metabolismo y la termorregulación, los cuales les permitieron adaptarse a los climas extremos.³²

El escaneo del genoma completo para buscar variantes genéticas, conocido como GWAS (*genome-wide association studies*), se realizó en los participantes de la cohorte MAIS. Se reportaron numerosas variantes bajo presión selectiva positiva, la mayoría relacionadas con mecanismos inmunes.³³ También se encontró una variante bajo presión selectiva positiva en el gen *PPARG*, un gen ampliamente asociado a obesidad, IMC y diabetes, y se planteó que esta pudo haber ocurrido como una adaptación metabólica.³⁴ En otro GWAS realizado en poblaciones hispanas o latinas de Estados Unidos, que incluyó a más de 12 500 individuos, se identificaron variaciones genéticas asociadas a un perímetro amplio de cintura (obesidad central) en genes como *FADS2*, que codifica una desaturasa de ácidos grasos involucrada en la síntesis de lípidos. Además, se encontraron variaciones genéticas asociadas a ICC elevado solo en mujeres en el gen *SLC22A18AS*, cuya función aún no se conoce.³⁵

Conclusión

Existen pocos estudios que han analizado la relación entre obesidad y AMR, y los resultados son controversiales. La relación entre AMR y obesidad central ha sido más consistente, especialmente en mujeres. Se han encontrado pocas variantes genéticas asociadas a la obesidad en México, debido principalmente al reducido número de individuos estudiados. Análisis futuros de la cohorte MCPS seguramente permitirán esclarecer con precisión la relación entre AMR y obesidad, e identificar variaciones genéticas y genes asociados a la obesidad y a otras enfermedades metabólicas específicos del genoma amerindio. De hecho, en apoyo de esta hipótesis, el análisis del exoma de esta cohorte descubrió que aproximadamente un tercio de los casi cuatro millones de variaciones genéticas presentes en los genes son nuevas en esta población, ya que no se habían reportado previamente en UK Biobank, TOPMed o el gnomAD.⁹

Financiamiento

Este estudio fue realizado sin financiamiento específico por parte de agencias públicas, privadas o sin fines de lucro. Los autores no recibieron apoyo económico para el desarrollo, análisis, interpretación de los datos ni para la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Caballero B. Humans against obesity: Who will win? *Adv Nutr.* 2019;10(Suppl_1):S4-S9. DOI: 10.1093/advances/nmy055

2. World Obesity [Internet]. Federation. Global Obesity Observatory: data and resources. 2022. Disponible en: <https://www.worldobesity.org/>
3. OECD [Internet]. Adultos con sobrepeso y obesidad. En: *Health at a Glance: Latin America and the Caribbean 2020*. OECD Publishing; 2020. DOI: 10.1787/6089164f-en
4. Below JE, Parra EJ. Genome-wide studies of type 2 diabetes and lipid traits in Hispanics. *Curr Diab Rep.* 2016;16(5):41. DOI: 10.1007/s11892-016-0737-3
5. Deboer MD. Ethnicity, obesity and the metabolic syndrome: implications on assessing risk and targeting intervention. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(2):279-289. DOI: 10.1586/eem.11.17
6. Irving R, Tusié-Luna MT, Mills J, Wright-Pascoe R, McLaughlin W, Aguilar-Salinas CA. Early-onset type 2 diabetes in Jamaica and Mexico: opportunities derived from an interethnic study. *Rev Invest Clin.* 2011;63(2):198-209.
7. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1702-1713. DOI: 10.1017/S1368980010003320
8. García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, Cid-Soto MÁ, Córdova EJ, Centeno-Cruz F, et al. The genomic landscape of Mexican indigenous populations brings insights into the peopling of the Americas. *Nat Commun.* 2021;12(1):5942. DOI: 10.1038/s41467-021-26188-w
9. Ziyatdinov A, Torres J, Alegre-Díaz J, Backman J, Mbatshou J, Turner M, et al. Genotyping, sequencing, and analysis of 140,000 adults from Mexico City. *Nature.* 2023;622(7984):784-793. DOI: 10.1038/s41586-023-06595-3
10. Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, Quinto-Cortés CD, Barbarena-Jonas C, Medina-Muñoz SG, et al. Mexican biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature.* 2023;622(7984):775-783. DOI: 10.1038/s41586-023-06560-0
11. INEGI [Internet]. México: Censo de Población y Vivienda 2020. Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/>
12. Stoddard P, Handley MA, Vargas Bustamante A, Schillinger D. The influence of indigenous status and community indigenous composition on obesity and diabetes among Mexican adults. *Soc Sci Med.* 2011;73(11):1635-1643. DOI: 10.1016/j.socscimed.2011.09.006
13. UNDP. Informe sobre desarrollo humano de los pueblos indígenas en México: el reto de la desigualdad de oportunidades. México: Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas; 2010. Disponible en: <https://hdr.undp.org/content/informe-sobre-desarrollo-humano-de-los-pueblos-indigenas-en-mexico>
14. Zhang Y, Chen GC, Sotres-Alvarez D, Perreira KM, Daviglius ML, Pirzada A, et al. General or central obesity and mortality among US Hispanic and Latino adults. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2351070. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.51070
15. NIH [Internet]. Estados Unidos: Reporte de datos del Estudio de la Salud de la Comunidad Hispana/Estudio de los Latinos: un reporte para las comunidades. National Institutes of Health; 2013. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/resources/hispanic-community-health-study-data-book>
16. Pelcastre-Villafuerte BE, Meneses-Navarro S, Sánchez-Domínguez M, Meléndez-Navarro D, Freyermuth-Enciso G. Condiciones de salud y uso de servicios en pueblos indígenas de México. *Salud Publica Mex.* 2020;62(6):810-819. DOI: <https://doi.org/10.21149/11861>
17. ENSANUT [Internet]. México: Documentos analíticos de ENSANUT continua 2022. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2022/documentos_analiticos.php
18. Nichaman MZ, García G. Obesity in Hispanic Americans. *Diabetes Care.* 1991;14(7):691-694. DOI: 10.2337/diacare.14.7.691
19. CDC [Internet]. Estados Unidos: Fryar CD, Carroll MD, Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: United States, 1960-1962 through 2017-2018. National Center for Health Statistics; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity-adult-17-18/obesity-adult.htm>
20. CDC [Internet]. Estados Unidos: Adult obesity facts. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <https://www.cdc.gov/obesity/adult-obesity-facts/index.html>
21. Tang H, Jorgenson E, Gadde M, Kardia SL, Rao DC, Zhu X, et al. Racial admixture and its impact on BMI and blood pressure in African and Mexican Americans. *Hum Genet.* 2006;119(6):624-633. DOI: 10.1007/s00439-006-0175-4
22. Hu H, Huff CD, Yamamura Y, Wu X, Strom SS. The relationship between Native American ancestry, body mass index, and diabetes risk among Mexican-Americans. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141260. DOI: 10.1371/journal.pone.0141260
23. Klimentidis YC, Miller GF, Shriver MD. The relationship between European genetic admixture and body composition among Hispanics and Native Americans. *Am J Hum Biol.* 2009;21(3):377-382. DOI: 10.1002/ajhb.20886
24. Norden-Krichmar TM, Gizer IR, Libiger O, Wilhelmsen KC, Ehlers CL, Schork NJ. Correlation analysis of genetic admixture and social identification with body mass index in a Native American community. *Am J Hum Biol.* 2014;26(3):347-360. DOI: 10.1002/ajhb.22521

25. Nassir R, Qi L, Kosoy R, García L, Allison M, Ochs-Balcom HM, et al. Relationship between adiposity and admixture in African-American and Hispanic-American women. *Int J Obes.* 2012;36(2):304-313. DOI: 10.1038/ijo.2011.84
26. Galaviz-Hernández C, Lazalde-Ramos BP, Martínez-Cortés G, Rangel-Villalobos H, Martínez-Aguilar G, Leal-Ugarte E, et al. Association of the 5HTTLPR polymorphism with obesity in Mexican women with high Native American ancestry. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020; 24(11):754-758. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0068
27. Ruderman A, Pérez LO, Adhikari K, Navarro P, Ramallo V, Gallo C, et al. Obesity, genomic ancestry, and socioeconomic variables in Latin American mestizos. *Am J Hum Biol.* 2019;31(5):e23278. DOI: 10.1002/ajhb.23278
28. Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):339. DOI: 10.1186/s12889-020-8378-5
29. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.12.013
30. Neel JV. Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962;14(4):353-362. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.12.013
31. Burgio E, Lopomo A, Migliore L. Obesity and diabetes: from genetics to epigenetics. *Mol Biol Rep.* 2015;42(4):799-818. DOI: 10.1007/s11033-014-3751-z
32. Ojeda-Granados C, Panduro A, González-Aldaco K, Sepúlveda-Villegas M, Rivera-Iñiguez I, Román S. Tailoring nutritional advice for Mexicans based on prevalence profiles of diet-related adaptive gene polymorphisms. *J Pers Med.* 2017;7(4):16. DOI: 10.3390/jpm7040016
33. Aguilar-Ordoñez I, Pérez-Villatoro F, García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Ballesteros-Villascán J, González-Buenfil R, et al. Whole genome variation in 27 Mexican indigenous populations: demographic and biomedical insights. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249773. DOI: 10.1371/journal.pone.0249773
34. García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, Reynolds AW, Flores-Huacuja M, Snow M, et al. Unraveling signatures of local adaptation among indigenous groups from Mexico. *Genes.* 2022;13(12):2251. DOI: 10.3390/genes13122251
35. Justice AE, Young K, Gogarten SM, Sofer T, Graff M, Love SAM, Wang Y, et al. Genome-wide association study of body fat distribution traits in Hispanics/Latinos from the HCHS/SOL. *Hum Mol Genet.* 2021;30(22):2190-2204. DOI: 10.1093/hmg/ddab166

Relación de variantes nucleares y mitocondriales con la diabetes tipo 2 y sus comorbilidades microvasculares en población de origen mexicano

Ricardo Muñoz-Gómez,¹  Eduardo Domínguez-de la Cruz,¹  Rubén Oropeza-Sánchez,¹ 
Juan E. Chacón-Hernández,¹  Normand García-Hernández²  y Ma. de Lourdes Muñoz¹ * 

¹Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional; ²Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía diabéticas constituyen los principales desafíos de la salud pública en México. Su naturaleza multifactorial, influida por factores ambientales y genéticos, resalta la complejidad de su patogénesis. Por lo tanto, es crucial diseñar nuevas estrategias preventivas que disminuyan la tasa de mortalidad y el impacto económico significativo que generan. Esta revisión aborda las variantes genéticas asociadas a estas patologías, con el objetivo de establecer perfiles genéticos que expliquen la predisposición en la población mexicana. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos de publicaciones científicas, seleccionando estudios que analizan variantes genéticas del ADN nuclear y mitocondrial (ADNmt) asociadas a estas enfermedades en diversas poblaciones del mundo, con un enfoque particular en mexicanos. Se identificaron genes cuyas funciones moleculares son clave para el desarrollo y la progresión de estas patologías, así como variantes genéticas exclusivas de la población mexicana. Con base en este análisis, concluimos que es necesario incrementar los estudios de asociación genética para validar variantes previamente descritas y descubrir nuevas que puedan ser aplicadas como marcadores moleculares de predisposición y progresión en la población mexicana.

PALABRAS CLAVE: Complicaciones microvasculares. Indígena mexicano. Nefropatía diabética. Neuropatía diabética. Retinopatía diabética.

Relationship of nuclear and mitochondrial variants with type 2 diabetes and its microvascular comorbidities in a population of Mexican origin

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy represent significant public health challenges in Mexico. The multifactorial nature of these conditions, influenced by both environmental and genetic factors, underscores the complexity of their development. Therefore, it is essential to design new preventive strategies to reduce mortality rates and the substantial economic burden they impose. This review examines genetic variants associated with these pathologies, aiming to establish genetic profiles that explain predisposition in the Mexican population. An extensive search of scientific publications was conducted, selecting studies on nuclear DNA and mitochondrial DNA variants associated with these diseases in different global populations, with a focus on Mexico. Among these variants, genes with critical molecular mechanisms for disease development and progression were identified. Additionally, genetic variants unique to the Mexican population were found. Based on this review, we conclude that increasing genetic association studies is crucial to validate previously described variants and identify new ones, which could serve as molecular markers for predisposition and progression in the Mexican population.

KEYWORDS: Microvascular complications. Indigenous Mexican. Diabetic nephropathy. Diabetic neuropathy. Diabetic retinopathy.

*Correspondencia:

María de Lourdes Muñoz

E-mail: lmunoz@cinvestav.mx

Fecha de recepción: 27-08-2024

Fecha de aceptación: 19-11-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000294

Gac Med Mex. 2025;161:51-69

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad multifactorial con alta incidencia en el mundo. Aproximadamente 536.6 millones de personas experimentan este padecimiento en el mundo.¹ En México, la DMT2 tuvo una prevalencia de 18.3 % y una tasa de mortalidad promedio de 11.95 por cada 100 mil habitantes en 2022, con lo que constituyó la segunda causa de muerte y primera de discapacidad del país.²

Las causas de la DMT2 son alteraciones del metabolismo de la glucosa, alteraciones en la síntesis y secreción de insulina de las células β pancreáticas, elevada secreción de glucagón, insulinoresistencia o la combinación de las anteriores.³ La DMT2 puede desencadenar complicaciones crónicas divididas en dos grupos: macrovasculares y microvasculares. Las primeras se originan por daño a vasos sanguíneos grandes, por ejemplo, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.⁴ Las segundas ocurren por daño a vasos sanguíneos pequeños o neurofibrillas como la nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética (NfD, RD y NPD, respectivamente)⁵.

Las variantes en el ADN nuclear y el ADN mitocondrial (ADNmt) se han identificado como factores genéticos de riesgo para el desarrollo de DMT2 en diversas poblaciones del mundo, incluyendo las mexicanas.^{6,7} Su estudio permitirá un mejor entendimiento de los mecanismos de la enfermedad, y revelará patrones genéticos que expliquen el origen y susceptibilidad en población mexicana. Consecuentemente, el objetivo de la revisión fue identificar las variantes en el ADN nuclear (Tabla 1, Figura 1) y ADNmt (Tabla 2, Figura 2) en pacientes mexicanos con DMT2; las complicaciones microvasculares y los desafíos y perspectivas genéticas se discuten para identificar biomarcadores de pronóstico y prevención.

Variantes genéticas en ADN nuclear asociadas a DMT2

Regulación del metabolismo energético

Las variantes en genes de regulación energética que participan en la alteración de las vías metabólicas (glucosa y lípidos), el estrés oxidativo y la actividad transcripcional, que afectan su expresión y función,⁶ son de gran importancia en el desarrollo de la DMT2. Las variantes de riesgo que se han identificado en

poblaciones mestiza mexicana son rs28362491 en *NF-kB*,⁸ que codifica para un factor de transcripción;⁹ y rs7903146 y rs12255372 en *TCF7L2*,¹⁰⁻¹² involucradas como factor de transcripción de moléculas que participan en las vías metabólicas.⁹ También se han identificado las variantes de protección rs4311394 en *ARL15*¹³ en población maya mexicana, cuya proteína modula los niveles de adiponectina; y rs3758391 y rs7896005 en *SIRT1*, variantes de riesgo y protección, respectivamente,^{11,14} aunque la variante rs7896005 fue de riesgo solamente en población indígena pima.¹⁵ Se ha descrito que cuando hay restricción calórica, *SIRT1* reduce el colesterol, la insulina y la glucosa.⁹

Regulación del metabolismo de la glucosa

Debido al papel de la glucosa en la fisiopatología de la DMT2, las variantes genéticas que alteran su metabolismo son de gran importancia. En población mestiza mexicana se detectó la variante rs146052672 en *HMGA1*, identificada también en síndrome metabólico;¹⁶ esta variante se asocia a la pérdida de la regulación de la transcripción de genes implicados en la transducción de señales de insulina y el metabolismo de la glucosa.⁹ La variante de riesgo rs149483638 en *IGF2*¹⁰ altera su procesamiento alternativo, disminuyendo la expresión de su isoforma 2, implicada en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.⁹ La variante de riesgo rs4402960 en *IGF2BP2*,¹⁰ cuya proteína regula la expresión de *IGF2*,⁹ consecuentemente está implicada en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. La proteína de las variantes de riesgo rs1800629 y rs361525 en *TGF α* ¹⁷⁻¹⁹ fosforila a los receptores de insulina, disminuyendo la expresión de GLUT4, lo que promueve la insulinoresistencia.⁹ Estas variantes detectadas en población mestiza mexicana^{17,19} también se han identificado en poblaciones de Estados Unidos, China e India.²⁰

En otros genes que regulan la homeostasis de la glucosa también se han reportado variantes en población mestiza mexicana, como la de riesgo rs1799999 en el gen *PPP1R3A*,²¹ que codifica para la fosfatasa 1 y participa en el metabolismo y en la síntesis de glucógeno,⁹ y el haplotipo protector TT, conformado por rs1260326 y rs780094 en *GCKR*,²² cuya proteína inhibe a la glucoquinasa que participa en el metabolismo de la glucosa.⁹

Regulación del metabolismo de la insulina

Las variantes en las proteínas que regulan la insulina y sus funciones desempeñan un papel clave en

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Riesgo	Miembro 1 de la subfamilia A del casete de unión de adenosín trifosfato (ABCA1)	rs9282541	Región codificante	T	2.29 (1.33-3.92), p = 0.003	429	Maya mexicana	Yucatán, Campeche, Quintana Roo	27
	Receptor alfa 2 adrenérgico (ADRA2A)	rs553668	3' UTR	A	3.66 (2.33-5.69), p = 1 x 10 ⁻⁴	831	Mestizo-mexicana	CDMX	14
	Receptor de angiotensina II tipo 2 (AGTR2)	rs1914711	Región intergénica	A	6.824 (ND), p = 1.448x10 ⁻⁹	92	Maya mexicana	Yucatán	13
	Apolipoproteína E (ApoE)	rs429358	Región codificante	Genotipo e2e3	2.36 (1.28-4.34), p = 0.006	617	Mestizo-mexicana	Guadalajara	28
		rs7412		Genotipo e2	2.1 (1.20-3.79), p = 0.009				
	Proteína 1 asociada a la subunidad reguladora CDK5 1 (CDKAL1)	rs7756992	Intrón	C	2.10 (1.05-4.17), p = 0.034	593	Pirna	Sonora	23
	Inhibidor 2A de la quinasa dependiente de ciclina (CDKN2A/2B)	rs10811661	Región intergénica	C	2.015 (1.01-4.02), p = 0.04	575	Maya mexicana	Yucatán, Campeche, Quintana Roo	33

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2										
Gen (símbolo, por sus siglas en Inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia	
Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, A (HLA-A)	Participa en el sistema inmunológico y puede generar autoinmunidad	rs72498368	Intrón	A	1.36 (ND), p = 0.0002	8214	Mestizo-mexicana	CDMX	31	
		rs199474578	Región codificante	A	1.27 (ND), p = 0.002					
		rs707910		A	1.24 (ND), p = 0.002					
		rs2571420	2KB río arriba*	G	1.21 (ND), p = 0.003					
Grupo de alta movilidad AT-Hook 1 (HMGAT1)	Regula la transcripción de genes implicados en la transducción de señales de insulina y el metabolismo de la glucosa	rs146052672	Intrón	InsC	1.44 (1.09-1.90), p = 0.011	1144	México-americana	California	16	
Proteína 2 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2BP2)	Asociada a la susceptibilidad a la diabetes	rs4402960	Intrón	T	1.45 (1.1-2), p = 1.4x10 ⁻²	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10	
Interleucina 6 (IL-6)	Regula funciones hepáticas y la homeostasis de glucosa, participa en rutas inflamatorias y de respuesta inmune, importantes en el desarrollo de la DMT2	rs1800795	Intrón	C	6.31 (3.29-12.1), p = 0.001	412	Mestizo-mexicana	Morelos	8	
		rs1800796	2KB río arriba*	C	2.60 (1.40-4.81), p = 0.002					
		rs1800797	2KB río arriba*	A	0.39 (0.23-0.64), p = 0.0002					
Factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2)	Participa en el metabolismo de glucosa y lípidos	rs149483638	Intrón	T	1.76 (1.3-2.4), p = 4.2x10 ⁻⁴	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10	

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2										
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia	
Sustrato 1 del receptor de insulina (<i>IRS-1</i>)	Participa en la cascada de señalización de la insulina y susceptibilidad a DMT2 y resistencia a insulina	rs1801278	Región codificante	A	2.44 (1.53-3.89), p = 0.0001	1465	Mestizo-mexicana	Guerrero CDMX	12	
Miembro 1 de la subfamilia Q de canales de potasio dependientes de voltaje (<i>KCNQ1</i>)	Participa en la secreción de insulina	rs2237897	Intrón	T	2.17 (1.7-2.8), p = 5.4x10 ⁻⁹	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10	
Lipoproteína lipasa (<i>LPL</i>)	Cataliza la hidrólisis de triglicéridos a partir de lipoproteínas LDL y participa en la progresión de DMT2 y sus comorbilidades	rs285	Intrón	T	2.51 (1.60-3.94), p = 0.0001	412	Mestizo-mexicana	Morelos	9	
Receptor de melanocortina 4 (<i>MCR4</i>)	Participa en la señalización de la secreción de insulina.	rs79783591	Región codificante	T	2.63 (1.62-4.28), p = 9.3x10 ⁻⁵	6929	Mestizo-mexicana	CDMX	24	
Subunidad 1 del factor nuclear kappa B (<i>NF-kB</i>)	Participa en inmunidad, inflamación, metabolismo, producción de energía y modula la insulinoresistencia	rs28362491	2KB río arriba*	Inserción/delección	2.20 (1.36-3.56), p = 0.001	412	Mestizo-mexicana	Morelos	8	
				Delección/delección	4.32 (2.62-7.13), p = 0.0001					
Receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (<i>PPARG</i>)	Activa la transcripción de genes de regulación lipídica y homeostasis de glucosa	rs1801282	Región codificante	G	3.620 (1.77-7.43), p = 1 x 10 ⁻⁴	831	Mestizo-mexicana	CDMX	14 25	
Subunidad reguladora 3A de la proteína fosfatasa 1 (<i>PPP1R3A</i>)	Participa en la síntesis de glucógeno	rs1799999	Región codificante	A	1.625 (1.10-2.38), p = 0.014	600	Maya mexicana	Yucatán	21	

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2										
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número /rs	Localización	Alelo asociado	RIM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia	
Parálogo B de RAD51 (RAD51L1)	Participa en la reparación de ADN de doble cadena durante la recombinación homóloga	rs4902613	Intrón	G	2.41 (1.17-4.98), p = 0.01	593	Pima	Sonora	23	
		rs4899250	Intrón	T	2.60 (1.24-5.44), p = 0.01					
Sirtuina 1 (SIRT1)	Homeostasis de glucosa propiciando la reducción de colesterol, insulina y glucosa al inducir la restricción calórica	rs3758391	2KB río arriba*	T	1.32 (ND), p = 0.031	1455	Mestizo-mexicana	CDMX	11	
Miembro 16 de la familia de transportadores de solutos 30 (SLC30A8)	Transporta cinc en células β pancreáticas y promueve la liberación de insulina de las vesículas secretoras	rs3802177	3' UTR	A	1.61 (1.2-2.2), p = 3.6×10 ⁻³	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10	
Proteína supresora de la señalización de citocinas 3 (SOCS3)	Interactúa con el receptor a insulina y suprime la señalización de la insulina	rs4969168 rs7221341 rs9914220	3' UTR, 3' UTR, Intrón	C ^a A ^a T ^b	*1.47 (1.08-2.00), p≤0.05	1923	Indígena mexicana ^c	México (Norte, Centro y Sur)	22	
Factor de transcripción 7-tipo 2 (TCF7L2)	Regula el metabolismo de lípidos y glucosa	rs7903146	Intrón	T	1.87 (1.39-2.52), p = 0.0001	2453	Mestizo-mexicana	CDMX, Guerrero	10	
					1.47 (1.2-1.8), p = 9.4×10 ⁻⁵	1465			11	
					1.76 (ND), p = 0.001	1455			12	
		rs12255372	Intrón	T	1.74 (1.34-2.26), p = 0.0001	1455	Mestizo-mexicana	CDMX, Guerrero	12	

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Factor de necrosis tumoral alfa (<i>TNFα</i>)	Participa en inmunidad, inflamación, metabolismo, producción de energía y modula la resistencia a insulina	rs361525	Río arriba*	A	1.57 (1.07-2.29), p = 0.018	904	Mestizo-mexicana	Colima, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Morelos	17
					2.25 (1.36-3.72), p = 0.001	412			18
Factor de ribosilación ADP similar a la GTPasa 15 (<i>ARL15</i>)	Modula el metabolismo lipídico y de la glucosa	rs1800629	Río arriba*	A/G	2.61 (1.45-4.57), p = 0.001	412	Mestizo-mexicana	León, Morelos	18
					5.80 (1.77-18.98), p = 0.0003	230			19
Receptor de estrógeno beta (<i>Erβ</i>)	Participa en el metabolismo de glucosa y lípidos	rs4311394	Intrón	G	0.318 (ND), p = 0.001	92	Maya mexicana	Yucatán	13
					0.596 (0.458-0.776), p = 0.0001	1202	Mestizo-mexicana	CDMX	29
Regulador de la glucoquinasa (<i>GCKR</i>)	Participa en el metabolismo de la glucosa al inhibir a la glucoquinasa y la secreción de lipoproteína de muy baja densidad	rs1260326 rs780094	Región codificante Región codificante	T ^b T ^b	0.66 (0.52-0.84), p = 0.01	1923	Indígena mexicana ^a	México (Norte, Centro y Sur)	22
					0.40 (0.23-0.70), p = 0.001	284	Mestizo-mexicana	Jalisco	30

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número / s	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, A (HLA-A)	Participa en el sistema inmunológico y puede generar autoinmunidad	rs199474485	Región codificante	G	0.894 (ND), p = 0.0009	8214	Mestizo-mexicana	CDMX	31
		rs45617033		T	0.759 (ND), p = 0.002				
		rs1136702	T	0.906 (ND), p = 0.002					
		rs9260124	Intrón	T	0.904 (ND), p = 0.002				
		rs9260145	G	0.901 (ND), p = 0.003					
		rs576213756	Inserción MLA	InsTCTCCAAGACCAA	0.908 (ND), p = 0.0036				
		rs2735114	5' UTR	A	0.911 (ND), p = 0.00394				
Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, C (HLA-C)	Participa en el sistema inmunológico y puede generar autoinmunidad	rs17408553	Región codificante	T	1.11 (ND), p = 0.002	8214	Mestizo-mexicana	CDMX	31
		rs2308557		T	1.11 (ND), p = 0.002				
		rs1131115	T	1.14 (ND), p = 0.002					
		rs2001181	Intrón	T	1.14 (ND), p = 0.002				
		rs7383157	Intrón	G	1.13 (ND), p = 0.003				
		rs1065711	3' UTR	A	1.14 (ND), p = 0.002				
		rs7896005	Intrón	G	0.560 (0.450-0.690), p = 1 x 10 ⁻⁴				
Sirtuina 1 (SIRT1)	Participa en la reducción de colesterol, insulina y glucosa					831	Mestizo-mexicana	CDMX	14

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a nefropatía diabética										
Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia	
Riesgo	Proteína 2 asociada a contactina (CNTNAP2)	rs731565	Intrón	T	1.58 (1.30-1.92), p = 4.06 × 10 ⁻⁶	1376	México-americana	California	47	
	Defensina beta 1 (DEFB1)	rs11362	5' UTR	A	1.875 (1.031-3.409), p = 0.038	331	Mestizo-mexicana	Culiacán	44	
	Interleucina 10 (IL-10)	rs1800896 rs1800871 rs1800872	Intrón, 5' UTR, 5' UTR	A ^d T ^b C ^d	3.686 (1.691-8.035), p = 0.0007 4.388 (1.168-16.480), p = 0.022	278	Mestizo-mexicana	Jalisco	47	
	Subunidad 13L del complejo mediador (MED13L)	rs7975752	Intrón	G	1.76 (1.39-2.21), p = 1.67 × 10 ⁻⁶	13736	México-americana	California	47	
	Factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-β1)	rs1982073 rs1800471	Región codificante	C C	1.818 (1.128-2.930), p = 0.016 4.073 (1.355-12.249), p = 0.008	438	Mestizo-mexicana	CDMX	46	
	Factor de transcripción 11 de SRY-Box (SOX11)	rs4849965	Intrón	C	1.50 (1.26-1.79), p = 6.18 × 10 ⁻⁶	13736	México-americana	California, Estados Unidos	47	

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a nefropatía diabética										
Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia	
Protección (DEFB1)	Participa en la eliminación de la infección por <i>Escherichia coli</i> uropatógena	rs1799946	5' UTR	T	0.307 (0.104-0.905), p = 0.026	331	Mestizo-mexicana	Culiacán	44	
		NFE2 similar a factor de transcripción 2 BZIP (NFE2L2)	rs35652124	5' UTR	A	0.5 (0.3-0.9), p = 0.04	651	Mestizo-mexicana	Jalisco	48
		rs2364723	Intrón	G	0.3 (0.1-0.8), p = 0.009					
Variantes asociadas a retinopatía diabética										
Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia	
Riesgo	Proteína estructural de filamentos de granulosos 2 (BFSP2)	rs1197310	Intrón	T	2.25 (1.45-3.51), p = 3.35 x 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52	
		rs10501943	Intrón	C	3.04 (1.68-5.52), p = 2.53 x 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52	
		rs763970	500B río abajo*	A	2.25 (1.44-3.52), p = 4 x 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52	
	Histamina-N-metiltransferasa (HNMT)	rs6427247	Río arriba*	G	2.17 (1.41-3.35), p = 4.56 x 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52	
	Proteína de unión 1 similar a SCY1 (SCYL1BP1)									

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a retinopatía diabética									
Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia
Protección Receptor de inmunoglobulina similar a células asesinas (KIR) con dos dominios Ig y cola citoplasmática corta 4 (<i>KIR2DS4</i>)	Regulación de la respuesta inmune	700 C>T	Región codificante	T	0.04 (0.001-0.36), p = 0.04	60	Mestizo-mexicana	CDMX	53
Inhibidor de la apoptosis 5 (<i>API5</i>)	Regula negativamente la apoptosis en condiciones de estrés nutricional	rs899036	Intrón	C	0.32 (0.17-0.59), p = 2.52 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	53
Repeticiones similares a EGF y dominios 3 similares a discoidina (<i>EDIL3</i>)	Media la respuesta inmune y antiinflamatoria y regula la adhesión, proliferación, migración y angiogénesis de células endoteliales de la retina humana	rs1445754	Intrón	A	0.37 (0.22-0.64), p = 3.35 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52
Formina 1 (<i>FMN1</i>)	Participa en la producción de las uniones adherentes y polimerización de monómeros de actina	rs10519765	Intrón	A	0.30 (0.16-0.54), p = 6.21 × 10 ⁻⁵	286	México-americana	Texas	52

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confianza; MLA: marco de lectura abierto; ND: no disponible; RD: retinopatía diabética; RM: razón de momios; *Haplotipo CA1; †Haplotipo TT; ‡Haplotipo ATC; †Haplotipo GTA; †Indígena mexicano: chinanteco, chuj, huasteco, jakalteko, kanjbal, kaqchikel, mam, maya, mayo, mazateco, mixe, mixteco, mocho, mixteco, mocho, náhuatl, otomí, pame, popoluca de la sierra, seri, tarahumara, tojolobal, totonaco, yaqui, zapoteco; Norte, Centro y Sur de México: Sonora, Chihuahua, Nuevo León, Zacatecas, Oaxaca, Veracruz, Chiapas, Yucatán, CDMX, Morelos, Puebla, San Luis Potosí, Estado de México. *Con respecto al sitio de inicio de la transcripción.

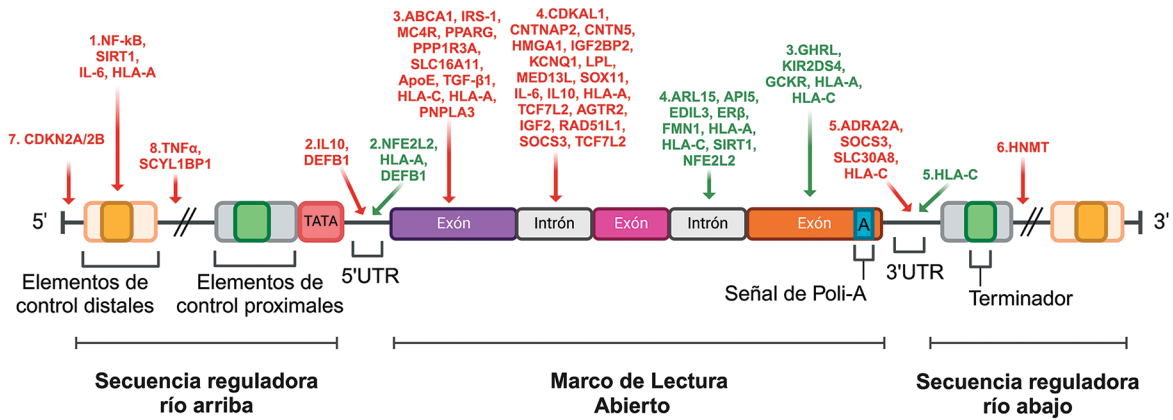


Figura 1. Esquema representativo de la localización de las variantes genéticas del ADN nuclear asociadas al riesgo o protección de la DMT2 y sus complicaciones microvasculares. Las variantes de riesgo (rojo) y de protección (verde) están distribuidas en diferentes regiones de la estructura génica, indicadas por las flechas que señalan las ubicaciones de estas variantes dentro del gen. 1: secuencia río arriba; 2: 5'UTR, región no traducida en el extremo 5'; 3: región codificante (exones); 4: región intrónica (intrones); 5: 3'UTR, región no traducida en el extremo 3'; 6: secuencia río abajo; 7: región intergénica (espacio entre genes); 8: región reguladora. La descripción de cada variante se muestra en detalle en la tabla 1. Elaboración en BioRender.

el desarrollo de la DMT2. Se detectaron las siguientes variantes de riesgo: rs1801278 en *IRS-1*,¹² que provoca un cambio de glicina por alanina en el residuo 972 de la proteína, asociado a la susceptibilidad a insulinorresistencia y DMT2⁹ en población mestiza mexicana; rs4969168, rs7221341 y rs9914220 en el haplotipo de riesgo CAT en *SOCS3* se identificaron en 27 etnias indígenas²² y su proteína suprime la señalización de insulina;⁹ y rs7756992 en *CDKAL1*,²³ cuya proteína participa en la modificación postraduccional y plegamiento adecuado de la insulina,⁹ que se identificó en población indígena pima.

Las variantes de riesgo implicadas en diferentes genes de importancia en la secreción de insulina incluyen rs3802177 en *SLC30A8*,¹⁰ cuya proteína promueve la liberación de insulina de las vesículas secretoras de las células β pancreáticas;⁹ rs2237897 en *KCNQ1*, que codifica para canales de potasio cuya inhibición estimula la secreción de insulina;¹⁰ rs79783591 en *MC4R*, que codifica para un receptor de melanocortina que señala la secreción de insulina, se asoció a DMT2 exclusivamente en pacientes masculinos;²⁴ y rs553668 en *ADRA2A*,¹⁴ cuya proteína es un receptor adrenérgico, se asoció a la secreción ineficiente de insulina.⁹

Regulación del metabolismo de lípidos

La regulación del metabolismo de lípidos es importante en la patogénesis de la DMT2, ya que es un

factor predictivo de la enfermedad, por lo que variantes que alteren estos procesos de regulación son relevantes en la progresión de la enfermedad. En población mestiza mexicana se reportaron las siguientes variantes de riesgo: rs1801282 en *PPARG*,^{14,25} que codifica para un receptor nuclear en adipocitos, además de que activa la transcripción de genes de regulación lipídica y homeostasis de glucosa,⁹ aunque en otras poblaciones tiene un papel protector;²⁶ rs9282541 en *ABCA1*,²⁷ cuya proteína transporta colesterol y fosfolípidos al exterior de las células y participa en la formación de HDL;⁹ rs429358 y rs7412 en *ApoE*,²⁸ cuya lipoproteína realiza el transporte de moléculas lipídicas;⁹ y rs285 en *LPL*,⁸ cuya proteína cataliza la hidrólisis de triglicéridos.⁹

Variantes de protección en genes cuyas proteínas participan en vías hormonales están implicadas en la regulación del metabolismo de lípidos: la activación de rs1256031 en *Erbβ*²⁹ media funciones del metabolismo de lípidos y glucosa, así como la expresión y traslocación de GLUT4 a la membrana;⁹ la proteína grelina de rs696217 en *GHRL*³⁰ regula el apetito y la adipogénesis.⁹

Alteraciones de los procesos inmunológicos

Con relación a la fisiopatología de la DMT2, la inmunidad participa en procesos como inflamación o daño a los tejidos. En población mestiza mexicana se han identificado las variantes de riesgo rs72498368,

Tabla 2. Variantes y haplogrupos mitocondriales asociados a DMT2 y sus complicaciones microvasculares

Región génica	Función	Variante	Complicación	RM (IC 95 %), p	n	Población	País	Referencia
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	315_316insC	DMT2	6.13 (3.42-10.97), p = 1.97 x 10 ⁻⁶	1001	Mestizo-mexicana (CDMX)	México	7
		16362T>C						
		16519T>C						
		489T>C						
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	16189T>C	DMT2	2.27 (1.37-3.77), p = 0.002	778	Punjab, Jammu, Kashmir	India	36
Subunidad central 2 de la NADH oxidoreductasa (ND2)	Transporte de electrones	5178C>A	DMT2 NfD	1.49 (1.005-2.197), p < 0.05	1894	Han	China	37
Subunidad central 3 de la NADH oxidoreductasa (ND3)	Transporte de electrones	10398G>A	DMT2	2.67 (1.77-4.00), p = 0.001	236	Punjab, Jammu, Kashmir	India	35
Subunidad central 4 de la NADH oxidoreductasa (ND4)	Transporte de electrones	12026A>G	DMT2	5.81 (1.27-26.53), p = 0.01	236	Wuhan	China	35
Variantes mitocondriales asociadas a la protección contra el desarrollo de DMT2 y sus complicaciones								
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	16189T>C	DMT2	0.32 (0.14-0.71), p = 0.0045	132	Han	China	38
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	16519T>C	DMT2	0.13 (0.05-0.33), p = 0.000	132	Han	China	38
Subunidad central 1 de la NADH oxidoreductasa (ND1)	Transporte de electrones	3394T>C	DMT2	0.07 (0.01-0.56), p = 0.0015	132	Han	China	38
Subunidad central 2 de la NADH oxidoreductasa (ND2)	Transporte de electrones	4491G>A	DMT2	0.07 (0.01-0.56), p = 0.0015	132	Han	China	38
Haplogrupos mitocondriales asociados al riesgo de desarrollar DMT2 y sus complicaciones								
Haplogrupo	Complicación	n	RM (IC 95 %), p	Población	País	Referencia		
U3	NfD	904	3.75 (1.21-11.53), p = 0.04	Italiana	Italia	50		
H	RD	291	2.0 (1.3-3.0), p = 0.0012	Estadounidense	Estados Unidos	39		
T	RD	714	3.60 (1.02-12.66), p = 0.0046	Austriaca	Austria	40		
Haplogrupos mitocondriales asociados a la protección contra el desarrollo de DMT2 y sus complicaciones								
N9a	DMT2	286	0.55 (0.40-0.75), p = 0.0002	Coreana, japonesa	Corea, Japón	52		
Uk	RD	291	0.5 (0.3-0.8), p = 0.0049	Estadounidense	Estados Unidos	39		

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confianza; NfD: nefropatía diabética; RD: retinopatía diabética; RM: razón de momios.

rs4899250 en *RAD51L1*,²³ cuya proteína participa en la reparación del ADN de doble cadena durante la recombinación homóloga⁹ en población indígena pima.

Variantes genéticas en ADNmt asociadas a DMT2

En la DMT2, la mitocondria participa en la producción de energía en forma de adenosín trifosfato, la fosforilación oxidativa, la oxidación de lípidos y en el proceso de la síntesis y secreción de insulina;³⁴ consecuentemente, las variantes del ADNmt alterarían sus funciones moleculares.³⁵⁻³⁷ Variantes de riesgo se han identificado en *ND2*, *ND3* y *ND4* en diversas poblaciones y de protección en *ND1* y *ND2*.³⁸

En población mestiza mexicana se han reportado las siguientes variantes de riesgo de DMT2: 315_316insC, 489T>C, 16362T>C, y 16519T>C, localizadas en la región hipervariable del ADNmt.⁷ En población china se identificaron las variantes de protección 16189T>C y 16519T>C en la región hipervariable.³⁸ Asimismo, se identificaron los haplogrupos mitocondriales de riesgo a DMT2 de protección: N9a en poblaciones de Corea y Japón.⁴² No se han reportado haplogrupos asociados a DMT2 en población mexicana.

Variantes genéticas asociadas a complicaciones microvasculares

NfD, RD y NPD están relacionadas con la hiperglucemia de manera causal,⁴ donde el componente genético desempeña un papel importante en su aparición y evolución clínica.⁵

Variantes genéticas asociadas a NfD

La NfD es una de las principales causas de enfermedad renal crónica y terminal en el mundo. Su desarrollo en la DMT2 se debe a la interacción de factores metabólicos, hemodinámicos, inflamatorios y fibróticos, causantes de daño en tejidos y células renales, provocando hiperfiltración y pérdida de la función renal. Los fenotipos de la NfD dificultan el diagnóstico; consecuentemente, las variantes genéticas podrían usarse como biomarcadores.⁴³

Variantes genéticas en el ADN nuclear

En mestizos mexicanos se reportaron las variantes rs11362 y rs1799946 en *DEFB1* que confieren riesgo y protección, respectivamente;⁴⁴ este gen expresado

en el túbulo distal y el sistema colector del riñón participa en la eliminación de la infección por *Escherichia coli* uropatógena;⁹ las variantes de riesgo rs1800896, rs1800871 y rs1800872 en *IL-10*,⁴⁵ cuya proteína modula la inflamación y la homeostasis celular, pueden reducir la infiltración del tejido renal y el grado de fibrosis intersticial, inhibiendo la proliferación de células mesangiales;⁹ y rs1982073 y rs1800471 en *TGFβ1*,⁴⁶ que incrementa su proteína en pacientes con NfD y otras enfermedades renales fibróticas,⁹ lo que estaría afectando la regulación del sistema inmune.

En mexicoamericanos se identificaron las variantes de riesgo⁴⁷ rs7975752 en *MED13L*, cuya proteína es un coactivador transcripcional para genes transcritos por la RNA polimerasa II;⁹ rs731565 en *CNTNAP2*, donde la disminución de su proteína altera la migración y densidad en el córtex prefrontal medial y la agrupación de canales de potasio;⁹ y rs4849965 en *SOX11*, cuya proteína es un factor de transcripción que participa en el desarrollo embrionario del riñón y sus variantes genéticas incrementan la predisposición a anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario.⁹

En mestizos mexicanos se han identificado rs35652124 y rs2364723 en *NFE2L2*,⁴⁸ cuya proteína regula genes involucrados en procesos del metabolismo antioxidante, lípidos, catabolismo de iones, proteostasis e inhibición de la inflamación;⁹ por tanto, son variantes de protección a NfD.

Variantes genéticas en el ADNmt

En individuos con DMT2 y NfD, la hiperglucemia altera la energía mitocondrial, induciendo cambios en la cadena de transporte de electrones, aumento de ROS y disminución de adenosín trifosfato. Estas alteraciones incrementan la división mitocondrial, disminuyen los niveles de PGC1α, cambian la morfología mitocondrial y aumentan la apoptosis celular, agravando la NfD.⁴⁹

La variante de riesgo 5178C>A asociada a DMT2 en población china provoca mayor riesgo de complicaciones renales.³⁷ Asimismo, se ha asociado el haplogrupo mitocondrial U3 al riesgo a NfD en población italiana.⁵⁰ En población mexicana aún no existen estudios sobre variantes o haplogrupos mitocondriales asociados a NfD.

Variantes genéticas asociadas a RD

La RD se presenta en la tercera parte de las personas con DMT2 y es una de las principales causas

de pérdida de visión en personas > 40 años con evolución prolongada de DMT2 e hiperglucemia. Los mecanismos fisiopatológicos que causan la RD son mayor producción de radicales libres, productos de glicosilación avanzada, factores inflamatorios, factores genéticos y epigenéticos.⁵¹

Variantes genéticas en el ADN nuclear

Como factores de riesgo para RD, en población mexicanoamericana se ha asociado rs2300782 en *CAMK4*, cuya proteína es una quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina asociada a insulinoresistencia, a la inactivación de la señalización de la insulina y la captación de glucosa en células del trofoblasto;⁹ rs10501943 en *CNTN5*, cuyo producto participa en el desarrollo del sistema nervioso, el aumento de la presión arterial y de la hemoglobina glicosilada (las alteraciones en esta última sugieren una disminución en el transporte de oxígeno y, por tanto, la disminución de la producción de adenosín trifosfato en las mitocondrias afecta los tejidos oculares);⁹ rs1197310 en *BFSP2*, de la cual su proteína, faquinina, forma parte de los filamentos intermedios específicos del cristalino;⁹ rs763970 en *HNMT*, cuya proteína participa en la degradación de histamina y recluta células inmunes que causan daños en superficies oculares;⁹ y rs6427247 en *SCYL1BP1*,⁵² cuyo producto es un regulador que al unirse a la proteína Mdm2 promueve su ubiquitinación y estabiliza a p53, que a su vez acelera el proceso de senescencia de las células endoteliales.⁹

La variante 700 C>T en *KIR2DS4* de protección a RD⁵³ podría conferir protección a los tejidos oculares en población mestiza mexicana; su proteína participa en la regulación de la respuesta inmune; rs10519765 en *FMN*,⁵² cuya proteína interactúa con α -catenina en la producción de las uniones adherentes y polimerización de monómeros de actina;⁹ rs1445754 en *EDIL3*, cuya proteína, un factor proangiogénico, media la respuesta inmune y antiinflamatoria y regula la adhesión, proliferación, migración y angiogénesis de células endoteliales de la retina humana;⁹ rs899036 en *API*, cuya proteína es un regulador negativo de apoptosis en condiciones de estrés nutricional⁹; y rs599019 en *COLEC12*,⁵³ cuya proteína participa en la interiorización de la glucosa.⁹

Variantes genéticas en el ADNmt

Los cambios metabólicos de las células de la retina en condiciones de hiperglucemia pueden provocar

disfunción mitocondrial e inducir apoptosis, mitofagia y dinámica mitocondrial de forma adaptativa.⁵⁴ Hasta el momento, no se han identificado variantes en el ADNmt asociadas a RD, aunque en población caucásica (de Estados Unidos) se ha reportado la asociación de riesgo y protección de los haplogrupos H y U_k, respectivamente;³⁹ y en población caucásica europea se ha identificado el haplogrupo T como de riesgo.⁴⁰ En poblaciones mexicanas no existen estudios de asociación en el ADNmt.

Variantes genéticas asociadas a NPD

La NPD afecta a 20 % de las personas con DMT2, se caracteriza por el deterioro de la circulación sanguínea hacia los nervios periféricos y es causada por ROS, alteraciones neurovasculares, glicosilación proteica modificada, inmunomodulación, inflamación⁵⁵ y factores genéticos.

Variantes en el ADN nuclear

En poblaciones no mexicanas se han descrito variantes de riesgo para desarrollar NPD en los genes *ACE*, *MTHFR*, *GPx1*, *RMI2* y *MYBPHL* y variantes de protección en *CAT*, *MVB12B* y *RXRA*.^{56,57} En población mexicana no existen estudios de asociación con variantes nucleares para NPD.

Variantes en el ADNmt

En modelos animales y cultivos celulares se han observado alteraciones en el genoma mitocondrial que contribuyen al desarrollo y evolución de NPD, debido a que el potencial de la membrana mitocondrial se modifica, disminuyendo la actividad de la cadena respiratoria en neuronas sensoriales, donde un aumento en la concentración de glucosa incrementa la apoptosis.⁵⁸ No se identificaron estudios de asociación del genoma mitocondrial a NPD en la población mexicana u otras poblaciones.

Conclusiones

La fisiopatología de la DMT2 es causada principalmente por secreción insuficiente de insulina en las células β pancreáticas y pérdida de respuesta a la insulina en sus tejidos blanco. En esta revisión se describen variantes genéticas relacionadas con estas funciones, incluyendo las que alteran la expresión de

proteínas que participan en la regulación del metabolismo de la glucosa (*HMGA1*, *IGF2*, *IGF2BP2*, *TNF α* , *PPP1R3A* y *GCKR*), variantes genéticas que actúan en la regulación de la señalización de la insulina (*IRS-1*, *SOCS3*, *CDKAL1* y *SLC30A8*) y genes que influyen en su secreción (*KCNQ1*, *MC4R* y *ADRA2A*).

También se describen variantes genéticas que alteran la regulación del metabolismo de lípidos (*PPARG*) y la regulación de lípidos por vías hormonales (*Erb β* y *GHRL*), así como variantes genéticas que propician el aumento del transporte y síntesis de moléculas lipídicas (*ABCA1*, *ApoE* y *LPL*). Participan en la progresión de la DMT2 y propician la aparición de complicaciones macrovasculares por la acumulación de moléculas lipídicas, principalmente en arterias, así como en procesos inflamatorios. Se describen variantes genéticas en la DMT2 que participan en la inflamación (*IL-6*) y en la autoinmunidad (*HLA-A* y *HLA-C*). También se describen las variantes genéticas en *AGTR2*, *CDKN2A/2B* y *RAD51L1*, cuya función se desconoce en DMT2.

En relación con la NfD, se identificaron nueve variantes de riesgo y tres de protección en genes que participan en procesos de la respuesta inmune. En RD se identificaron cuatro variantes de riesgo y dos de protección en genes asociados a la estructura, proliferación, y senescencia de las células oculares.

Variantes genéticas asociadas a DMT2 se identificaron en el ADNmt, que podrían relacionarse con la producción de energía y la homeostasis de la glucosa que pueden afectar la función de la mitocondria, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, influyendo en la susceptibilidad a la enfermedad y sus complicaciones. En la región hipervariable que contiene sitios reguladores se encontraron cinco variantes de riesgo y dos de protección (Figura 2), lo que sugiere que estas variantes podrían alterar la regulación de la replicación y la transcripción, afectando al número de copias del ADNmt, aunque se desconoce su función directa en la DMT2. Variantes asociadas a DMT2 también se identificaron en los genes codificantes para subunidades del complejo I de la cadena de transporte de electrones, donde se observaron dos variantes de riesgo y dos de protección. En *ND2* se encontró una variante de riesgo asociada a DMT2 y NfD, la cual podría afectar los procesos de producción de energía.

Las variantes determinantes de los haplogrupos mitocondriales de protección N9a para DMT2 y Uk para RD, o los haplogrupos de riesgo U3 para NfD, H y T para RD, pueden estar participando en la

regulación del metabolismo de la mitocondria, por lo cual sugerimos realizar estudios con híbridos mitocondriales para conocer su función.

La alta prevalencia y mortalidad asociadas a estas patologías destacan la importancia de la identificación de los factores genéticos que permitirán el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y la identificación de nuevos blancos terapéuticos. Pese a la relevancia clínica de este tema en poblaciones mexicanas, las investigaciones son escasas, lo que representa un área de oportunidad de estudio para comprender las bases genéticas de DMT2, aplicadas a la predisposición, pronóstico y progresión de esta enfermedad y sus complicaciones.

Agradecimientos

Al Cinvestav por el apoyo que ha recibido nuestro grupo de investigación del Departamento de Genética y Biología Molecular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento público ni privado.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119

2. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65:s163-s168. DOI: 10.21149/14832
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer F, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(1):S19-S40. DOI: 10.2337/dc23-S002
4. Lyssenko V, Vaag A. Genetics of diabetes-associated microvascular complications. *Diabetologia.* 2023;66(9):1601-1613. DOI: 10.1007/s00125-023-05964-x
5. Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy. *Front Endocrinol.* 2022;13:816400. DOI: 10.3389/fendo.2022.816400
6. Goyal S, Rani J, Bhat MA, Vanita V. Genetics of diabetes. *World J Diabetes.* 2023;14(6):656-679. DOI: 10.4239/wjd.v14.i6.656
7. Santander-Lucio H, Totomoch-Serra A, Muñoz M de L, García-Hernández N, Pérez-Ramírez G, Valladares-Salgado A, et al. Variants in the control region of mitochondrial genome associated with type 2 diabetes in a cohort of Mexican mestizos. *Arch Med Res.* 2023;54(2):113-123. DOI: 10.1016/j.armed.2022.12.014
8. Martínez-Ramírez OC, Salazar-Piña DA, de Lorena RM, Castro-Hernández C, Casas-Ávila L, Portillo-Jacobo JA, et al. Association of NFκβ, TNFα, IL-6, IL-1β, and LPL polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and biochemical parameters in a Mexican population. *Biochem Genet.* 2021;59(4):940-965. DOI: 10.1007/s10528-021-10047-w
9. Stelzer G, Rosen N, Pläschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2016;54:1.30.1-1.30.33. DOI: 10.1002/cpbi.5
10. Berumen J, Orozco L, Betancourt-Cravioto M, Gallardo H, Zulueta M, Mendizabal L, et al. Influence of obesity, parental history of diabetes, and genes in type 2 diabetes: a case-control study. *Sci Rep.* 2019;9(1):2748. DOI: 10.1038/s41598-019-39145-x
11. Cruz M, Valladares-Salgado A, García-Mena J, et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(4):261-270. DOI: 10.1002/dmrr.1082
12. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet.* 2011;75(5):612-620. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x
13. Domínguez-Cruz MG, Muñoz ML, Totomoch-Serra A, García-Escalante MG, Burguenio J, Valadez-González N, et al. Pilot genome-wide association study identifying novel risk loci for type 2 diabetes in a Maya population. *Gene.* 2018;677:324-331. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.041
14. Totomoch-Serra A, Muñoz M de L, Burguenio J, Revilla-Monsalve MC, Pérez-Muñoz A, Diaz-Badillo Á. The ADRA2A rs553668 variant is associated with type 2 diabetes and five variants were associated at nominal significance levels in a population-based case-control study from Mexico City. *Gene.* 2018;669:28-34. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.078
15. Dong Y, Guo T, Traurig M, Mason CC, Kobes S, Perez J, et al. SIRT1 is associated with a decrease in acute insulin secretion and a sex specific increase in risk for type 2 diabetes in Pima Indians. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):661-665. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.001
16. Pullinger CR, Goldfine ID, Tanyolac S, Movsesyan I, Faynboym M, Durlach V, et al. Evidence that an HMGA1 gene variant associates with type 2 diabetes, body mass index, and high-density lipoprotein cholesterol in a Hispanic-American population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(1):25-30. DOI: 10.1089/met.2013.0086
17. Guzmán-Flores JM, Muñoz-Valle JF, Sánchez-Corona J, Cobián JG, Medina-Carrillo L, García-Zapién AG, et al. Tumor necrosis factor-α gene promoter-308G/A and-238G/A polymorphisms in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers.* 2011;30(1):19-24. DOI: 10.3233/DMA-2011-0759
18. Martínez-Ramírez OC, Salazar-Piña DA, Lorena R-GM de, et al. Association of NFκβ, TNFα, IL-6, IL-1β, and LPL polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and biochemical parameters in a Mexican population. *Biochem Genet.* 2021;59(4):940-965. DOI: 10.1007/s10528-021-10047-w
19. Pérez-Luque E, Malacara JM, Garay-Sevilla MaE, Fajardo ME. Association of the TNF-α -308G/A polymorphism with family history of type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Clin Biochem.* 2012;45(1-2):12-15. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.09.018
20. Guo X, Li C, Wu J, et al. The association of TNF-α -308G/A and -238G/A polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2019;39(12):BSR20191301. DOI: 10.1042/BSR20191301
21. Sánchez-Pozos K, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, de Los Angeles Granados-Silvestre M, Jiménez-Jacinto V, Verleyen J, et al. Whole-exome sequencing in Maya indigenous families: variant in PPP1R3A is associated with type 2 diabetes. *Mol Genet Genomics.* 2018;293(5):1205-1216. DOI: 10.1007/s00438-018-1453-2
22. Cid-Soto MA, Martínez-Hernández A, García-Ortiz H, Córdova EJ, Barrajas-Olmos F, Centeno-Cruz F, et al. Gene variants in AKT1, GSKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and mestizos. *Gene.* 2018;679:160-171. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.076
23. Hsueh W, Bennett PH, Esparza-Romero J, Urquidez-Romero R, Valencia ME, Ravussin E, et al. Analysis of type 2 diabetes and obesity genetic variants in Mexican Pima Indians: marked allelic differentiation among Amerindians at HLA. *Ann Hum Genet.* 2018;82(5):287-299. DOI: 10.1111/ahg.12252
24. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Valladares-Salgado A, Sharma T, Wacher-Rodarte N, Cruz M, et al. Sex/gender modifies the association between the MC4R p.Ile269Asn mutation and type 2 diabetes in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e112-e117. DOI: 10.1210/clinem/dgaa726
25. Reza-López SA, González-Gurrola S, Morales-Morales OO, Moreno-González JG, Rivas-Gómez AM, González-Rodríguez E, et al. Metabolic biomarkers in adults with type 2 diabetes: the role of PPARG-γ2 and PPARG-β/δ polymorphisms. *Biomolecules.* 2023;13(12):1791. DOI: 10.3390/biom13121791
26. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, Hassani Doabari M, Heshmatzad K, Rahbaran M, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):12764. DOI: 10.1038/s41598-020-69363-7
27. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population. *Diabetes.* 2007;56(7):1881-1887. DOI: 10.2337/db06-0905
28. González-Aldaco K, Roman S, Torres-Reyes LA, Panduro A. Association of apolipoprotein e2 allele with insulin resistance and risk of type 2 diabetes mellitus among an admixed population of Mexico. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3527-3534. DOI: 10.2147/DMSO.S268329
29. Herrera-López EE, Castelán-Martínez OD, Suárez-Sánchez F, Jaime H, Gómez-Zamudio JH, Peralta-Romero JJ, Cruz M, Valladares-Salgado A. The rs1256031 of estrogen receptor β gene is associated with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(5):631-633. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.018
30. Rivera-León EA, Llamas-Covarrubias MA, Sánchez-Enríquez S, Martínez-López E, González-Hita M, Llamas-Covarrubias IM. Leu72Met polymorphism of GHRL gene decreases susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):109. DOI: 10.1186/s12902-020-00596-3
31. Mendoza-Ramírez P, López-Olaiz MA, Morales-Fernández AL, Flores-Echiveste MI, Casillas-Navarro AJ, Pérez-Rodríguez MA, et al. Class I MHC polymorphisms associated with type 2 diabetes in the Mexican population. *Genes.* 2022;13(5):772. DOI: 10.3390/genes13050772
32. Cheng Z, Zhang C, Mi Y. IL-6 gene rs1800795 polymorphism and diabetes mellitus: a comprehensive analysis involving 42,150 participants from a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):95. DOI: 10.1186/s13098-022-00851-8
33. Lara-Riegos JC, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, Montúfar-Robles I, Peña-Rico MA, Sánchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4α, KCNJ11, PPARG, CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene.* 2015;565(1):68-75. DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.065
34. Blagov A, Nedosugova L, Kirichenko T, Sukhorukov V, Melnichenko A, Orekhov A. Mitochondrial dysfunction as a factor of energy metabolism disorders in type 2 diabetes mellitus. *Front Biosci (Schol Ed).* 2024;16(1):5. DOI: 10.31083/j.fbs1601005
35. Liu S-M, Zhou X, Zheng F, Lia X, Liub F, Zhanga H-M, Xie Y. Novel mutations found in mitochondrial diabetes in Chinese Han population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(3):425-435. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.09.032
36. Bhat A, Koul A, Sharma S, Rai E, Bukhari SI, Dhar MK, Bamezai RN. The possible role of 10398A and 16189C mtDNA variants in providing susceptibility to T2DM in two North Indian populations: a replicative study. *Hum Genet.* 2007;120(6):821-826. DOI: 10.1007/s00439-006-0272-4
37. Yang X, Zhang Y, Ma Y, Zhao Q, Lyu J. Effect of mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism on risks for type 2 diabetes mellitus and its complications. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015;32(6):855-860. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.06.023
38. Liao W-Q, Pang Y, Yu C-A, Wen J-Y, Zhang Y-G, Li X-H. Novel mutations of mitochondrial DNA associated with type 2 diabetes in Chinese Han population. *Tohoku J Exp Med.* 2008;215(4):377-384. DOI: 10.1620/tjem.215.377
39. Estopinal CB, Chocron IM, Parks MB, Wade EA, Roberson RM, Burgess LG, et al. Mitochondrial haplogroups are associated with severity of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(9):5589-5595. DOI: 10.1167/iovs.14-15149
40. Kofler B, Mueller EE, Eder W, Stanger O, Maier R, Weger M, et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study. *BMC Med Genet.* 2009;10(1):35. DOI: 10.1186/1471-2350-10-35

41. Pello R, Martín MA, Carelli V, Nijtmans LG, Achilli A, Pala M, et al. Mitochondrial DNA background modulates the assembly kinetics of OXPHOS complexes in a cellular model of mitochondrial disease. *Hum Mol Genet.* 2008;17(24):4001-4011. DOI: 10.1093/hmg/ddn303
42. Fuku N, Park KS, Yamada Y, Nishigaki Y, Cho YM, Matsuo H, et al. Mitochondrial haplogroup N9a confers resistance against type 2 diabetes in Asians. *Am J Human Genet.* 2007;80(3):407-415. DOI: 10.1086/512202
43. Chang D-Y, Li M-R, Yu X-J, Wang S-X, Chen M, Zhao M-H. Clinical and pathological characteristics of patients with nonproteinuric diabetic nephropathy. *Front Endocrinol.* 2021;12:761386. DOI: 10.3389/fendo.2021.761386.
44. Ochoa-Ramírez LA, Rodríguez-Millán J, Mendoza-Vázquez LF, Díaz-Camacho SP, Verdugo-Quiñonez SI, Rojas-Herrera DC, et al. β -defensin 1 gene polymorphisms are associated with kidney disease in Northwestern Mexicans with type 2 diabetes. *Immunol Invest.* 2022;51(5):1398-1406. DOI: 10.1080/08820139.2021.1948564
45. Chavarría-Buenrostro LE, Hernández-Bello J, Muñoz-Valle JF, Macías-Barragán J, Hernández-Carrillo LB, Topete-Reyes JF, et al. IL10 haplotypes are associated with diabetic nephropathy susceptibility in patients from Western Mexico. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(2):e22691. DOI: 10.1002/jcla.22691
46. Valladares-Salgado A, Angeles-Martínez J, Rosas M, García-Mena J, Utrera-Barillas D, Gómez-Díaz R, et al. Association of polymorphisms within the transforming growth factor- β 1 gene with diabetic nephropathy and serum cholesterol and triglyceride concentrations. *Nephrology.* 2010;15(6):644-648. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2010.01302.x
47. Iyengar SK, Sedor JR, Freedman BI, Kao WH, Kretzler M, Keller BJ, et al. Genome-wide association and trans-ethnic meta-analysis for advanced diabetic kidney disease: family investigation of nephropathy and diabetes. *PLoS Genet.* 2015;11(8):e1005352. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005352
48. Gómez-García EF, Cortés-Sanabria L, Cueto-Manzano AM, Vidal-Martínez MA, Medina-Zavala RS, López-Leal J, et al. Association of variants of the NFE2L2 gene with metabolic and kidney function parameters in patients with diabetes and/or hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2022;26(7-8):382-390. DOI: 10.1089/gtmb.2022.0041
49. Zhang PN, Zhou MQ, Guo J, Zheng HJ, Tang J, Zhang C, et al. Mitochondrial dysfunction and diabetic nephropathy: nontraditional therapeutic opportunities. *J Diabetes Res.* 2021;2021:1010268. DOI: 10.1155/2021/1010268
50. Achilli A, Olivieri A, Pala M, Hooshiar Kashani B, Carossa V, Perego UA, et al. Mitochondrial DNA backgrounds might modulate diabetes complications rather than T2DM as a whole. *PLoS One.* 2011;6(6):e21029. DOI: 10.1371/journal.pone.0021029
51. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(4):195-206. DOI: 10.1038/s41574-020-00451-4
52. Fu YP, Hallman DM, Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hayes MG, et al. Identification of diabetic retinopathy genes through a genome-wide association study among Mexican-Americans from Starr County, Texas. *J Ophthalmol.* 2010;2010:861291. DOI: 10.1155/2010/861291
53. Zenteno JC, Chacón-Camacho OF, Ordoñez-Labastida V, Miranda-Duarte A, Del Castillo C, Nava J, et al. Identification of genetic variants for diabetic retinopathy risk applying exome sequencing in extreme phenotypes. *Biomed Res Int.* 2024;2024:2052766. DOI: 10.1155/2024/2052766
54. Wu Y, Zou H. Research progress on mitochondrial dysfunction in diabetic retinopathy. *Antioxidants.* 2022;11(11):2250. DOI: 10.3390/antiox11112250
55. Pathak R, Sachan N, Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: a review. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:113025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113025
56. Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(10):1996-2013. DOI: 10.1002/acn3.50892
57. Tordai DZ, Hajdú N, Rácz R, Istenes I, Békeffy M, Vági OE, et al. Genetic factors associated with the development of neuropathy in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1815. DOI: 10.3390/ijms25031815
58. Jankovic M, Novakovic I, Nikolic D, Mitrovic Maksic J, Brankovic S, Petronic I, et al. Genetic and epigenomic modifiers of diabetic neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4887. DOI: 10.3390/ijms22094887

Genómica de enfermedades cardiometabólicas: contribuciones de grupos de investigación en México

Mayra Domínguez-Pérez,¹ Leonor Jacobo-Albavera,¹ Samuel Canizales-Quinteros² y Ma. Teresa Villarreal-Molina¹*

¹Laboratorio de Genómica de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto Nacional de Medicina Genómica; ²Unidad Periférica de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México

Resumen

El estudio de la genética de las enfermedades complejas ha contribuido a identificar individuos en riesgo de desarrollar dichas enfermedades, nuevas vías involucradas en su fisiopatología, así como potenciales blancos farmacológicos para su tratamiento y prevención. La identificación de variantes de riesgo de origen nativoamericano potencialmente podría beneficiar a cualquier paciente, sin importar su origen étnico. Esta revisión aborda algunas de las contribuciones más importantes de investigadores mexicanos al entendimiento de la genómica de enfermedades cardiometabólicas en la población de México, incluida la identificación de variantes específicas y estudios de genómica poblacional, con énfasis en abordajes evolutivos para estudiar las enfermedades complejas. Son necesarias colaboraciones multicéntricas con el análisis de grandes cohortes a largo plazo que incluyan datos genómicos, multiómicos, caracterización fina de los fenotipos y datos de exposición ambiental para aplicar estos conocimientos a la medicina de precisión.

PALABRAS CLAVE: Asociación genética. Enfermedades cardiometabólicas. Genómica. Poblaciones mexicana y nativa americana. Selección positiva.

Genomics of cardiometabolic disease: contributions of Mexican research groups

Abstract

Understanding the genetic architecture of complex disease has helped identify at risk individuals, new pathways involved in pathophysiology, and potential pharmacological targets for prevention and/or treatment. Thus, the identification of susceptibility variants of Native American origin can potentially benefit any patient, regardless of ethnic origin. The purpose of this review is to provide an overview of the most relevant contributions of Mexican researchers to knowledge on genomics of cardiometabolic disease in the Mexican population, including ethnic-specific variants and population genomics studies, stressing the importance of evolutionary approaches in understanding complex disease. Collaborative efforts and large long-term cohort studies including genomic, multi-omic, fine phenotyping and environmental exposure data are necessary to identify the clinical relevance of these variants and how they interact with the environment, to apply this knowledge to precision medicine.

KEYWORDS: Genetic association. Cardiometabolic disease. Genomics. Mexican and Native American populations. Positive selection.

*Correspondencia:

Ma. Teresa Villarreal-Molina
E-mail: mvillarreal@inmegen.gob.mx

Fecha de recepción: 30-11-2024

Fecha de aceptación: 09-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000939

Gac Med Mex. 2025;161:70-78

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los estudios genómicos que identifican variantes genéticas asociadas a rasgos complejos en diferentes poblaciones han realizado importantes contribuciones para comprender la arquitectura genética y las bases biológicas de las enfermedades humanas, así como para identificar a los individuos con mayor riesgo de desarrollar dichas enfermedades, nuevas vías implicadas en la fisiopatología y potenciales blancos farmacológicos en materia de prevención o tratamiento. Sin embargo, las investigaciones a gran escala no han logrado percibir la diversidad global, ya que se basan principalmente en poblaciones de ascendencia europea.^{1,2} Más de una década después de la publicación de los primeros estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), la subrepresentación de las poblaciones no europeas se ha convertido en una preocupación para la salud pública y la ciencia, ya que este sesgo tiene importantes implicaciones al momento de predecir el riesgo de una enfermedad en diferentes poblaciones. La identificación de variantes de susceptibilidad específicas de una población es útil no solo para calcular el riesgo de una enfermedad en diferentes grupos étnicos, sino también para ayudar a identificar mecanismos fisiopatológicos previamente desconocidos y nuevos blancos farmacológicos que podrían beneficiar a cualquier paciente, sin importar su origen étnico. El propósito de esta revisión es proporcionar una visión general de las contribuciones más relevantes de investigadores mexicanos para la comprensión de la genómica de las enfermedades cardiometabólicas en la población mexicana.

La importancia de estudiar a las poblaciones nativas y mestizas de América

Estudiar la genética de las poblaciones nativas de América (NATAM) es particularmente relevante no solo porque están subrepresentadas en los estudios genómicos, sino también porque los grupos humanos que descienden de ellas estuvieron sometidos a procesos evolutivos que modelaron su arquitectura genética, lo cual probablemente tiene implicaciones para la salud de las poblaciones actuales de México y América Latina. Estos procesos evolutivos pudieron contribuir a la alta prevalencia de enfermedades metabólicas tales como la obesidad, la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica

(MAFLD), la hipertrigliceridemia, la hipoalfalipoproteinemia y la diabetes tipo 2 (DT2) en la población mexicana.^{3,4}

Las primeras estimaciones de las proporciones de ancestría global en la población mexicana fueron reportadas por Lisker *et al.* hace varias décadas, con base en la presencia de variantes proteicas de los grupos sanguíneos ABO, MN, Rh y Duffy, haptoglobina, albúmina y factor BF, hemoglobina y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.⁵⁻⁷ Estas estimaciones fueron muy similares a las actuales formuladas con base en datos del genoma completo, que indican que la población mexicana tiene en promedio de 50 a 55 % de ancestría nativa americana, proporción que disminuye gradualmente de norte a sur a lo largo del territorio de México.^{8,9} Entre los estudios y cohortes de poblaciones mestizas mexicanas que han contribuido de manera significativa a la investigación genómica de enfermedades metabólicas se encuentran los siguientes: estudios de cohortes de adultos mexicanos,¹⁰⁻¹² el Estudio de Investigación sobre la Obesidad en Niños Mexicanos (ORSMEC),¹³ la Cohorte de Obesidad Infantil-Proyecto Infancia Saludable (COIPIS) del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado;¹⁴ estudios en niños en edad escolar,¹⁵ la cohorte de Cirugía de Obesidad en Mexicanos,¹⁶ la Cohorte de Trabajadores de la Salud, con especial énfasis en osteoporosis y rasgos metabólicos;¹⁷ la cohorte de Genética de la Enfermedad Aterosclerótica (GEA), diseñada para identificar factores genéticos asociados a la enfermedad arterial coronaria y sus factores de riesgo;¹⁸ y más recientemente, el Biobanco Mexicano.¹⁹

Además, diversos grupos de colaboración internacional que incluyen a investigadores mexicanos también han contribuido de forma relevante, tales como la Iniciativa Slim en Medicina Genómica para las Américas (SIGMA),²⁰ el Estudio Prospectivo de la Ciudad de México (MCPS),²¹ la Iniciativa de la Red Nacional de Obesidad México del Instituto Mexicano del Seguro Social^{22,23} y cohortes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.²⁴⁻²⁶ Los estudios de genes candidatos y los GWAS en población mexicana han confirmado el efecto de numerosas variantes genéticas comunes que confieren susceptibilidad a enfermedades metabólicas descubiertas en europeos, como la variante rs7903146 del gen *TCF7L2* (factor de transcripción 7 tipo 2) asociada a la DT2,²⁷⁻³⁰ y la variante rs9939609 del gen

FTO (alfa-cetoglutarato dioxigenasa *FTO*) asociada a mayor índice de masa corporal (IMC) y obesidad.³¹

La frecuencia de algunos de los alelos comunes asociados a enfermedades complejas se encuentra notablemente incrementada en las poblaciones NATAM de México, como la variante Ile148Met (rs738409) del gen de la adiponutrina o *PNPLA3*, un polimorfismo funcional asociado a todas las etapas de la esteatosis hepática.³²⁻³⁶ La frecuencia del alelo 148Met es de 22 % en europeos, 51 % en mestizos mexicanos y 75 % en grupos NATAM de México.³³ La asociación de este polimorfismo a MAFLD de manera consistente en diferentes poblaciones ha llevado a realizar estudios funcionales que han ayudado a esclarecer la fisiopatología de esta enfermedad. La adiponutrina es una proteína de gotas lipídicas con altos niveles de expresión en el hígado y el tejido adiposo, que transfiere ácidos grasos insaturados de los triglicéridos a los fosfolípidos.^{37,38} La sustitución de isoleucina por metionina altera esta función al abolir su actividad de remodelación lipídica, aunque su efecto sobre la acumulación de triglicéridos hepáticos resulta de la transrepresión de otra lipasa (*ATGL/PNPLA2*), lo cual provoca una menor lipólisis hepática. Recientemente, se encontró que esta variante provoca disfunción mitocondrial hepática, la cual a su vez disminuye la lipogénesis hepática de *novo* e incrementa la cetogénesis.³⁹ La alta frecuencia alélica y la interacción de esta variante con la obesidad probablemente contribuyen a la mayor prevalencia de MAFLD en la población mexicana.^{32,35}

Otro ejemplo de un polimorfismo con una muy alta frecuencia alélica en la población NATAM es la variante -677C/T (rs1801133) en el gen de la metil-tetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*). La actividad de esta enzima es aproximadamente 50% menor en individuos homocigotos *MTHFR* -677T/T.⁴⁰ Este polimorfismo no sinónimo (p.Ala222Val) se ha asociado a una amplia variedad de fenotipos tales como niveles elevados de homocisteína,⁴¹ defectos del tubo neural, fisuras faciales, cardiopatías congénitas⁴² y otros fenotipos cardiovasculares.⁴³⁻⁴⁵ Los resultados de metaanálisis recientes sugieren que esta variante también incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, particularmente en poblaciones asiáticas, hispanas o latinas, de mediana edad y de adultos mayores.^{46,47} Estas asociaciones no siempre son consistentes, posiblemente debido a diferencias en consumo de folato en la dieta.⁴⁵

Es importante mencionar que el alelo -677T es muy común en los mestizos mexicanos (frecuencia alélica

de 52 %), y su frecuencia es la más alta en el mundo en ciertos grupos NATAM de México (> 80 % en los grupos mocho, kaqchiquel y chuj del sureste de México, y > 70 % en mazatecos, mixtecos, zapotecos, totonacos y mazahuas).⁴⁸ Se desconoce la razón por la que aumentó su frecuencia en estas poblaciones, y dos escaneos independientes no lograron identificar ninguna señal sugestiva de selección positiva para esta variante.^{49,50} No obstante, se sugiere que la ancestría NATAM de la población mexicana podría contribuir a la alta prevalencia de enfermedades asociadas al déficit de folato.

Hallazgos nuevos en la población mexicana

Entre las contribuciones más destacadas de investigadores mexicanos a la genómica de las enfermedades metabólicas se encuentra la identificación de variantes específicas o más frecuentes en poblaciones de América Latina y de genes nuevos asociados a enfermedades metabólicas.

ABCA1/Arg230Cys y fenotipos cardiometabólicos

Mediante una estrategia de fenotipos extremos de niveles de c-HDL, se encontró una variante de cambio de sentido en el gen transportador de colesterol dependiente de ATP conocido como *ABCA1* (rs9282541, Arg230Cys). Esta variante es aparentemente privativa de poblaciones NATAM y poblaciones mestizas derivadas, y se asocia fuertemente a niveles más bajos de c-HDL en mestizos mexicanos e individuos NATAM.^{10,51} Debido a que esta variante tiene implicaciones en la salud y en la genómica poblacional, algunos genomistas internacionales argumentaron a favor de incluir a las poblaciones latinoamericanas en el proyecto 1000 Genomas.⁵² La asociación de la variante con niveles más bajos de c-HDL fue replicada en varios estudios independientes.⁵³⁻⁵⁶ El alelo 230Cys, por su parte, reduce la capacidad de eflujo de colesterol *in vitro* en aproximadamente 30 %. Además, una prueba de selección positiva basada en la longitud de haplotipos (índice de haplotipo integrado o iHS) identificó que el haplotipo que contiene la variante 230Cys es más largo que el ancestral, lo que sugiere un proceso de selección positiva posiblemente al conferir resistencia a enfermedades infecciosas tales como la malaria. No obstante, a pesar de

asociarse a dislipemia y síndrome metabólico, ambos factores de riesgo coronarios bien establecidos, la variante se asoció a menor riesgo de enfermedad arterial coronaria prematura en la cohorte GEA, probablemente debido a efectos pleiotrópicos.²¹

Esta variante se ha asociado de manera inconsistente a niveles de triglicéridos, IMC y DT2,^{51,54,57-59} lo cual sugiere la participación de otros factores ambientales como la dieta. Notablemente, dos estudios independientes reportaron interacciones de esta variante con macronutrientes dietéticos con diferencias de acuerdo con el sexo. Así, las mujeres premenopáusicas portadoras de la variante ABCA1/Arg230Cys que consumían una dieta con proporciones más bajas de grasas y más altas de carbohidratos mostraron un patrón metabólico global desfavorable, con niveles más bajos de c-HDL y adiponectina, niveles más altos de triglicéridos, mayor índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y mayor proporción de tejido adiposo visceral con respecto al subcutáneo.^{60,61}

Mediante diferentes abordajes, otros estudios han proporcionado más evidencia de las implicaciones nutrigenéticas de esta variante. En un estudio que evaluó el efecto de un portafolio dietético diseñado para incrementar las concentraciones plasmáticas de c-HDL en pacientes con dislipidemia, las mujeres portadoras de la variante Arg230Cys mostraron una mejor respuesta.⁶² Otro estudio encontró una correlación de frecuencias de 230Cys con datos arqueológicos de polen de *Zea* en Mesoamérica y Centroamérica. Además, los resultados de simulaciones de coalescencia bajo neutralidad y análisis de selección natural basado en diferencias de frecuencias alélicas entre poblaciones conocido como índice de fijación (F_{ST}) sugirieron que la domesticación del maíz fue la fuerza impulsora que aumentó la frecuencia del alelo 230Cys en esta región.⁶³ En conjunto, estos estudios apuntan que las interacciones gen-dieta desempeñan un papel importante en la variación interindividual de los niveles de lípidos y otros fenotipos metabólicos.

Puesto que la proteína ABCA1 regula el contenido de colesterol y fosfolípidos en la membrana plasmática, afectando las balsas lipídicas, la formación de micropartículas y la señalización celular en todos los tipos celulares, es probable que estudios futuros esclarezcan el posible papel de la variante ABCA1/Arg230Cys en otros fenotipos como la trombosis, los trastornos neurológicos, la susceptibilidad a infecciones virales y la degeneración macular relacionada con la edad,⁶⁴ entre otros.

Haplotipo SLC16A11 y DT2

En 2014, un GWAS realizado por el grupo SIGMA identificó un locus nuevo asociado a un riesgo 20 % mayor a desarrollar DT2, replicado en varios estudios independientes. El haplotipo dentro del gen *SLC16A11* fuertemente asociado a la DT2 incluye cuatro sustituciones de aminoácidos: p.Val113Ile, p.Asp127Gly, p.Gly340Ser y p.Pro443Thr. Aunque la frecuencia del haplotipo es baja en europeos, es alta entre las poblaciones NATAM (aproximadamente 50 %); aparentemente está presente en los humanos modernos por introgresión tras el mestizaje con los neandertales.²⁰ Este descubrimiento llevó a numerosas investigaciones que reportaron asociaciones de este haplotipo con DT2, otros rasgos metabólicos y metabolómicos, así como interacciones gen-gen y gen-estilo de vida no solo en mexicanos, sino también en japoneses, chilenos y otras poblaciones NATAM.⁶⁵⁻⁶⁹ El haplotipo de riesgo en *SLC16A11* también se asoció a una menor acción de la insulina, a niveles séricos más altos de alanina aminotransferasa y gammaglutamil transferasa en pacientes con DT2 y a un mayor tamaño de los adipocitos subcutáneos en mujeres con peso normal.⁷⁰

Estudios funcionales que buscan entender el papel de este transportador de monocarboxilatos acoplado a protones en la fisiopatología de DT2 han revelado que el haplotipo reduce la expresión hepática de *SLC16A11*, así como su localización en la superficie celular. Además, induce cambios en el metabolismo de ácidos grasos y lípidos asociados a un mayor riesgo de DT2.⁷¹ No obstante, los estudios en modelos murinos han producido resultados discrepantes,^{72,73} lo cual justifica realizar más estudios en diferentes tejidos para determinar si aumentar la función de *SLC16A11* podría o no tener beneficios terapéuticos.

SIDT2 Val636Ile, niveles de c-HDL y enfermedad arterial coronaria prematura

Más recientemente, en un GWAS para niveles de lípidos séricos en distintas cohortes mexicanas (incluidas GEA y ORSMEC) se identificó por primera vez una variante no sinónima dentro del gen *SID1*, miembro de la familia de transportadores transmembrana 2 (*SIDT2*). Esta variante se asoció a niveles séricos más altos de c-HDL, ApoA1 y glicerofosfolípidos, a niveles más bajos de c-LDL y ApoB, así como a un menor riesgo de enfermedad arterial coronaria prematura. La variante (p.Val636Ile) tiene una baja

frecuencia en europeos (1 %), una mayor frecuencia en mestizos mexicanos (10.3 %) y una frecuencia más alta en poblaciones NATAM (15 %). SIDT2 es una proteína lisosomal implicada en la degradación de ácidos nucleicos y el transporte intracelular de colesterol. Experimentos de mutagénesis dirigida en células HEK293T mostraron que la proteína con la variante Ile636 aumentó la captación de dehidroergosterol, un análogo del colesterol, lo cual sugiere que la variante causa una ganancia de función.¹⁶

Un estudio reciente mostró que la sobreexpresión de SIDT2 y ApoA1 provoca una mayor secreción de ApoA1 por las células HepG2, lo cual sugiere un papel novedoso para SIDT2 como una proteína que forma un complejo con ApoA1 y mejora su secreción al espacio extracelular.⁷⁴ Estos análisis funcionales son compatibles con su asociación a niveles más altos de c-HDL y destacan el papel de SIDT2 como un actor previamente desconocido en el metabolismo de colesterol/lipoproteínas y el riesgo cardiovascular, lo cual llevará a más investigaciones para entender el papel que desempeña el transporte intracelular de colesterol en las enfermedades humanas.

MC4R Ile269Asn y obesidad

Se sabe que las mutaciones de pérdida de función en el gen del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), un regulador clave del peso corporal altamente expresado en el hipotálamo, causan formas hereditarias de obesidad.^{75,76} Un estudio reciente describió una mutación poco frecuente en este gen (Ile269Asn, rs79783591) asociada tanto a obesidad infantil como adulta en la población mexicana. A pesar de su baja frecuencia (de aproximadamente 0.5 %), esta variante se asoció significativamente a obesidad infantil y del adulto; y los autores sugirieron que el alelo 269Asn podría haber surgido como una mutación fundadora en las poblaciones NATAM de México.⁷⁷ La importancia de esta variante quedó confirmada en la cohorte MCPS, en la cual la frecuencia del alelo de riesgo fue de 1.1 % de acuerdo con los hallazgos en 144 000 exomas de participantes de la Ciudad de México. En este estudio se infirió una frecuencia alélica de 1.6 % en los grupos indígenas de México, y una frecuencia alélica menor a 0.05 % en individuos africanos y europeos.²¹ Esta variante también incrementa la susceptibilidad a DT2 a través de efectos dependientes e independientes de la obesidad en la población mexicana,⁷⁸ mientras que un estudio posterior sugirió que la asociación de *MC4R* Ile269Asn con DT2 es específica para el sexo masculino.⁷⁹

Se ha propuesto que esta variante es uno de los contribuyentes genéticos más importantes a la obesidad en la población mexicana. Aunque se desconoce si se trata de una mutación accionable con implicaciones para la medicina de precisión, un estudio reciente comparó la respuesta a corto plazo (seis meses) a una dieta restrictiva, a tratamiento farmacológico y a cirugía mediante baipás gástrico en Y de Roux de individuos mexicanos con obesidad, con y sin la variante *MC4R* Ile269Asn. Los resultados del estudio sugieren que la presencia de al menos un alelo funcional de *MC4R* parece ser suficiente para permitir la pérdida de peso a corto plazo en respuesta a estos tres tratamientos.⁸⁰ Se requieren más investigaciones para descubrir otros efectos metabólicos de esta variante, así como posibles estrategias de prevención y medicina de precisión.

Variante MATE L125F y respuesta a la metformina

Los factores genéticos desempeñan un papel en la respuesta individual al tratamiento con metformina.⁸¹ En un estudio multiétnico que incluyó a 68 individuos mexicanos, se identificó una variante de cambio de sentido en el gen *SLC47A1* (rs77474263, Leu125Phe). Este gen codifica la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas 1 (MATE1), un transportador de cationes para varios solutos, incluida la metformina. Estudios *in vitro* en células HEK-293 mostraron una reducción notable del transporte de metformina en presencia del cambio de aminoácido Leu125Phe.⁸² Según la Base de Datos de Agregación del Genoma,⁸³ el alelo 125Phe es frecuente en latinoamericanos (11.5 %), casi ausente en otras poblaciones, y se encontró que es más frecuente entre los grupos NATAM (27 %), lo cual sugiere un origen nativoamericano.⁸⁴ Al buscar las consecuencias funcionales de esta variante, se compararon los niveles séricos de metformina y lactato según el genotipo dos horas después de la administración oral de metformina. Los niveles de lactato fueron similares en individuos homocigotos silvestres y heterocigotos, pero aumentaron 4.5 veces en el único individuo homocigoto para MATE1 125Phe incluido. Además, la variante mostró un efecto aditivo sobre las concentraciones séricas de metformina, con los niveles más altos en el individuo homocigoto y niveles intermedios en los heterocigotos. Esta variante debe examinarse más a fondo para determinar sus implicaciones farmacogenéticas en las poblaciones de México y América Latina.

Estudios en poblaciones NATAM. Genética poblacional

Inicialmente, mediante el uso de la tecnología de microarreglos se reportó una diversidad genómica alta entre grupos NATAM que residen actualmente en México.⁸ Posteriormente, Romero Hidalgo *et al.* secuenciaron el genoma completo de 12 individuos no emparentados de seis grupos indígenas diferentes; formularon inferencias sobre la historia demográfica e identificaron una proporción de variantes de cambio de sentido predichas como dañinas mayor de la esperada, junto con una alta frecuencia de variantes previamente asociadas a diferentes fenotipos biológicos en estos genomas.⁸⁵ Un estudio posterior de 76 secuencias completas del genoma de individuos no emparentados pertenecientes a 27 grupos indígenas diferentes confirmó esos hallazgos e identificó más de 44 000 nuevas variantes (de un solo nucleótido y deleciones/insersiones).⁸⁶ Además, un análisis reciente de ADN mitocondrial secuenciado en más de 500 individuos de 60 diferentes grupos NATAM distribuidos a largo del territorio mexicano identificó los haplogrupos mitocondriales previamente reportados en América (A2, B2, C1, D1 y D4h3a), así como varios subhaplogrupos nuevos. El subhaplogrupo nuevo más frecuente fue A2+64, y estudios de inferencia filogenética sugieren que derivó de una línea materna ancestral que se expandió a las islas del Caribe.⁸⁷

Estos estudios de genómica poblacional han contribuido a reconstruir la historia demográfica de las poblaciones NATAM y a entender cómo su arquitectura genética se ha visto afectada por la geografía y el establecimiento de la agricultura en Mesoamérica.^{19,88} Además, han revelado una amplia diversidad genética, la presencia de variantes raras y comunes de origen NATAM, y han permitido hacer inferencias sobre los posibles efectos de algunas de estas variantes en los fenotipos clínicos.

Abordaje evolutivo: pruebas de selección positiva para identificar variantes clínicamente relevantes en poblaciones NATAM

Los abordajes libres de hipótesis, como los GWAS, han sido exitosos en la identificación de genes asociados a rasgos complejos. Sin embargo, los abordajes evolutivos que buscan huellas de selección positiva en todo el genoma permiten identificar variaciones funcionales que responden a cambios ambientales y que podrían asociarse a enfermedades. Por esto, es de

suma importancia identificar estas señales adaptativas, particularmente en poblaciones NATAM. Aunque se puede especular sobre los procesos evolutivos que llevaron a la selección positiva de ciertas variantes, las consecuencias fenotípicas de estas variantes en las poblaciones actuales probablemente sean el resultado de pleiotropía y/o interacción con la dieta u otros factores ambientales. Varios estudios han utilizado métodos basados en la longitud de haplotipos o en frecuencias alélicas para identificar variantes con evidencias de selección, aunque son menos frecuentes los estudios que buscan asociaciones con enfermedades o que examinan las interacciones gen-ambiente.

Un estudio de la cohorte MAIS (*Metabolic Analysis in an Indigenous Sample*) utilizó un abordaje evolutivo para identificar señales de adaptación local en 325 individuos NATAM de cinco diferentes regiones geográficas de México mediante análisis bioinformáticos iHS y de ramificación poblacional.⁸⁸ Se encontraron señales de adaptación local en todas las regiones geográficas, y solo las halladas en los genes del receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (*PPARG*) y de la proteína 1 asociada a uniones adherentes (*AJAP1*), ambos reguladores negativos de la vía de señalización de Wnt/ β -catenina, fueron compartidas por todas las regiones geográficas. De manera notable, se identificaron vías enriquecidas de genes implicados en rutas metabólicas e inmunológicas. Además, se identificaron alelos bajo adaptación local que podrían influir en la composición del microbioma intestinal, destacando la importancia de la coevolución entre humanos y comunidades microbianas en respuesta a factores ambientales.

Ojeda Granados *et al.* emplearon un abordaje evolutivo diferente en poblaciones indígenas de México. Con base en genotipos distribuidos en todo el genoma y mediante una combinación de análisis de haplotipos y redes génicas, buscaron huellas genómicas de selección bajo un modelo de adaptación poligénica, asumiendo que la selección natural actúa simultáneamente sobre múltiples variantes.⁸⁹ Bajo este modelo, los autores identificaron señales genómicas de selección positiva en diferentes grupos NATAM de México. En la población seri del norte de México, encontraron señales de adaptación en genes implicados en el metabolismo del almidón y la sacarosa, así como en rutas del metabolismo de galactosa, fructosa y manosa, lo cual probablemente refleja una adaptación a la dieta. En los grupos del centro de México, reportaron señales de selección en genes pertenecientes a redes de sinapsis glutamatérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. En las poblaciones del sur de México,

además de encontrar huellas de selección similares a las de grupos del centro, identificaron huellas de selección en genes implicados en respuestas inmunes e inflamatorias a virus y tripanosomas. Esta investigación proporciona un reservorio de *loci* con posible relevancia biomédica para ser analizado en el futuro.⁸⁹

Uno de los pocos estudios que analiza asociaciones e interacciones gen-dieta bajo el abordaje evolutivo identificó una variante intrónica (rs174616) dentro del gen de la desaturasa de ácidos grasos 2 (*FADS2*), en un bloque de desequilibrio de ligamiento independiente de las señales de selección identificadas en otras poblaciones.⁵⁰ Esta variante se asoció a varios fenotipos cardiometabólicos, a una menor actividad de la desaturasa Δ -6 y a menores niveles de ácido dihomo-gamma-linolénico, así como a una mayor actividad de la desaturasa Δ -5 y mayores niveles de ácido eicosapentaenoico. Se debe mencionar que se hallaron interacciones gen-dieta significativas que implicaban al porcentaje de carbohidratos complejos consumidos en la dieta, afectando los niveles de lípidos, apolipoproteínas y adiponectina, mientras que la relación del ácido dihomo-gamma-linolénico con el índice HOMA-IR variaba según el genotipo de *FADS2*, lo cual sugiere que estos índices deben interpretarse de manera diferente de acuerdo con el genotipo.

Conclusiones

Se ha avanzado en el reconocimiento de variantes genéticas propias de poblaciones NATAM o que aumentaron su frecuencia significativamente en estas poblaciones. Se ha comenzado a entender las implicaciones de estas variantes en la salud, particularmente respecto a su asociación a fenotipos cardiometabólicos. Es necesario realizar grandes esfuerzos colaborativos con estudios de cohortes a gran escala y a largo plazo que incorporen datos genómicos y multiómicos, rasgos fenotípicos finos e información de exposición ambiental, para definir la relevancia clínica de estas variantes y cómo interactúan con el entorno, con el fin de aplicar este conocimiento en la medicina de precisión.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para hacer esta revisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucró datos personales de pacientes ni requirió aprobación ética. No se aplicaron las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. *Nature*. 2016;538(7624):161-164. DOI: 10.1038/538161a
2. Popejoy AB. Diversity in precision medicine and pharmacogenetics: methodological and conceptual considerations for broadening participation. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:257-271. DOI: 10.2147/PGPM.S179742
3. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut2022. *Salud Publica Mex*. 2023;65:s163-s168. DOI: 10.21149/14832
4. INSP [Internet]. México: Resultados de la ENSANUT 2020-2023. Instituto Nacional de Salud Pública.; 2024 Ago 29. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/presentan-resultados-de-la-ensanut-2020-2023>
5. Lisker R, Pérez-Briceño R, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in the state of Puebla, Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 1988;76(3):331-335. DOI: 10.1002/ajpa.1330760307
6. Lisker R, Ramírez E, González-Villalpando C, Stern MP. Racial admixture in a Mestizo population from Mexico City. *Am J Human Biol*. 1995;7(2):213-216. DOI: 10.1002/ajhb.1310070210
7. Lisker R, Ramírez E, Briceño RP, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol*. 1990;62(6):791-801.
8. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras A V., et al. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* (1979). 2014;344(6189):1280-1285. DOI: 10.1126/science.1251688
9. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(21):8611-8616. DOI: 10.1073/pnas.0903045106
10. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vázquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population. *Diabetes*. 2007;56(7):1881-1887. DOI: 10.2337/db06-0905
11. Villalobos-Comparan M, Flores-Dorantes MT, Villarreal-Molina MT, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*. 2008;16(10):2296-2301. DOI: 10.1038/oby.2008.367
12. Velázquez-Román J, Angulo-Zamudio UA, León-Sicaños N, Medina-Serrano J, DeLira-Bustillos N, Villamil-Ramírez H, et al. Association of FTO, ABCA1, ADRB3, and PPARG variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):108025. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108025
13. Morán-Ramos S, López-Contreras BE, Villarruel-Vázquez R, Ocampo-Medina E, Macías-Kauffer L, Martínez-Medina JN, et al. Environmental and intrinsic factors shaping gut microbiota composition and diversity and its relation to metabolic health in children and early adolescents: A population-based study. *Gut Microbes*. 2020;11(4):900-917. DOI: 10.1080/19490976.2020.1712985
14. Jiménez-Osorio AS, Aguilar-Lucio AO, Cárdenas-Hernández H, Mulsalem-Younes C, Solares-Tlapechco J, Costa-Urrutia P, et al. Polymorphisms in adipokines in Mexican children with obesity. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1-5. DOI: 10.1155/2019/4764751

15. López-Rodríguez G, Estrada-Neria A, Suárez-Diéguez T, Tejero ME, Fernández JC, Galván M. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: differences by sex and genetic ancestry. *Gene*. 2020;754:144840. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144840
16. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Macías-Kauffer LR, Jacobo-Albavera L, López-Contreras BE, Posadas-Sánchez R, et al. Genome-wide association study identifies a functional SIRT2 variant associated with HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) levels and premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2494-2508. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315391
17. Denova-Gutiérrez E, Flores YN, Gallegos-Carrillo K, Ramírez-Palacios P, Rivera-Paredes B, Muñoz-Aguirre P, et al. Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Publica Mex*. 2016;58(6):708. DOI: 10.21149/spm.v58i6.8299
18. Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, Antúnez-Argüelles E, Bautista-Grande A, Vargas-Alarcón G, et al. Stoll M, editor. The ABCA1 gene R230C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *PLoS One*. 2012;7(11):e49285. DOI: 10.1371/journal.pone.0049285
19. Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, Quinto-Cortés CD, Barbarena-Jonas C, Medina-Muñoz SG, et al. Mexican biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature*. 2023;622(7984):775-783. DOI: 10.1038/s41586-023-06560-0
20. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Williams AL, Jacobs SBR, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014;506(7486):97-101. DOI: 10.1038/nature12828
21. Ziyatdinov A, Torres J, Alegre-Díaz J, Backman J, Mbatchou J, Turner M, et al. Genotyping, sequencing and analysis of 140,000 adults from Mexico City. *Nature*. 2023;622(7984):784-793. DOI: 10.1038/s41586-023-06595-3
22. Vázquez-Moreno M, Mejía-Benítez A, Sharma T, Peralta-Romero J, Locía-Morales D, Klünder-Klünder M, et al. Association of AMY1/AMY2A copy numbers and AMY1/AMY2 serum enzymatic activity with obesity in Mexican children. *Pediatr Obes*. 2020;15(8):e12641. DOI: 10.1111/ijpo.12641
23. Locía-Morales D, Vázquez-Moreno M, González-Dzib R, Domínguez-Hernández C, Pérez-Herrera A, Robles-Ramírez RJ, et al. Association of total and pancreatic serum amylase enzymatic activity with insulin resistance and the glucose and insulin responses to oral starch test in Mexican children. *Pediatr Obes*. 2022;17(12). DOI: 10.1111/ijpo.12965
24. Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet*. 2022;54(5):560-572. DOI: 10.1038/s41588-022-01058-3
25. Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna T, Pajukanta P. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 2014;63(7):887-894. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.03.012
26. Ko A, Cantor RM, Weissglas-Volkov D, Nikkola E, Reddy PMVL, Sinsheimer JS, et al. Amerindian-specific regions under positive selection harbour new lipid variants in Latinos. *Nat Commun*. 2014;5(1):3983. DOI: 10.1038/ncomms4983
27. Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdóttir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320-323. DOI: 10.1038/ng1732
28. Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Vázquez-Cárdenas P, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Guillén R, et al. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314-3321. DOI: 10.2337/db11-0550
29. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet*. 2011;75(5):612-620. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x
30. Parra E, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet*. 2007;71(4):359-366. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00780.x
31. Fraying TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* (1979). 2007;316(5826):889-894. DOI: 10.1126/science.1141634
32. Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Canizales-Quinteros S, Domínguez-López A, Ponciano-Rodríguez G, et al. More evidence for the genetic susceptibility of Mexican population to nonalcoholic fatty liver disease through PNPLA3. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):250-255. DOI: 10.5604/01.3001.0010.8644
33. Larrieta-Carrasco E, Acuña-Alonzo V, Velázquez-Cruz R, Barquera-Lozano R, León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, et al. PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo populations. *Mol Biol Rep*. 2014;41(7):4705-4711. DOI: 10.1007/s11033-014-3341-0
34. Flores YN, Velázquez-Cruz R, Ramírez P, Bañuelos M, Zhang Z-F, Yee HF, et al. Association between PNPLA3 (rs738409), LYPLAL1 (rs12137855), PPP1R3B (rs4240624), GCKR (rs780094), and elevated transaminase levels in overweight/obese Mexican adults. *Mol Biol Rep*. 2016;43(12):1359-1369. DOI: 10.1007/s11033-016-4058-z
35. Larrieta-Carrasco E, León-Mimila P, Villarreal-Molina T, Villamil-Ramírez H, Romero-Hidalgo S, Jacobo-Albavera L, et al. Association of the I148M/PNPLA3 variant with elevated alanine transaminase levels in normal-weight and overweight/obese Mexican children. *Gene*. 2013;520(2):185-188. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.038
36. Posadas-Sánchez R, López-Uribe AR, Posadas-Romero C, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Ocampo-Arcos WA, et al. Association of the I148M/PNPLA3 (rs738409) polymorphism with premature coronary artery disease, fatty liver, and insulin resistance in type 2 diabetic patients and healthy controls. *The GEA study*. *Immunobiology*. 2017;222(10):960-966. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.08.008
37. Luukkonen PK, Nick A, Hölltä-Vuori M, Thiele C, Isokuortti E, LaIlukka-Brück S, et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. *JCI Insight*. 2019;4(16). DOI: 10.1172/jci.insight.127902
38. Mitsche MA, Hobbs HH, Cohen JC. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 promotes transfers of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem*. 2013;288(18):6958-6968. DOI: 10.1074/jbc.RA118.020333
39. Luukkonen PK, Porthan K, Ahlholm N, Rosqvist F, Dufour S, Zhang X-M, et al. The PNPLA3 I148M variant increases ketogenesis and decreases hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial function in humans. *Cell Metab*. 2023;35(11):1887-1896.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.10.008
40. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111-113. DOI: 10.1038/ng0595-111
41. Nakai K, Itoh C, Nakai K, Habano W, Gurwitz D. Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1(5):353-361. DOI: 10.2165/00129784-200101050-00005
42. Li J, Feng D, He S, Yang H, Su Z, Ye H. Association of MTHFR 677C > T gene polymorphism with neonatal defects: a meta-analysis of 81444 subjects. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2022;42(6):1811-1822. DOI: 10.1080/01443615.2022.2039908
43. Khandanpour N, Willis G, Meyer FJ, Armon MP, Loke YK, Wright AJA, et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: a case-control study and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2009;49(3):711-718. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.10.004
44. Mir R, Elfaki I, Javid J, Barnawi J, Altayar MA, Albalawi SO, et al. Genetic determinants of cardiovascular disease: The Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS), Krüppel-Like Factor-14 (KLF-14), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), MiRNAs27a and their association with the predisposition and susceptibility to Co. Life. 2022;12(11):1905. DOI: 10.3390/life12111905
45. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas A de J, Núñez-Martínez ME, Gamboa R, Huesca-Gómez C, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029618780344. DOI: 10.1177/1076029618780344
46. Kumar P, Mishra A, Prasad MK, Verma V, Kumar A. Relationship of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T variation with susceptibility of patients with ischemic stroke: A meta-analysis. *Cureus*. 2022; DOI: 10.7759/cureus.28218
47. Zhao L, Li T, Dang M, Li Y, Fan H, Hao Q, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs1801133 (677C>T) gene polymorphism with ischemic stroke risk in different populations: an updated meta-analysis. *Front Genet*. 2023;13:1021423. DOI: 10.3389/fgene.2022.1021423
48. Contreras-Cubas C, Sánchez-Hernández BE, García-Ortiz H, Martínez-Hernández A, Barajas-Olmos F, Cid M, et al. Heterogenous distribution of MTHFR gene variants among mestizos and diverse Amerindian groups from Mexico. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163248. DOI: 10.1371/journal.pone.0163248
49. García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, Reynolds A, Flores-Huacuja M, Snow M, et al. Unraveling signatures of local adaptation among indigenous groups from Mexico. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2251. DOI: 10.3390/genes13122251
50. Romero-Hidalgo S, Sagaceta-Mejía J, Villalobos-Comparán M, Tejero ME, Domínguez-Pérez M, Jacobo-Albavera L, et al. Selection scan in Native Americans of Mexico identifies FADS2 rs174616: evidence of gene-diet interactions affecting lipid levels and delta-6-desaturase activity. *Heliyon*. 2024;10(15):e35477. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35477
51. Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet*. 2010;19(14):2877-2885. DOI: 10.1093/hmg/ddq173

52. Ávila-Arcos MC. The gene variant that helped put Latinxs in the 1000 genomes project. *Nat Rev Genet.* 2022;23(12):712-713. DOI: 10.1038/s41576-022-00538-w
53. Flores-Dorantes T, Arellano-Campos O, Posadas-Sánchez R, Villarreal-Molina T, Medina-Urrutia A, Romero-Hidalgo S, et al. Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-C levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clin Chim Acta.* 2010;411(17-18):1214-1217. DOI: 10.1016/j.cca.2010.04.025
54. Ochoa-Guzmán A, Moreno-Macias H, Guillén-Quintero D, Chávez-Talavera O, Ordoñez-Sánchez ML, Segura-Kato Y, et al. R230C but not -565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL-cholesterol levels. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1061-1071. DOI: 10.1007/s40618-020-01187-8
55. Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Rodríguez-Guillén R, Ordoñez-Sánchez ML, et al. The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: a population based nation wide study. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):146-1450. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.049
56. Peña-Espinoza BI, Torre-Horta E, Ortiz-López MG, Menjivar M. ABCA1 variant rs9282541 is associated with metabolic syndrome in Maya children. *Ann Hum Genet.* 2024;88(4):279-286. DOI: 10.1111/ahg.12546
57. Gamboa-Meléndez MA, Galindo-Gómez C, Juárez-Martínez L, Gómez FE, Díaz-Díaz E, Ávila-Arcos MA, et al. Novel association of the R230C variant of the ABCA1 Gene with high triglyceride levels and low high-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican school-age children with high prevalence of obesity. *Arch Med Res.* 2015;46(6):495-501. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.07.008
58. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Millar-García A, et al. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes.* 2008;57(2):509-513. DOI: 10.2337/db07-0484
59. Lara-Riegos JC, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, Montúfar-Robles I, Peña-Rico MA, Sánchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4 α , KCNJ11, PPAR γ , CDKN2A/B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene.* 2015;565(1):68-75. DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.065
60. Jacobo-Albavera L, Posadas-Romero C, Vargas-Alarcón G, Romero-Hidalgo S, Posadas-Sánchez R, González-Salazar M del C, et al. Dietary fat and carbohydrate modulate the effect of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) R230C variant on metabolic risk parameters in premenopausal women from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12(1):45. DOI: 10.1186/s12986-015-0040-3
61. Romero-Hidalgo S, Villarreal-Molina T, González-Barrios JA, Canizales-Quinteros S, Rodríguez-Arellano ME, Yañez-Velazco LB, et al. Carbohydrate intake modulates the effect of the ABCA1 -R230C variant on HDL cholesterol concentrations in premenopausal women. *J Nutr.* 2012;142(2):278-283. DOI: 10.3945/jn.111.152421
62. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Larrieta E, Canizales-Quinteros S, Torres N. Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):268-272. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.08.007
63. Hünemeier T, Amorim CEG, Azevedo S, Contini V, Acuña-Alonso V, Rothhammer F, et al. Kivisild T, editor. Evolutionary responses to a constructed niche: ancient Mesoamericans as a model of gene-culture coevolution. *PLoS One.* 2012;7(6):e38862. DOI: 10.1371/journal.pone.0038862
64. Jacobo-Albavera L, Domínguez-Pérez M, Medina-Leyte DJ, González-Garrido A, Villarreal-Molina T. The role of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) in human disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1593. DOI: 10.3390/ijms22041593
65. Miranda-Lora AL, Cruz M, Molina-Díaz M, Gutiérrez J, Flores-Huerta S, Klünder-Klünder M. Associations of common variants in the SLC16A11, TCF7L2, and ABCA1 genes with pediatric-onset type 2 diabetes and related glycemic traits in families: a case-control and case-parent trio study. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(8):824-831. DOI: 10.1111/pedi.12497
66. Almeda-Valdes P, Gómez Velasco D V, Arellano Campos O, Bello-Chavolla OY, del Rocio Sevilla-González M, Viveros Ruiz T, et al. The SLC16A11 risk haplotype is associated with decreased insulin action, higher transaminases and large-size adipocytes. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(2):99-107. DOI: 10.1530/EJE-18-0677
67. Kimura Y, Higuchi I, Kobayashi M, Furugen A, Narumi K, Suzuki Y, et al. The association between SLC16A11 haplotype and lipid metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes. *Drug Metab Pharmacokin.* 2021;37:100376. DOI: 10.1016/j.dmpk.2020.100376
68. Sevilla-González M, Garibay-Gutiérrez MF, Vargas-Vázquez A, Medina-García AC, Ordoñez-Sánchez ML, Clish CB, et al. Metabolic profile alterations associated with the SLC16A11 risk haplotype following a lifestyle intervention in people with prediabetes. *Curr Dev Nutr.* 2024;8(9):104444. DOI: 10.1016/j.cdnut.2024.104444
69. Williams RC, Hanson RL, Peters B, Kearns K, Knowler WC, Bogardus C, et al. Epistasis between HLA-DRB1*16:02:01 and SLC16A11 T-C-G-T reduces odds for type 2 diabetes in Southwest American Indians. *Diabetes.* 2024;73(6):1002-1011. DOI: 10.2337/db23-0925
70. Mardones L, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva AM, Troncoso-Pantoja C, Martorell M, et al. Genetic variants in the SLC16A11 gene are associated with increased BMI and insulin levels in nondiabetic Chilean population. *Arch Endocrinol Metab.* 2021; DOI: 10.20945/2359-3997000000359
71. Rusu V, Hoch E, Mercader JM, Tenen DE, Gymrek M, Hartigan CR, et al. Type 2 diabetes variants disrupt function of SLC16A11 through two distinct mechanisms. *Cell.* 2017;170(1):199-212.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.011
72. Hoch E, Florez JC, Lander ES, Jacobs SBR. Gain-of-function claims for type-2-diabetes-associated coding variants in SLC16A11 are not supported by the experimental data. *Cell Rep.* 2019;29(3):778-780. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.09.021
73. Zhang T, Qi Z, Wang H, Ding S. Adeno-associated virus-mediated knockdown of SLC16A11 improves glucose tolerance and hepatic insulin signaling in high fat diet-fed mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(02):104-111. DOI: 10.1055/a-0840-3330
74. Sampieri A, Asanov A, Méndez-Acevedo KM, Vaca L. SIDT2 associates with Apolipoprotein A1 (ApoA1) and facilitates ApoA1 secretion in hepatocytes. *Cells.* 2023;12(19):2353. DOI: 10.3390/cells12192353
75. Yeo GSH, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet.* 1998;20(2):111-112. DOI: 10.1038/2404
76. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet.* 1998;20(2):113-114. DOI: 10.1038/2407
77. Vázquez-Moreno M, Zeng H, Locia-Morales D, Peralta-Romero J, Asif H, Maharaj A, et al. The melanocortin 4 receptor p.Ile269Asn mutation is associated with childhood and adult obesity in Mexicans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1468-e1477. DOI: 10.1210/clinem/dg2276
78. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Valladares-Salgado A, Sharma T, Pérez-Herrera A, Gonzalez-Dzib R, et al. The MC4R p.Ile269Asn mutation confers a high risk for type 2 diabetes in the Mexican population via obesity dependent and independent effects. *Sci Rep.* 2021;11(1):3097. DOI: 10.1038/s41598-021-82728-w
79. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Valladares-Salgado A, Sharma T, Wacher-Rodarte N, Cruz M, et al. Sex/gender modifies the association between the MC4R p.Ile269Asn mutation and type 2 diabetes in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e112-e117. DOI: 10.1210/clinem/dgaa726
80. Salazar-Valencia IG, Villamil-Ramírez H, Barajas-Olmos F, Guevara-Cruz M, Macías-Kauffer LR, García-Ortiz H, et al. Effect of the melanocortin 4-Receptor Ile269Asn mutation on weight loss response to dietary, phentermine and bariatric surgery interventions. *Genes (Basel).* 2022;13(12):2267. DOI: 10.3390/genes13122267
81. Todd JN, Florez JC. An Update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. *Pharmacogenomics.* 2014;15(4):529-539. DOI: 10.2217/pgs.14.21
82. Ha Choi J, Wah Yee S, Kim MJ, Nguyen L, Ho Lee J, Kang J-O, et al. Identification and characterization of novel polymorphisms in the basal promoter of the human transporter, MATE1. *Pharmacogenomics.* 2009;19(10):770-780. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328330eeca
83. gnomAD Browser [Internet]. Variant 17-19548051-C-T. Broad Institute; 2024. Disponible en: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/17-19548051-C-T?dataset=gnomad_r4
84. Morales-Rivera MI, Alemón-Medina R, Martínez-Hernández A, Gómez-Garduño J, Mirzaeicheshmeh E, Altamirano-Bustamante NF, et al. The L125F MATE1 variant enriched in populations of Amerindian origin is associated with increased plasma levels of metformin and lactate. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112009. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112009
85. Romero-Hidalgo S, Ochoa-Leyva A, García-arrubio A, Acuña-Alonso V, Antúnez-Argüelles E, Balcazar-Quintero M, et al. Demographic history and biologically relevant genetic variation of Native Mexicans inferred from whole-genome sequencing. *Nat Commun.* 2017;8(1):1005. DOI: 10.1038/s41467-017-01194-z
86. Aguilar-Ordoñez I, Pérez-Villatoro F, García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Ballasteros-Villascán J, González-Buenfil R, et al. Whole genome variation in 27 Mexican indigenous populations, demographic and biomedical insights. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249773. DOI: 10.1371/journal.pone.0249773
87. Flores-Huacuja M, Snow M, Ramos-Madriral J, Contreras-Cubas C, Barajas-Olmos F, González-Oliver A, et al. Whole mitogenome analysis highlights demographic history and shared connections among distal Indigenous groups of Mexico complete mitogenome sequencing from 60 Mexican Native American groups. *bioRxiv.* 2023;2023.09.03.556146. DOI: 10.1101/2023.09.03.556146
88. García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, Cid-Soto MÁ, Córdova EJ, Centeno-Cruz F, et al. The genomic landscape of Mexican indigenous populations brings insights into the peopling of the Americas. *Nat Commun.* 2021;12(1):5942. DOI: 10.1038/s41467-021-26188-w
89. Ojeda-Granados C, Abondio P, Setti A, Samo S, Gnecci-Ruscione GA, González-Orozco E, et al. Dietary, cultural, and pathogens-related selective pressures shaped differential adaptive evolution among Native Mexican populations. *Mol Biol Evol.* 2022;39(1). DOI: 10.1093/molbev/msab290

Genética de la enfermedad arterial coronaria prematura en el mexicano

Rosalinda Posadas-Sánchez,¹  Giovanni Fuentesvilla-Álvarez¹  y Gilberto Vargas-Alarcón^{2*} 

¹Departamento de Endocrinología; ²Departamento de Biología Molecular y Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad arterial coronaria es un padecimiento crónico y multifactorial, considerado un problema de salud en el mundo. En su desencadenamiento participan factores ambientales y genéticos. Diversos estudios, incluyendo los del genoma completo y de genes candidatos, han sugerido la participación de múltiples genes en el desarrollo de esta patología. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones se ha realizado en poblaciones caucásicas y orientales. Se ha identificado que los mexicanos presentan una mezcla de genes caucásicos, indígenas y africanos, composición que varía conforme al sitio del país donde se analice. Considerando lo anterior, los resultados de estudios realizados en otras poblaciones no pueden aplicarse a los mexicanos. En 2008, por iniciativa del doctor Carlos Posadas Romero, se inició el proyecto GEA (Genética de la Enfermedad Aterosclerosa), con el objetivo de generar conocimiento sobre los factores ambientales y genéticos que contribuyen a la enfermedad arterial coronaria prematura en la población mexicana. La presente revisión muestra la participación de la genética en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria prematura en los mexicanos, con base en los resultados obtenidos en la cohorte GEA.

PALABRAS CLAVE: Aterosclerosis. Enfermedad arterial coronaria prematura. Población mexicana. Polimorfismos.

Genetics of the premature coronary artery disease in Mexicans

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is a chronic and multifactorial disease, considered a global health problem. Environmental and genetic factors participate in its development. Various studies, including whole genome and candidate gene studies, have suggested the participation of multiple genes in developing this pathology. However, most of these studies have been conducted in Caucasian and Eastern populations. Studies conducted on the Mexican population show that Mexicans have a mixture of Caucasian, Indigenous, and African genes, this mixture varies according to the site of the Mexican Republic being analyzed. Given this, studies conducted in other populations cannot be applied to Mexicans. In 2008, at the initiative of Dr. Carlos Posadas Romero, the GEA (Genetics of Atherosclerotic Disease) project was launched, whose objective is to generate knowledge about environmental and genetic factors in patients with premature CAD (pCAD). The present review shows the participation of genetics in the development of pCAD in Mexicans, based on the results obtained in the GEA cohort.

KEYWORDS: Atherosclerosis. Premature Coronary Artery Disease; Mexican Population; Polymorphisms.

*Correspondencia:

Gilberto Vargas-Alarcón

E-mail: gvargas63@yahoo.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-12-2024

Fecha de aceptación: 30-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000435

Gac Med Mex. 2025;161:79-88

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Epidemiología

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la causa principal de muerte en las naciones industrializadas de Occidente y en numerosos países con economías emergentes. La morbimortalidad por EAC tiene grandes diferencias en las diversas poblaciones del mundo. Es más alta en Estados Unidos y en los países del norte de Europa, mientras que las tasas son bajas en Japón y en algunos países del Mediterráneo.¹ En México, por muchos años fue considerada una entidad poco frecuente. Sin embargo, en la segunda mitad del siglo pasado, su prevalencia se incrementó gradual y progresivamente hasta alcanzar el primer lugar como causa de mortalidad en la población.^{2,3} Afecta tanto a hombres como a mujeres, pero en los primeros su aparición es a edad más temprana, mientras que en las mujeres suele tener un peor pronóstico.⁴ Actualmente, un número considerable de casos ocurre en jóvenes, grupo caracterizado por alta actividad económica, por lo que el costo social del padecimiento es muy importante.

Fisiopatología

La EAC es una consecuencia del desarrollo de la aterosclerosis, una patología crónica de evolución lenta que impacta las arterias de mediano y gran calibre, que se manifiesta clínicamente cuando ocurre trombosis.⁵ La conceptualización de la aterosclerosis ha evolucionado desde su concepción como un proceso pasivo de acumulación de colesterol en la pared vascular hacia su definición como una patología inflamatoria crónica.

La placa aterosclerótica se caracteriza por la acumulación de lípidos en la pared vascular, acompañada de células del sistema inmune como macrófagos, células T y mastocitos. Los macrófagos son los encargados de fagocitar a las partículas de LDL oxidadas, formando lo que se conoce como células espumosas, las cuales son rodeadas por una capa fibrosa a través de la acción de células vasculares del músculo liso. La lesión inicial, denominada estría grasa, se caracteriza por un depósito subendotelial de lípidos, células espumosas cargadas con colesterol y células T.⁶ Con el transcurso del tiempo, se complica con la presencia de células apoptóticas, necróticas, residuos celulares y cristales de colesterol, y se constituye un centro necrótico en la lesión. Esta estructura está revestida por una capa fibrosa de espesor variable. La región

superior, denominada hombro de la lesión, se encuentra infiltrada con células T activadas, macrófagos y mastocitos, los cuales generan mediadores proinflamatorios y enzimas. La expansión de la placa puede inducir estenosis y reducir la luz del vaso, contribuyendo de este modo a la isquemia del tejido adyacente.

La trombosis surge posterior a la ruptura de la placa, exponiendo material trombogénico presente en el epicentro de la lesión; se produce agregación plaquetaria, coagulación y la formación de un trombo que puede obstruir la luz del vaso, o bien, desprenderse un coágulo capaz de obstruir el flujo sanguíneo de un vaso en una localización distante al lugar de procedencia. La aterotrombosis desencadena isquemia, lo que resulta en infarto agudo de miocardio o infarto cerebral (Figura 1).

Factores de riesgo cardiovascular

Los precursores de la aterosclerosis han sido identificados por estudios epidemiológicos prospectivos realizados en poblaciones de varios países. Entre los factores de riesgo cardiovascular están las dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y los valores bajos del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [colesterol-HDL]), la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes *mellitus*.⁷ Por otro lado, varios estudios han demostrado que la historia familiar positiva de EAC prematura (antes de los 55 años de edad en hombres y antes de los 65 años en mujeres) es un factor de riesgo importante para padecer la enfermedad, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo conocidos.⁸⁻¹¹ La complejidad genética de la susceptibilidad a padecer EAC parece ser considerable y, además, cada uno de los numerosos factores de riesgo clínicos para la EAC tiene su propia base genética compleja.¹²

Antecedentes familiares y genéticos de la enfermedad coronaria

La presencia de enfermedad cardiovascular en varios integrantes de una misma familia está relacionada con una serie de factores de riesgo específicos para enfermedad cardiovascular, tanto convencionales como relacionados con el estilo de vida, en cada uno de los cuales están involucrados elementos ambientales y genéticos. Los pacientes con antecedentes familiares de EAC presentan tasas más

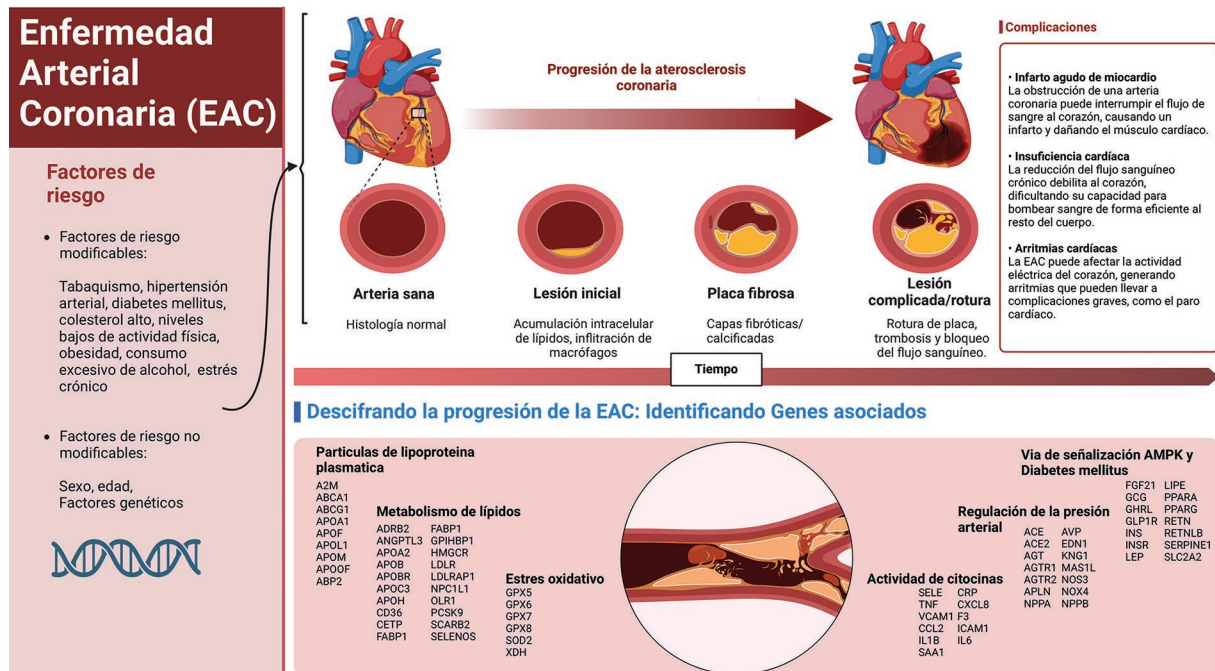


Figura 1. Progresión de la enfermedad arterial coronaria (EAC) y factores asociados. Se muestran los factores de riesgo modificables y no modificables, junto con las fases de desarrollo de la aterosclerosis coronaria, desde una arteria sana hasta la lesión complicada. Se presentan las principales complicaciones de la EAC y los genes asociados a distintos procesos patológicos, como el metabolismo de lípidos, el estrés oxidativo y la regulación de la presión arterial.

elevadas de factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, lo cual reduce las posibilidades de prevención.

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular incrementan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (45 % más común en personas con hermanos afectados), accidente cerebrovascular (50 % más frecuente en individuos con parientes de primer grado), fibrilación auricular (80 % más probable en personas con antecedentes de la enfermedad en sus padres), insuficiencia cardíaca (con probabilidad 70 % más alta en individuos con antecedentes familiares positivos en sus progenitores) y enfermedad arterial periférica (con probabilidad 80 % más alta en individuos con antecedentes familiares positivos). El incremento de la enfermedad cardiovascular se debe a la influencia conjunta de factores genéticos, epigenéticos y ambientales.¹³

La presencia de enfermedad cardiovascular en una familia podría estar vinculada con ciertos comportamientos específicos como fumar y consumir alcohol, o factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes mellitus y la obesidad. Estos factores, a su vez, tienen una influencia ambiental y genética. A diferencia de los factores de riesgo de la

genética mendeliana, en la cual una mutación suele ser la causa directa de una enfermedad, los elementos que influyen en una característica compleja pueden incrementar la probabilidad de desarrollar la condición sin necesariamente desencadenarla. El impacto de cualquier factor que contribuya al riesgo puede ser de magnitud reducida, pero extenderse ampliamente en una población; también puede ser significativo, pero afectar a una minoría o incrementar el riesgo en presencia de factores ambientales.

Los antecedentes familiares de infarto agudo de miocardio en el lado paterno elevan significativamente el riesgo de desarrollar esta enfermedad en los hombres y duplican las probabilidades de padecerlo. En las mujeres, el riesgo se incrementa en aproximadamente 70 %.^{11,14} Los antecedentes de infarto agudo de miocardio en ambos padres aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad, sobre todo si uno de ellos sufrió un infarto a una edad temprana.^{8,15}

La investigación sobre la enfermedad cardiovascular en hermanos ha demostrado que existe un incremento de 45 % en la probabilidad de padecer la enfermedad, tanto en hombres como en mujeres, después de considerar los factores de riesgo cardiovascular.¹⁶

El antecedente familiar de angina de pecho, infarto agudo de miocardio, angioplastia o cirugía de revascularización temprana aumenta el riesgo de mortalidad en aproximadamente 40 %, tanto por enfermedad coronaria como por enfermedad cardiovascular.^{17,18} En una investigación en el ámbito internacional que abarcó a personas menores de 55 años con síndrome coronario agudo, se observó que un porcentaje mayor de mujeres (28 %) que de hombres (20 %) tenía antecedentes familiares positivos de enfermedad coronaria. No obstante, en comparación con los pacientes sin antecedentes familiares, aquellos con antecedentes familiares de EAC presentaron una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como dislipidemia y obesidad. Las mujeres con antecedentes familiares presentaron una mayor frecuencia de cada uno de los factores de riesgo convencionales (obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión), con excepción del tabaquismo.^{19,20}

Genética

Aunque continuamente aparecen reportes sobre nuevos marcadores genéticos para la enfermedad cardiovascular, todavía falta mucho por entender sobre las bases genómicas de la EAC. Estudios recientes que han utilizado diferentes estrategias complementarias entre sí, como los de genes candidatos, ligamiento y escrutinio del genoma completo, realizados principalmente en poblaciones caucásicas y asiáticas, han identificado diversas variantes genéticas o polimorfismos que pueden conferir susceptibilidad para aterosclerosis y EAC. Entre los polimorfismos identificados mediante estudios de escrutinio del genoma completo destacan las variantes rs10757274 y rs1412831, cercanas a los genes *CDKN2a* y *CDKN2B*,^{21,22} cuya asociación con EAC se ha replicado en todas las poblaciones estudiadas hasta el momento. Este tipo de estudios y el análisis de genes candidatos en algunas poblaciones han identificado polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de carbohidratos y lípidos asociados a EAC: han sido reportados genes como *ABCA1*, *PPARG*, *LPL*, *CETP* y *LIPC G*.²³⁻²⁶

Otros trabajos han reportado polimorfismos en regiones promotoras de genes que codifican citocinas pro y antiinflamatorias asociadas a la susceptibilidad a desarrollar EAC, entre los que destacan los de los genes de IL-6,^{27,28} IL-10²⁹ e IL-1,³⁰ así como los del gen del factor de necrosis tumoral alfa.^{29,31-33} Si bien los resultados no siempre han sido consistentes, las

evidencias sugieren que tanto los polimorfismos comunes como las variantes raras en genes que participan en el metabolismo de lípidos y en la cascada inflamatoria están involucrados en la etiología de la EAC.³⁴⁻³⁶ La complejidad de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la EAC se define por la extensa red de genes que participan en su fisiopatología. Las interacciones pueden ser visualizadas mediante redes de interacción genética, como las generadas por la herramienta STRING,³⁷ que evidencian la relación entre diferentes rutas metabólicas. En un análisis de interacción genética en el que se tomaron en cuenta genes asociados a la progresión de la EAC identificados en diferentes trabajos, se detectaron ocho grupos relacionados con lipoproteínas, metabolismo de lípidos, señalización de AMPK, diabetes mellitus, complejos lipoproteicos, regulación de la presión arterial, hemostasia, actividad de citocinas y desintoxicación de especies reactivas, que incluyen un total de 132 genes, los cuales mantienen una relación importante (Figura 2).

Cada uno de estos grupos representa un conjunto de rutas biológicas interconectadas que, al alterarse, contribuyen de manera conjunta a la predisposición a EAC; la red de interacción refuerza la idea de que se trata de una enfermedad multifactorial,^{38,39} en la que las variaciones en múltiples genes y sus interacciones son necesarias para desencadenar el proceso aterosclerótico.⁴⁰ Este enfoque de red permite visualizar cómo estas rutas se entrelazan y colaboran, no de forma aislada, sino como parte de un sistema biológico complejo.^{41,42}

El análisis de enriquecimiento de términos de Gene Ontology⁴³ y las rutas de la base de datos KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)⁴⁴ permiten identificar procesos biológicos, funciones moleculares y componentes celulares relevantes en los que están involucrados los genes previamente agrupados.

La figura 3 muestra la vía de señalización de la cardiomiopatía (KEGG pathway: hsa05415). En este diagrama, cada recuadro representa diferentes moléculas, proteínas, genes y metabolitos involucrados en la progresión de la cardiomiopatía diabética. Los elementos coloreados en rojo indican los genes o proteínas identificados o que tienen algún nivel de enriquecimiento según el análisis de String y Gene Ontology realizado, donde se observa la resistencia a la insulina y al metabolismo de la glucosa en el cardiomiocito y otras células, como los fibroblastos y las células endoteliales. El estrés oxidativo y la

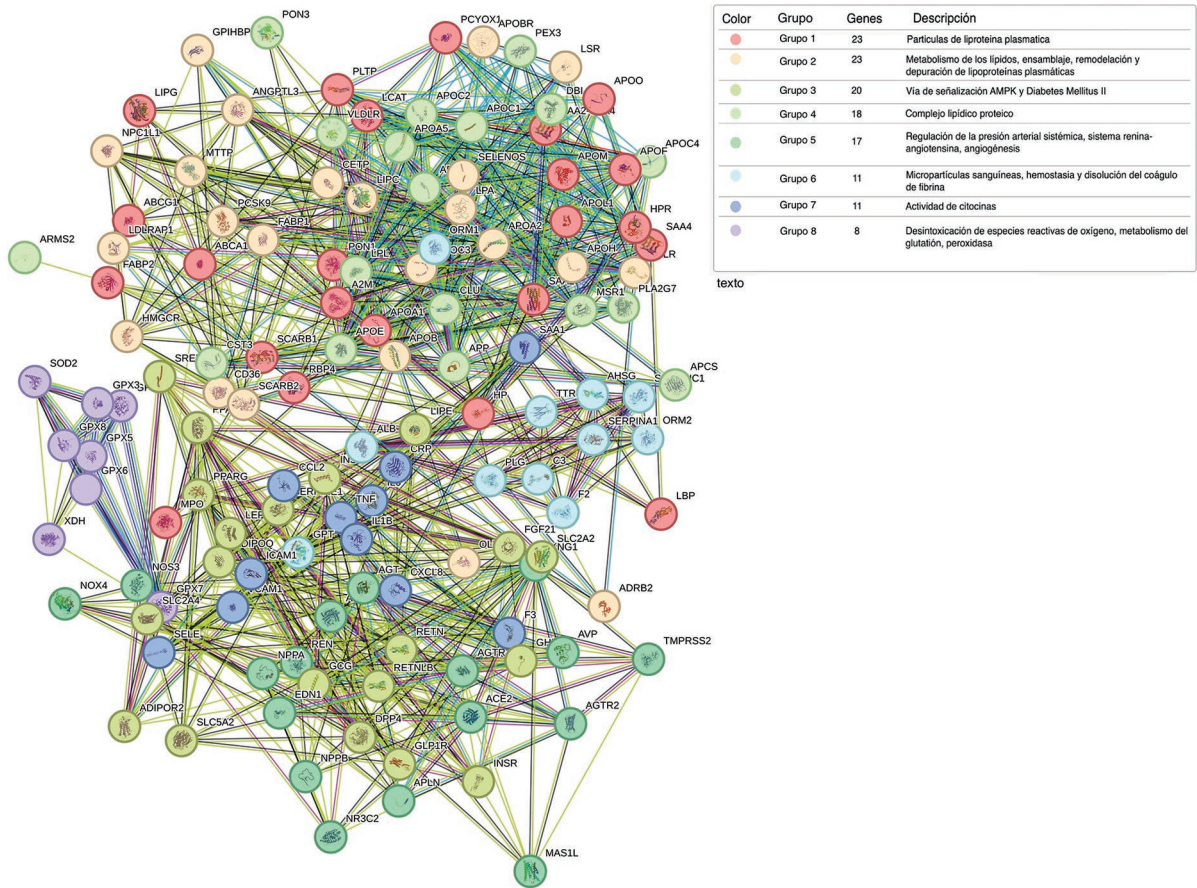


Figura 2. Grupos de interacción generada en STRING para proteínas relacionadas con la progresión de la EAC. Cada grupo está coloreado según su función biológica principal, representando subprocessos específicos.

producción de ROS (especies reactivas de oxígeno, por sus siglas en inglés)⁴⁵ tienen una implicación en la vía de señalización de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)⁴⁶ y del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β),⁴⁷ que a su vez se encuentran relacionados con la fibrosis y la remodelación cardíaca.⁴⁸ Además, destacan varios procesos que conducen a fibrosis, estrés celular y, eventualmente, apoptosis de los cardiomiocitos, lo que contribuye a la disfunción cardíaca por daño mitocondrial y disminución de ATP que afecta la función celular,⁴⁹ que a su vez coadyuva a la muerte del cardiomiocito y a la disfunción contráctil.

Estudios de genes asociados a la EAC prematura en mexicanos

Aun cuando se han reportado diversos estudios sobre la participación de la genética en el desarrollo de la EAC, la mayoría han sido realizados en

poblaciones caucásicas y orientales;⁵⁰ considerando las características genéticas de los mexicanos, no se pueden aplicar a esta población. Desde finales de la década de los ochenta y principios de los noventa del siglo pasado, los estudios pioneros del doctor Lisker⁵¹ analizaron diversos marcadores genéticos y mostraron que la población mexicana está construida por una mezcla de genes caucásicos, amerindios y africanos. Estos datos han sido corroborados en investigaciones más recientes con el uso de otros marcadores genéticos.⁵²

En la población mexicana son relativamente pocos los estudios que han investigado las bases genómicas de la EAC.^{53,54} Algunos trabajos han reportado la asociación de genes como *LPL*,⁵⁵ *USF1*⁵⁵ y *ABCA1*^{56,57} con factores de riesgo coronario, pero no se ha analizado si se asocian a la EAC.

El proyecto GEA (Genética de la Enfermedad Aterosclerosis) representa un avance significativo en la comprensión de las bases genéticas de la

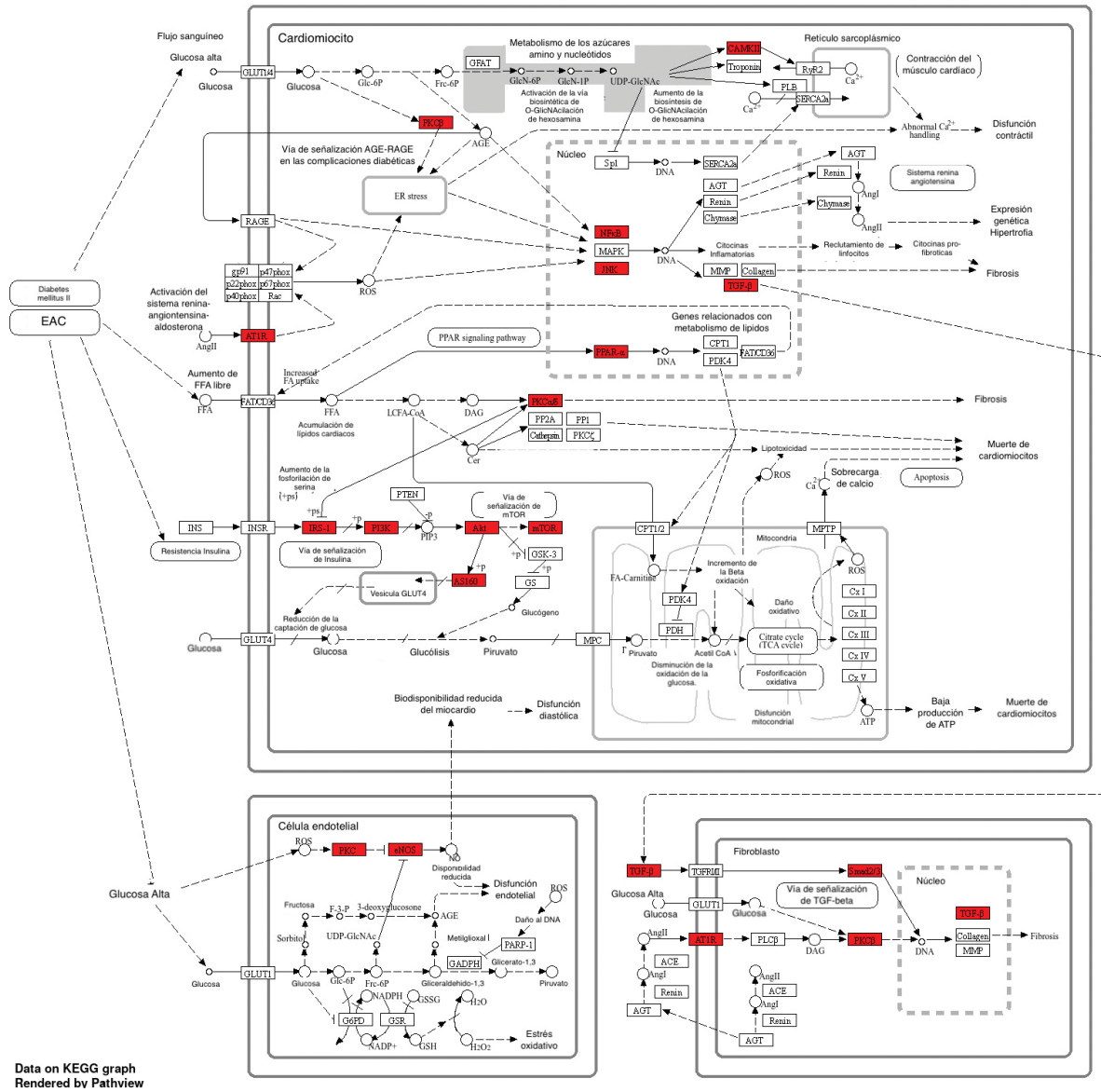


Figura 3. Diagrama de la vía de señalización y su relación con la enfermedad arterial coronaria (EAC). En pacientes diabéticos, la hiperglucemia crónica y la resistencia a la insulina desencadenan procesos como el estrés oxidativo, la inflamación crónica y el daño endotelial. Estos factores promueven la formación y progresión de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias, lo que incrementa el riesgo de isquemia y de eventos cardiovasculares. La fibrosis y el daño mitocondrial contribuyen a la disfunción cardíaca, acelerando la progresión de la EAC hacia insuficiencia cardíaca.

aterosclerosis en la población mexicana. A medida que se han identificado marcadores genéticos relevantes en otras poblaciones, en la mexicana se ha vuelto crítica la necesidad de un enfoque específico debido a su mezcla genética.⁵⁸

El proyecto GEA se enfoca en identificar variantes genéticas que puedan predisponer a EAC prematura en la población mexicana. Esto incluye el estudio de variantes comunes y variantes raras, con el fin de entender mejor su relación con factores de riesgo tradicionales como hipertensión, diabetes,

dislipidemias y obesidad, prevalentes en la población mexicana. Gracias a este proyecto, se han identificado variantes en diversos genes asociadas al desarrollo de la EAC prematura, genes que codifican moléculas involucradas en mecanismos relacionados con la aterosclerosis. Destacan genes como *SREBF-1c*, *SREBF-2*,⁵⁹ *IL-12A*,⁶⁰ *PCSK9*,⁶¹ *IL-35* y *EBI3*,⁶² *IL-27*,⁶³ *DPP4*⁶⁴ y *ABCA1*,⁶⁵ que participan en la inflamación crónica y regulación de los lípidos (Tabla 1). Este enfoque ha permitido generar conocimiento relacionado con la patogénesis de la EAC

Tabla 1. Resumen de estudios genéticos en la EAC prematura en la población mexicana: proyecto GEA

Estudio	Población (n)	Métodos	Resultados
Villareal-Molina (2012) ⁶⁵	2193	Biomarcadores	Alelo 230C de ABCA1 asociado a menor riesgo de EAC prematura
Posadas-Sánchez (2016) ⁶⁸	1276	Análisis bioquímico	Bajo magnesio sérico asociado a mayor riesgo de calcificación y EAC prematura
Posadas-Sánchez (2016) ⁶³	2269	PCR en tiempo real	Asociación entre IL-27 y resistencia a la insulina en pacientes con EAC prematura
Posadas-Sánchez (2017) ⁶²	2035	PCR en tiempo real	Polimorfismos IL-12A y EBI3 asociados a menor riesgo de EAC prematura
Juárez-Rojas (2017) ⁶⁹	818	Cuestionarios y análisis genético	Las concentraciones bajas de adiponectina se asocian a mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica
Posadas-Sánchez (2018) ⁷⁰	2262	PCR en tiempo real	Asociación de polimorfismos en el gen Raet1e con el desarrollo temprano de EAC prematura y varios factores cardiometabólicos
Vargas-Alarcón (2018) ⁷¹	1479	PCR en tiempo real	Variantes en el gen MRE11A se relacionan con la acumulación de grasa abdominal y mayor riesgo de aterosclerosis
Vargas-Alarcón (2019) ⁵⁹	1 325	PCR en tiempo real	Variantes en SREBF-1c y SREBF-2 relacionadas con dislipidemias y mayor riesgo de EAC prematura
Vázquez-Vázquez (2020) ⁶⁰	2163	PCR en tiempo real	Los polimorfismos de IL-12B reducen el riesgo de desarrollar EAC prematura
Zamarrón-Licon (2021) ⁶¹	1496	PCR en tiempo real	El polimorfismo rs2479409 de PCSK9 se relaciona con el riesgo de aterosclerosis
Vargas-Alarcón (2021) ⁶⁷	2112	PCR en tiempo real	Polimorfismos de IL-37 asociados a menor inflamación y riesgo de EAC prematura
Vargas-Alarcón (2022) ⁶⁴	2740	Enzimología y PCR en tiempo real	rs17574 del gen DPP4 asociado a bajos niveles de HDL y mayor riesgo de EAC prematura
Antonio-Villa (2023) ⁷²	862	Imagenología de tejido adiposo	Tejido adiposo visceral, predictor independiente de enfermedad coronaria
Romero-Hidalgo (2024) ⁷³	466	Análisis de variantes genéticas, PCR en tiempo real	Se identificó una señal de selección positiva en el rs174616 del gen FADS2, asociada a parámetros cardiometabólicos y ácidos grasos
Posadas-Sánchez (2024) ⁷⁴	2042	PCR en tiempo real	Polimorfismo rs1024611 del MCP-1 asociado a incremento de EAC prematura y concentraciones de MCP-1

prematura y, en un futuro, será importante para definir el riesgo de un individuo de desarrollar este padecimiento y aplicarlo en lo que ahora conocemos como la medicina personalizada.

El proyecto GEA ha permitido identificar importantes asociaciones entre variantes genéticas y el riesgo de EAC prematura en los mexicanos, contribuyendo a la comprensión de los mecanismos genéticos específicos en esta población. Entre los hallazgos más destacados se encuentra el polimorfismo R230C del gen *ABCA1*,⁶⁵ asociado a una reducción en el riesgo de EAC prematura, lo cual sugiere una adaptación genética que podría ser exclusiva o prevalente en

individuos mexicanos, coincidente con los resultados de otros grupos de trabajo que han identificado el mismo comportamiento de este polimorfismo en diferentes poblaciones mexicanas.⁶⁶ Además, variantes en genes como *PCSK9* y *DPP4*⁶⁴ han mostrado una relación significativa con los niveles de lípidos en sangre y el riesgo de calcificación arterial y aterosclerosis subclínica. Por su parte, el polimorfismo rs2479409 en el gen *PCSK9* se ha asociado a la regulación del colesterol-LDL,⁶¹ hallazgo que podría tener implicaciones en estrategias de prevención específicas en esta población.

El estudio también ha explorado polimorfismos en genes que codifican para moléculas proinflamatorias como IL-12B e IL-37,⁶⁰ que tienen un impacto en la inflamación crónica y en la inmunidad. Los polimorfismos del gen de IL-37⁶⁷ se asociaron a menor inflamación y, por ende, a un riesgo reducido de EAC prematura, con lo que destaca la importancia de los factores genéticos en la regulación de respuestas inflamatorias en la aterosclerosis. El proyecto GEA es un esfuerzo integral para caracterizar la base genética de la EAC prematura en mexicanos,⁶⁸⁻⁷⁴ proporciona conocimiento para su futura aplicación en la medicina personalizada, con la posibilidad de desarrollar intervenciones dirigidas que tomen en cuenta el perfil genético único de esta población. Estos resultados no solo subrayan la complejidad genética de la EAC prematura, sino también la relevancia de realizar investigaciones específicas en poblaciones latinoamericanas para mejorar la precisión en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Este enfoque integrado busca mitigar la incidencia de la EAC prematura en México y sentar las bases para una medicina de precisión que permita una mejor calidad de vida para los pacientes afectados.

Consideraciones finales

La EAC es una patología crónica y multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales. Desde hace varios años se han reportado estudios del genoma completo y de genes candidatos que establecen la participación de diversos genes en la EAC. Sin embargo, sus resultados no pueden aplicarse a la población mexicana, debido a las diferencias genéticas de los mexicanos comparados con otras poblaciones. Los reportes que emplean diversos marcadores genéticos han definido que el mexicano tiene una mezcla de genes caucásicos, amerindios y africanos, la cual varía de acuerdo con la región de la República Mexicana que se analiza. Por lo anterior, en 2008 se diseñó el estudio GEA, el cual tiene como objetivo definir los factores genéticos y ambientales que conllevan al desarrollo de la EAC prematura en la población mexicana. Gracias a dicho proyecto se han definido marcadores genéticos de riesgo y de protección para dicha patología en esta población. La información generada en estos estudios permitirá construir una escala de riesgo genético para esta enfermedad, la cual podrá ser utilizada en un futuro para definir el riesgo en estos individuos y de esta forma dar un paso importante en la medicina personalizada.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su profundo agradecimiento a todos los participantes e instituciones que han contribuido al conocimiento de la genética de la EAC en la población mexicana.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol.* 1986;57(14). DOI: 10.1016/0002-9149(86)90659-4
2. Lozano-Ascencio R, Escamilla-Cejudo JA, Escobedo-de la Peña J, López-Cervantes M. Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985. *Salud Publica Mex.* 1990;32(4):405-415. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5310/5485#>
3. INEGI [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/default.html>
4. Posadas RC. Epidemiología de las dislipidemias en México. Segunda edición. México; 1996.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430
6. Hansson GK, Robertson AKL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:297-329. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
7. Fruchart JC, Nieman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III15-III19. DOI:10.1161/01.cir.0000131513.33892.5B
8. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:619-627. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.054
9. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kane WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-1847. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1837
10. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310-315. DOI: 10.1161/hc0302.102575

11. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291(18):2204-2211. DOI: 10.1001/jama.291.18.2204
12. Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat Rev Genet*. 2006;7(3):163-173. DOI: 10.1038/NRG1805
13. Guardiola M, Vallvé JC, Zaina S, Ribalta J. Epigenética en la arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler*. 2016;28(2):102-119. DOI: 10.1016/j.arteri.2015.04.002
14. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104(4):393-398. DOI: 10.1161/hc2901.093115
15. Agarwala A, Satish P, Rifai MA, Mehta A, Cainzos-Achirica M, Shah NS, et al. Identification and management of atherosclerotic cardiovascular disease risk in South Asian populations in the U.S. *JACC Advances*. 2023;2:100258. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100258
16. Di Lenarda F, Balestrucci A, Terzi R, Lopes P, Ciliberti G, Marchetti D, et al. Coronary Artery disease, family history, and screening perspectives: an up-to-date review. *J Clin Med*. 2024;13(19):5833. DOI: 10.3390/jcm13195833
17. Mifsud JL, Galea J. Cardiovascular risk factors among first-degree relatives of patients with premature cardiovascular disease in Malta. Baseline findings from the CRISO project. *Vasc Health Risk Manag*. 2024;20:167-176. DOI: 10.2147/VHRM.S449672
18. Bachmann JM, Willis BL, Myers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125(25):3092-3098. DOI: 10.1161/circulationaha.111.065490
19. Rosengren A, Subramanian S V, Islam S, Chow CK, Avezum A, Kazmi K, et al. Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study. *Heart* 2009;95(24):2014-2022. DOI: 10.1136/hrt.2009.182436
20. Choi J, Daskalopoulou SS, Thanassoulis G, Karp I, Pelletier R, Behloul H, et al. Sex- and gender-related risk factor burden in patients with premature acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2014;30(1):109-117. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.07.674
21. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdóttir S, Blondal T, Jonasdóttir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316(5830):1491-1493. DOI: 10.1126/science.1142842
22. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007;316(5830):1488-1491. DOI: 10.1126/science.1142447
23. Kyriakou T, Hodgkinson C, Pontefract DE, Iyengar S, Howell WM, Wong YK, et al. Genotypic effect of the -565C>T polymorphism in the ABCA1 gene promoter on ABCA1 expression and severity of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):418-423. DOI: 10.1161/01.ATV.0000149379.72018.20
24. Kyriakou T, Pontefract DE, Viturro E, Hodgkinson CP, Laxton RC, Bogari N, et al. Functional polymorphism in ABCA1 influences age of symptom onset in coronary artery disease patients. *Hum Mol Genet*. 2007;16(12):1412-1422. DOI: 10.1093/hmg/ddm091
25. Tousoulis D, Briasoulis A, Papageorgiou N, Antoniadis C, Stefanadis C. Candidate gene polymorphisms and the 9p21 locus in acute coronary syndromes. *Trends Mol Med*. 2008;14:441-449. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.08.004
26. Herder C, Illig T, Baumert J, Müller M, Klopp N, Khuseyinova N, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and risk for coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):380-388. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.025
27. Antonicelli R, Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Spazzafumo L, Marchegiani F, et al. The interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients. *Int J Cardiol*. 2005;103(3):266-271. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.08.064
28. Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, Katsuya T, et al. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and atherosclerosis in a Japanese general population. *Hypertens Res*. 2005;28(1):35-41. DOI: 10.1291/hyres.28.35
29. Koch W, Kastrati A, Böttiger C, Mehili J, Von Beckerath N, Schömig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;159(1):137-144. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00467-1
30. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, Lorenzet R, et al. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(1):222-227. DOI: 10.1161/01.ATV.0000150039.60906.02
31. Bernard V, Pillois X, Dubus I, Benchimol D, Labouyrie JP, Couffignal T, et al. The -308 G/A tumor necrosis factor-alpha gene dimorphism: a risk factor for unstable angina. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(4):511-516. DOI: 10.1515/cclm.2003.077
32. Keso T, Perola M, Laippala P, Ilveskoski E, Kunnas TA, Mikkelsen J, et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor locus and prevalence of coronary artery disease in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2001;154(3):691-697. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00602-x
33. Padovani JC, Pazin-Filho A, Simões M V., Marin-Neto JA, Zago MA, Franco RF. Gene polymorphisms in the TNF locus and the risk of myocardial infarction. *Thromb Res*. 2000;100(4):263-269. DOI: 10.1016/s0049-3848(00)00315-7
34. Christensen K, Murray JC. What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1094-1097. DOI: 10.1056/nejmp068126
35. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-678. DOI: 10.1038/nature05911
36. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008;40(2):161-169. DOI: 10.1038/ng.76
37. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D638-D6346. DOI: 10.1093/nar/gkac1000
38. Martinez PF, Okoshi MP. Genetic risk in coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):62-63. DOI: 10.5935/ABC.20180130
39. Pereira A, Mendonça MI, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, et al. Genetic risk analysis of coronary artery disease in a population-based study in Portugal, using a genetic risk score of 31 variants. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):50-61. DOI: 10.5935/ABC
40. Howson JMM, Zhao W, Barnes DR, Otlu B, Zhang X, Liu C, et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet*. 2017;49(7):1113-1119. DOI: 10.1038/ng.3874
41. Yao C, Chen BH, Joehanes R, Otlu B, Zhang X, Liu C, et al. Intergomic analysis of genetic variation and gene expression identifies networks for cardiovascular disease phenotypes. *Circulation*. 2015;131(6):536-549. DOI: 10.1161/circulationaha.114.010696
42. Björkegren JLM, Kovacic JC, Dudley JT, Schadt EE. Genome-wide significant loci: how important are they? Systems genetics to understand heritability of coronary artery disease and other common complex disorders. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):830-845. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.033
43. Ge SX, Jung D, Yao R. ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants. *Bioinformatics* 2020;36(8):2628-2629. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz931
44. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27-30. DOI: 10.1093/nar/28.1.27
45. Simantiris S, Papastamos C, Antonopoulos AS, Theofilis P, Sagris M, Bounta M, et al. Oxidative stress biomarkers in coronary artery disease. *Curr Top Med Chem*. 2023;23(22):2158-2171. DOI: 10.2174/1568026623666230502140614
46. Qian Y, Li P, Zhang J, Shi Y, Chen K, Yang J, et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, delta, and gamma polymorphisms and risk of coronary heart disease: a case-control study and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(32):e4299. DOI: 10.1097/MD.00000000000004299
47. Malinowski D, Bochniak O, Luterek-Puszyńska K, Puszyński M, Pawlik A. Genetic risk factors related to coronary artery disease and role of transforming growth factor beta 1 polymorphisms. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1425. DOI: 10.3390/genes14071425
48. Kruszewska J, Cudnoch-Jedrzejewska A, Czarzasta K. Remodeling and fibrosis of the cardiac muscle in the course of obesity-pathogenesis and involvement of the extracellular matrix. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4195. DOI: 10.3390/ijms23084195
49. Ait-Aissa K, Blaszkak SC, Beutner G, Tsaih SW, Morgan G, Santos JH, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation defect in the heart of subjects with coronary artery disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):7623. DOI: 10.1038/s41598-019-43761-y
50. Lisker R, Ramirez E, Briceño RP, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol*. 1990;62(6):791-801.
51. Lisker R, Pérez-Briceño R, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in the state of Puebla, Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 1988;76(3):331-335. DOI: 10.1002/ajpa.1330760307
52. Lisker R, Pérez-Briceño R, Granados J, Babinsky V, de Rubens J, Armendares S, et al. Gene frequencies and admixture estimates in a Mexico City population. *Am J Phys Anthropol*. 1986;71(2):203-207. DOI: 10.1002/ajpa.1330710207
53. Goodarzi MO, Taylor KD, Guo X, Quiñones MJ, Cui J, Li Y, et al. Association of the diabetes gene calpain-10 with subclinical atherosclerosis: the Mexican-American Coronary Artery Disease Study. *Diabetes*. 2005;54(4):1228-1232. DOI: 10.2337/diabetes.54.4.1228

54. Wang D, Yang H, Quiñones MJ, Bulnes-Enríquez I, Jiménez X, De La Rosa R, et al. A genome-wide scan for carotid artery intima-media thickness: the Mexican-American coronary artery disease family study. *Stroke*. 2005;36(3):540-545. DOI: 10.1161/01.STR.0000155746.65185.4e
55. Huertas-Vázquez A, Aguilar-Salinas C, Lusia AJ, Cantor RM, Canizales-Quinteros S, Lee JC, et al. Familial combined hyperlipidemia in Mexicans: association with upstream transcription factor 1 and linkage on chromosome 16q24.1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(9):1985-1991. DOI: 10.1161/01.ATV.0000175297.37214.a0
56. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, et al. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*. 2008;57(2):509-513. DOI: 10.2337/db07-0484
57. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vázquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*. 2007;56(7):1881-1887. DOI: 10.2337/db06-0905
58. Moreno A, Sandoval K. Diversidad genómica en México: pasado indígena y mestizaje. *Cuicuilco*. 2013;20(58):249-275. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-16592013000300013
59. Vargas-Alarcón G, González-Pacheco H, Pérez-Méndez O, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G, Ramírez-Bello J, et al. SREBF1c and SREBF2 gene polymorphisms are associated with acute coronary syndrome and blood lipid levels in Mexican population. *PLoS One*. 2019;14:e0222017. DOI: 10.1371/journal.pone.0222017
60. Vázquez-Vázquez C, Posadas-Sánchez R, Fragoso JM, Ramírez-Bello J, Sánchez-Guerra M, Osorio-Yañez C, et al. IL-12B polymorphisms are associated with the presence of premature coronary artery disease and with cardiovascular risk factors: the Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican study. *DNA Cell Biol*. 2020;39(7):1347-1355. DOI: 10.1089/dna.2020.5464
61. Zamarrón-Licona E, Rodríguez-Pérez JM, Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G, Baños-González MA, Borgonio-Cuadra VM, et al. Variants of PCSK9 gene are associated with subclinical atherosclerosis and cardiometabolic parameters in Mexicans. the GEA Project. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):774. DOI: 10.3390/diagnostics11050774
62. Posadas-Sánchez R, Pérez-Hernández N, Angeles-Martínez J, López-Bautista F, Villarreal-Molina T, Rodríguez-Pérez JM, et al. Interleukin 35 polymorphisms are associated with decreased risk of premature coronary artery disease, metabolic parameters, and IL-35 levels: the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6012795. DOI: 10.1155/2017/6012795
63. Posadas-Sánchez R, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Ángeles-Martínez J, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña GC, et al. PS230 interleukin-27 polymorphisms are associated with premature coronary artery disease and insulin resistance. The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study. *Glob Heart*. 2016;11(2):e51. DOI: 10.1016/j.ghheart.2016.03.181
64. Vargas-Alarcón G, González-Salazar M del C, Hernández-Díaz Couder A, Sánchez-Muñoz F, Ramírez-Bello J, Rodríguez-Pérez JM, et al. Association of the rs17574 DPP4 polymorphism with premature coronary artery disease in diabetic patients: results from the cohort of the GEA Mexican study. *Diagnostics*. 2022;12(7):1716. DOI: 10.3390/diagnostics12071716
65. Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, Antúnez-Arquelles E, Bautista-Grande A, Vargas-Alarcón G, et al. The ABCA1 gene R230C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) study. *PLoS One*. 2012;7. DOI: 10.1371/journal.pone.0049285
66. Fuentevilla-Álvarez G, Huesca-Gómez C, Paz-Torres YE, González-Moyotl N, Soto ME, García-Valdivia JA, et al. Evaluation of the participation of ABCA1 transporter in epicardial and mediastinal adipose tissue from patients with coronary artery disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;68:e230188. DOI: 10.20945/2359-4292-2023-0188
67. Vargas-Alarcón G, López-Bautista F. IL-37 polymorphisms are associated with the presence of coronary artery disease and cardiovascular risk factors. The GEA Mexican study. *Atherosclerosis*. 2021;331:e79. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.230
68. Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, Vargas-Alarcón G, Villarreal-Molina MT, Pérez-Hernández N, et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutr J*. 2016;15:22. DOI: 10.1186/s12937-016-0143-3
69. Juárez-Rojas JG, Posadas-Sánchez R, Martínez-Alvarado M del R, Torres-Tamayo M, Jorge-Galarza E, Mancilla-Valenzuela EY, et al. Association of adiponectin with subclinical atherosclerosis in a Mexican-mestizo population. *Arch Med Res*. 2017;48(1):73-78. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.01.003
70. Posadas-Sánchez R, Roque-Ramírez B, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Hernández N, Fragoso JM, Villarreal-Molina T, et al. Raet1e polymorphisms are associated with increased risk of developing premature coronary artery disease and with some cardiometabolic parameters: the GEA Mexican study. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1847696. DOI: 10.1155/2018/1847696
71. Vargas-Alarcón G, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Fragoso JM, Cardoso-Saldaña G, Vázquez-Vázquez C, et al. MRE11A polymorphisms are associated with subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors. A case-control study of the GEA Mexican project. *Front Genet*. 2019;10:530. DOI: 10.3389/fgene.2019.00530
72. Antonio-Villa NE, Juárez-Rojas JG, Posadas-Sánchez R, Reyes-Barrera J, Medina-Urrutia A. Visceral adipose tissue is an independent predictor and mediator of the progression of coronary calcification: a prospective sub-analysis of the GEA study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):81. DOI: 10.1186/s12933-023-01807-6
73. Romero-Hidalgo S, Sagaceta-Mejía J, Villalobos-Comparán M, Tejero ME, Domínguez-Pérez M, Jacobo-Albavera L, et al. Selection scan in Native Americans of Mexico identifies FADS2 rs174616: evidence of gene-diet interactions affecting lipid levels and delta-6-desaturase activity. *Heliyon*. 2024;10(15):e35477. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35477
74. Posadas-Sánchez R, Velázquez-Sánchez F, Reyes-Barrera J, Cardoso-Saldaña G, Velázquez-Argueta F, Antonio-Villa NE, et al. MCP-1 rs1024611 polymorphism, MCP-1 concentrations, and premature coronary artery disease: results of the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study. *Biomedicines*. 2024;12(6):1292. DOI: 10.3390/biomedicines12061292

Influencia genética en la obesidad: más que malos hábitos en la población mexicana

Ulisses Moreno-Celis,*¹ Adriana Aguilar-Galarza¹ y Teresa García-Gasca¹

Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, Querétaro México

Resumen

El presente trabajo aborda la influencia genética en la obesidad en la población mexicana, destacando que esta condición es resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Se identifican variantes genéticas específicas que no solo predisponen a la obesidad, sino que también pueden ofrecer protección contra ella. Este conocimiento es crucial para el desarrollo de estrategias de medicina y nutrición personalizadas que adapten las intervenciones de salud a las características genéticas individuales de los pacientes, para mejorar así la eficacia de la prevención y tratamiento de la obesidad. A pesar del prometedor potencial de la medicina y nutrición personalizadas, se reconocen desafíos significativos, como la variabilidad genética en la población mexicana, la infraestructura necesaria para integrar los datos genéticos en la práctica clínica y las consideraciones éticas en el manejo de esta información. Es importante destacar la necesidad de investigaciones futuras que profundicen en la relación entre genética y obesidad, y consideren también los factores ambientales. De la misma forma, se sugiere que la integración de estos hallazgos en las políticas de salud pública podría ofrecer enfoques más específicos y efectivos para combatir la obesidad en México, contribuyendo de manera significativa a la mejora de la salud en la población.

PALABRAS CLAVE: Genética. Población mexicana. Polimorfismo. Obesidad. Variante genética.

Genetic influence on obesity: beyond bad habits in the Mexican population

Abstract

This paper addresses the genetic influence on obesity within the Mexican population, highlighting that this condition is the result of a complex interaction between genetic and environmental factors. Specific genetic variants are identified that not only predispose to obesity but may also offer protection against it. This knowledge is crucial for the development of personalized medicine and nutrition strategies that adapt health interventions to the individual genetic characteristics of patients, thus improving the effectiveness in the prevention and treatment of obesity. Despite the promising potential of personalized medicine and nutrition, the study recognizes significant challenges, such as genetic variability within the Mexican population, the infrastructure necessary to integrate genetic data into clinical practice, and ethical considerations in the management of this information. It is important to highlight the need for future research that delves deeper into the relationship between genetics and obesity, also considering environmental factors. Likewise, it is suggested that the integration of these findings into public health policies could offer more specific and effective approaches to combat obesity in Mexico, contributing significantly to improving health in the population.

KEYWORDS: Genetics. Mexican population. Polymorphism. Obesity. Genetic variant.

*Correspondencia:

Ulisses Moreno-Celis
E-mail: ulisses.moreno@uaq.mx

Fecha de recepción: 03-09-2024

Fecha de aceptación: 24-10-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000304

Gac Med Mex. 2025;161:89-98

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El término obesidad fue acuñado durante el siglo XVII para referirse a un gran volumen corporal y fue considerado un problema de salud durante el siglo XIX.¹ Actualmente es el punto central de la llamada transición epidemiológica mundial, ya que la obesidad es una de las enfermedades más prevalentes en el planeta, que se acompaña de enfermedades graves como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer.² Tan solo en 2014, 39 % de la población mundial tenía sobrepeso y 13 %, obesidad; las estimaciones indican que para 2030, más de 40 % de la población padecerá sobrepeso y más de 20 % presentará obesidad, lo que causa una gran preocupación.³

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial que se caracteriza no solo por la acumulación excesiva de grasa corporal,⁴ sino también por un depósito de lípidos ectópicos en órganos como hígado, músculo, corazón, cerebro y páncreas, generando atrofia y disfunción orgánica, lo que puede considerarse como lipotoxicidad,^{5,6} la cual a su vez genera numerosas alteraciones metabólicas que se pueden manifestar como hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y dislipidemias, las cuales conllevan a patologías complejas como las mencionadas.^{7,8}

La obesidad es generada por diferentes circunstancias que predisponen su prevalencia, así como sus comorbilidades;⁹ en la actualidad no existe un diagnóstico unificado para la obesidad.^{10,11} Los factores más importantes en su desarrollo es el ambiente en el que se desenvuelve el individuo (ambiente obesogénico), el estilo de vida sedentario, el consumo de alimentos de alta densidad energética y, además, la dinámica de activación y represión genética, en la cual las variaciones genéticas individuales y poblacionales cobran gran relevancia.^{9,12}

Investigaciones en diversas poblaciones han demostrado la importancia del componente genético en la obesidad, tal sucede en estudios en gemelos en los que se revela que hasta 80 % de las variaciones del índice de masa corporal (IMC) se asocia al componente genético;¹³ de la misma forma, se ha observado que los niños adoptados tienen más alteraciones del IMC relacionadas con las de sus padres biológicos, con una influencia del componente hereditario hasta en 63 % y el ambiental en 31 %. Curiosamente, los análisis que utilizan polimorfismos

de nucleótido único (SNP) solo han logrado atribuir 3 % de la influencia genética en la variación del IMC.¹⁴

De la misma forma, se ha observado que aproximadamente 5 % de los casos de obesidad en el mundo se atribuye a genes individuales (obesidad monogénica) y que existen variaciones en distintas poblaciones; los genes más afectados son el gen de la leptina (LEP), el receptor de leptina (LEPR), la proopiomelanocortina y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).¹⁵⁻¹⁸ La obesidad poligénica es la más prevalente y se asocia también a incremento en el consumo calórico y a sedentarismo, lo que desencadena las múltiples interacciones genéticas que conllevan la enfermedad. Actualmente se conocen aproximadamente 120 genes relacionados con este tipo de obesidad o alguno de los marcadores clínicos de ella, de los cuales pueden resultar cientos de miles de variantes genéticas por analizar.^{19,20}

México continúa siendo uno de los países más afectados por el sobrepeso y la obesidad; de acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2023, más de 70 % de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad, lo que refleja una tendencia preocupante que no ha mostrado mejoría en los últimos años, ya que específicamente 38.6 % de los adultos presenta sobrepeso y 32.4 % muestra obesidad, con mayor prevalencia en mujeres que en hombres; en tanto, en los niños de cinco a 11 años, se reporta que 35.6 % padece sobrepeso u obesidad, lo que plantea un grave riesgo para su salud futura, pues dichas condiciones están estrechamente relacionadas con el desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.²¹ Aunque México ha desarrollado y adoptado políticas públicas que deberían impactar en la salud, los resultados no son alentadores, por eso, para el avance en el control de esta enfermedad es necesaria la búsqueda de nuevas alternativas que den luz sobre el entendimiento de las causas biológicas y posibles blancos terapéuticos de la obesidad.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en bases de datos de alta calidad y relevancia, incluidas Scopus, PubMed y Google Académico, elegidas por su accesibilidad. Conforme a los criterios de inclusión, se seleccionaron publicaciones científicas que abordaran la influencia genética en el desarrollo de la obesidad, estudios enfocados en la población mexicana o que incluyeran información

relevante para poblaciones similares en términos de genética. En su mayoría, se eligieron artículos publicados en los últimos 10 años para asegurar la relevancia y actualidad de la información y estudios revisados por pares, principalmente en inglés. Por otro lado, se excluyeron documentos que no incluyeran análisis genéticos o que estuvieran centrados únicamente en factores ambientales, estudios realizados en poblaciones fuera de América Latina sin datos extrapolables a la población mexicana, así como publicaciones duplicadas o con sesgos metodológicos significativos.

La búsqueda se realizó con combinaciones de palabras clave como “obesidad”, “genética”, “población mexicana”, “predisposición genética” y “factores hereditarios”; se utilizaron operadores booleanos (AND, OR) para refinar los resultados y asegurar la inclusión de los estudios más pertinentes.

La pertinencia de los artículos fue evaluada en función del título, resumen y contenido completo; en la selección final se incluyeron estudios que aportaban evidencia sólida sobre la relación entre genética y obesidad en la población mexicana. Finalmente, los artículos seleccionados fueron analizados cualitativamente, extrayendo la información relevante relacionada con los genes identificados en estudios previos, los mecanismos genéticos implicados en la obesidad y las diferencias en la predisposición genética de la población mexicana.

Resultados

Variantes genéticas de riesgo de obesidad en población mexicana

Los estudios que intentan comprender la influencia genética de la obesidad en la población mexicana han sido muy diversos y en algunos casos aislados. En muchos de ellos, el principal objetivo es replicar en población mexicana la asociación entre variantes genéticas obtenidas de investigaciones en otras poblaciones con diversos biomarcadores de obesidad; por ello, la información se torna muy dispersa aun cuando no es escasa.

En 2012, se reportó la asociación entre el polimorfismo ADIPOQ +45T>G con marcadores de obesidad en población mexicana;²² también en el mismo año se realizó un estudio en población mexicoamericana, en el que se observó que el rasgo de obesidad era atribuible al cromosoma 7q21, en el que radican cinco

SNP de GNAT3 y cuatro de CD36 asociados a síndrome metabólico.²³ En 2013, en otro estudio se identificó que ocho de los SNP relacionados con obesidad en población mestiza mexicana y población originaria se corresponden con los observados en población europea.²⁴ En ese mismo año, en una investigación independiente se observó que tres SNP de interleucina 6 (IL-6) resultaron con asociaciones de riesgo a obesidad y otras alteraciones de enfermedades metabólicas en adolescentes mestizos mexicanos.²⁵

En otro análisis en el que se evaluó la heredabilidad y los factores genéticos de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en mexicoamericanos residentes de Arizona (Estados Unidos), se encontraron SNP de los genes *ADCY5*, *FTO*, *SLC2A2*, *SLC30A8* y *TCF7L2* asociados al IMC elevado, mientras que otros como *CRY2*, *FADS1*, *GCK*, *IGF2BP2*, *JAZF1*, *LOC100128217*, *MADD* y *PROX1* se relacionaron con algún otro marcador involucrado con obesidad como circunferencia de cintura, dislipidemias o alteraciones hepáticas.²⁶ De la misma forma, se ha observado que la combinación de tres alelos distintos de los genes *PPARG-LYPLAL1* incrementaba tres veces el riesgo de niveles altos de triglicéridos y circunferencia de cintura elevada.²⁷

De forma similar, se observó que el SNP rs1801282 en el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ 2 (PPAR- γ 2) está asociado a resistencia a la insulina derivada de dislipidemias en niños; resultados similares se observaron en poblaciones de otros continentes en cuanto a los riesgos atribuibles a dicho marcador.²⁸ Una investigación en la que se analizaron 23 SNP asociados comúnmente a obesidad en poblaciones europeas y asiáticas, se observó que en población mexicana solo seis de esos SNP se asociaron a obesidad y a una disminución de la actividad física en población mestiza.²⁹ Lo anterior ha reforzado la premisa de que analizar las influencias biológicas únicas de cada población es importante para el entendimiento de las enfermedades complejas, como la obesidad.

Otro tipo de variación genética que se ha observado es en el número de copias: incremento de las copias de los genes *ARHGEF4* y *CPXCR1* y las regiones intergénicas 12q15c, 15q21.1a y 22q11.21d, y la disminución de los números de copias en *INS* se asocian a incremento del IMC y de la circunferencia de cintura en niños.¹⁵ En otro análisis de tres variantes genéticas del promotor de la IL-6, en jóvenes mexicanoamericanos se observó que el SNP rs1800796 se asoció a mayores niveles de IL-6 sérica y también a

obesidad central, determinada por circunferencia de cintura y resistencia a la insulina, medida por el índice de resistencia a la insulina.¹⁶ En un trabajo realizado en el Instituto Nacional de Medicina Genómica de la Ciudad de México, se evaluaron ocho SNP de los genes *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3* en poblaciones originarias y mestizas de México, en las cuales se encontraron notables diferencias entre las asociaciones entre los polimorfismos y los marcadores clínicos.¹⁷

De la misma forma, en un estudio en población mestiza mexicana se encontraron asociaciones de los SNP rs964184 (*APOAV*), rs9282541 (*ABCA1*) y rs1260326 (*GCKR*) con el porcentaje de grasa corporal y el IMC.¹⁸ Polimorfismos de los genes *CERS3* y *CYP2E1*, así como *ANKS1B*, *ARNTL2*, *KCNS3*, *LMNB1*, *SRGAP3* y *TRPC7* fueron asociados a IMC elevado y porcentaje de grasa elevada, respectivamente, en niños con obesidad.³⁰ En una investigación de 68 SNP de dos enzimas antioxidantes, la glutatión peroxidasa (*GPX*) y paraoxonasa (*PON*), se observó que existen haplotipos y SNP individuales de estos genes relacionados con obesidad, lo que proporciona información valiosa sobre la complejidad genética en la patogenia de la obesidad.³¹

En 2020, nuestro grupo de trabajo indagó sobre la relación de 91 SNP de las elongasas de ácidos grasos de cadena muy larga (*ELOVL*) sobre marcadores de alteraciones metabólicas en población mexicana; se encontraron diferencias en las asociaciones determinadas por el sexo, siendo los SNP de *ELOVL5*, *ELOVL6* y *ELOVL7* los que tuvieron mayores asociaciones de riesgo en mujeres y *ELOVL2*, *ELOVL5* y *ELOVL6* en hombres.¹⁹ Posteriormente se realizó un análisis de SNP de los genes de la vía de la leptina en el que se observaron 35 SNP de los genes *LEP*, *LEPR*, *PCSK* y *MC4R* asociados a marcadores de obesidad de 74 variantes genéticas estudiadas.²⁰ De la misma forma, en un estudio más reciente se reportó que de 175 SNP estudiadas del gen *FTO*, 34 se asociaron a diversos marcadores de obesidad.³²

Cabe señalar que estas variantes genéticas que predisponen a la obesidad en la población mexicana constituyen un factor significativo que contribuye a la alta prevalencia de esta enfermedad en el país. Los estudios abordados han identificado varios *loci* genéticos asociados a un mayor riesgo de obesidad en la población mexicana; estos SNP pueden afectar distintas vías, tales como la regulación del apetito, el metabolismo energético y la distribución y acumulación de la grasa corporal, lo que incrementa la susceptibilidad a la obesidad en individuos con estas

mutaciones (Tabla 1). Además, la población mexicana, caracterizada por un mestizaje genético, muestra una diversidad de variantes que interactúan de manera compleja con factores ambientales, lo cual sugiere que la obesidad en México no es solo una cuestión de estilo de vida, sino también de predisposición genética específica que debe ser considerada al diseñar estrategias de prevención y tratamiento. El conocimiento de estas variantes genéticas es crucial para el desarrollo de enfoques de medicina personalizada, que podrían mejorar significativamente la eficacia de las intervenciones en salud pública dirigidas a combatir la obesidad en México.

Variantes genéticas de protección contra la obesidad

Si bien existen numerosas variantes genéticas asociadas al riesgo de obesidad, es importante resaltar que también las hay de protección. En un estudio realizado en niños de la Ciudad de México, en el que se evaluó el SNP rs12255372 del gen *TCF7L2*, los portadores del polimorfismo mostraron menores valores de glucemia en ayunas, menor índice de resistencia a la insulina y fueron significativamente más delgados.³³ En una población similar en edad y ubicación geográfica, el SNP rs11061971 de *ADIPOR2* también se asoció a protección contra el sobrepeso y la obesidad.³⁴

De la misma forma, en otro trabajo realizado en niñas y niños del sureste de México, en Yucatán se observó que los SNP rs9939609 y rs1421085 del gen *FTO* se identificaron como factores protectores de obesidad, específicamente en niñas; en tanto, rs8057044, del mismo gen, tuvo un efecto similar solo en niños. En un estudio realizado en jóvenes adultos del centro del país (estado de Querétaro), referente al gen *FTO* se encontró que rs17219983, rs1966435 y rs12051261 se asociaron a menor IMC y menor porcentaje de grasa corporal; rs3751813, a protección contra hipertrigliceridemia; rs1075440 y rs7191566, a menor consumo calórico.³²

Por otro lado, en una población del norte del país (Durango) se observó que el SNP rs6214 del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*IGF1*) también se asoció a protección contra IMC elevado y masa grasa elevada en adultos.³⁵ De la misma forma, en otro estudio en adultos se observó que la variante genética del genotipo heterocigoto *LEP*-2548GA (rs7799039) se mostró como factor protector contra diabetes *mellitus*

Tabla 1. Factores genéticos de riesgo asociados a marcadores de obesidad en población mexicana

Gen (variación)	Condición asociada	Fuerza de asociación	Referencia
<i>ADIPOQ</i> + 45T>G (rs2241766)	Distribución de grasa corporal, síndrome metabólico	$r = -0.169$ a -0.465	18
<i>GNAT3</i> (rs11760281)	Síndrome metabólico	RR = 1.6	19
<i>CD36</i> (rs1194197)	Síndrome metabólico	RR = 1.7	19
<i>FTO</i> (rs9939609)	Obesidad	RM = 1.31	20
<i>MC4R</i> (rs17782313)	Obesidad clase III	RM = 1.85	20
<i>TMEM18</i> (rs6548238)	Obesidad infantil y adulta	RM = 1.35	20
<i>INSIG2</i> (rs7566605)	Obesidad	RM = 1.38	20
<i>FAIM2/BCDIN3</i> (rs7138803)	Aumento de IMC y circunferencia de cintura	RM = 1.4	20
<i>BDNF</i> (rs6265)	Obesidad y conducta alimentaria	RM = 1.3-1.5	20
<i>SH2B1</i> (rs7498665)	Obesidad clase I/II	RM = 1.6	20
<i>SEC16B/RASAL2</i> (rs10913469)	Aumento de grasa corporal y riesgo de obesidad	RM = 1.5	20
<i>IL-6</i> (-174G > C)	Obesidad, hiperglucemia	RM = 1.5/2.0	21
<i>FTO</i> (rs3751812)	IMC, circunferencia de cadera	RM = 1.3/1.5	22
<i>GCK</i> (rs4607517)	Glucosa plasmática en ayunas, HbA1c	RM = 1.4	22
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	VLDL	RM = 1.2	22
<i>SLC30A8</i> (rs13266634)	Índice de masa corporal	RM = 1.3	22
<i>THADA</i> (rs7578597)	Colesterol total, LDL	RM = 1.5	22
<i>PPARG-LYPLAL1</i>	Obesidad y sobrepeso	RM = 2.0	23
<i>PPAR-γ2</i> (Pro12Ala)	Resistencia a la insulina, modificada por niveles de lípidos	RM = 1.5	24
<i>ADRB2</i> (rs1042713)	Obesidad	RM = 1.4	25
<i>APOB</i> (rs512535)	Obesidad, porcentaje de masa grasa	RM = 1.6	25
<i>PPARA</i> (rs1800206)	Obesidad, circunferencia de cintura	RM = 1.5	25
<i>TNFA</i> (rs361525)	Obesidad, porcentaje de masa grasa	RM = 1.7	25
<i>TRHR</i> (rs7832552)	Obesidad, circunferencia de cintura	RM = 1.6	25
<i>TRHR</i> (rs16892496)	Obesidad, circunferencia de cintura	RM = 1.6	25
<i>CPXCR1</i>	IMC disminuido, obesidad abdominal reducida	RM = 1.63	26
<i>ARHGEF4</i> (duplicación)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.3	26
<i>INS</i> (delección)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.63	26
Intergénico (12q15c)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.4	26
Intergénico (15q21.1a)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.43	26
Intergénico (22q11.21d)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.42	26
<i>IL-6</i> (rs1800796)	Obesidad, resistencia a la insulina	RM = 1.3	27
<i>IL-6</i> (rs1800797)	No asociación con rasgos metabólicos, mayores niveles de IL-6	RM = 1.6	27
<i>AKT1</i> (rs1130214)	Hipertensión (mestizos)	RM = 1.3	28
<i>GCKR</i> (rs1260326)	Protección contra diabetes tipo 2 (amerindios)	RM = 0.7	28

(Continúa)

Tabla 1. Factores genéticos de riesgo asociados a marcadores de obesidad en población mexicana (continuación)

Gen (variación)	Condición asociada	Fuerza de asociación	Referencia
GCKR (rs780094)	Hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL (mestizos)	RM = 1.4	28
SOCS3 (haplotipo CAT)	Síndrome metabólico (mestizos), diabetes tipo 2 y circunferencia de cintura amplia (amerindios)	RM = 1.5	28
ABCA1 (rs9282541)	Obesidad, HDL bajos, síndrome metabólico	RM = 2.06 (HDL bajo), 3.07 (obesidad)	29
APOAV (rs964184)	Triglicéridos altos, HDL bajos, síndrome metabólico	RM = 1.89 (triglicéridos altos), 2.87 (síndrome metabólico)	29
GCKR (rs1260326)	Glucosa alta, resistencia a la insulina	RM = 2.99	29
CERS3 (rs72757283)	Índice de masa corporal	RM = 2.18	30
CYP2E1 (rs72866768)	Índice de masa corporal	RM = 5.1	30
ANKS1B (rs116928965)	Porcentaje de grasa corporal	RM = 3.27	30
ARNTL2 (rs111392859)	Porcentaje de grasa corporal	RM = 3.61	30
KCNS3 (rs67939090)	Porcentaje de grasa corporal	RM = 7.31	30
SOD2 (rs4880)	Obesidad, IMC elevado	RM = 1.68	30
GPX1 (rs1050450)	Obesidad, circunferencia de cintura amplia	RM = 2.15	30
PON1 (rs854571)	Obesidad (según porcentaje de grasa corporal)	RM = 1.71	30
LEP (rs10244329)	Cintura grande, porcentaje de grasa corporal elevado	RM = 1.965, 2.415	16
LEPR (rs111573261)	Índice cintura-altura elevado	RM = 2.399	16
LEPR (rs1137101)	Niveles elevados de insulina	RM = 1.834	16
PCSK1 (rs17392686)	Niveles elevados de colesterol	RM = 7.508	16
MC4R (rs34114122)	Colesterol-HDL bajo	RM = 2.842	16
ELOVL2 (rs17115814)	Exclusivo en hombres, perfil lipídico alterado	RM = 1.93	15
ELOVL6 (rs9997926)	Colesterol elevado, resistencia a la insulina	RM = 2.25	15
ELOVL7 (rs76878937)	Exclusivo en mujeres, triglicéridos elevados	RM = 1.67	15
FTO (rs9939609)	IMC elevado, porcentaje de grasa corporal	RM = 1.5-2.0	32
FTO (rs1421085)	Circunferencia de cintura amplia	RM = 1.8	32
FTO (rs17817449)	Niveles elevados de triglicéridos	RM = 2.1	32
FTO (rs8050136)	Sobrepeso y obesidad	RM = 1.6	32

HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; RM: razón de momios.

tipo 2 y síndrome metabólico.³⁶ En otra investigación similar donde se analizaron SNP de la vía de la leptina, se observó que rs11208659 (LEP) se asoció como protector de la resistencia a la insulina.²⁰

Es importante señalar que las variantes genéticas que confieren protección contra la obesidad en la población mexicana representan un área emergente de estudio con importantes implicaciones para la salud pública; en México, algunas investigaciones han identificado variantes genéticas que están asociadas

a menor IMC y menor predisposición a obesidad, a pesar de la exposición a factores ambientales y dietéticos que suelen promover el aumento de peso. Ya que estas variantes pueden estar relacionadas con la eficiencia en la metabolización de nutrientes, mejor respuesta a la insulina y mayor capacidad de regular el apetito y la saciedad, la identificación y comprensión de estas variantes genéticas son cruciales para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces (Tabla 2). Lo anterior ofrece nuevos

Tabla 2. Factores genéticos de protección asociados a marcadores clínicos de obesidad en población mexicana

Gen (variación)	Condición asociada	Fuerza de la asociación	Referencia
<i>CF7L2</i> (rs12255372)	Obesidad	RM = 0.56	33
<i>ADIPOR2</i> (rs11061971)	Sobrepeso/obesidad	RM = 0.79	34
<i>IGF-1</i> (rs6214)	Obesidad	RM = 0.70	35
<i>LEP</i> (G2548A)	Diabetes y síndrome metabólico	RM = 0.48 (síndrome metabólico), 0.09 (diabetes)	36
<i>NEGR1</i> (Duplicación)	IMC y obesidad abdominal	RM = 0.76	26
<i>GCKR</i> (rs1260326)	Diabetes tipo 2 amerindios)	RM = 0.7	28
<i>LEP</i> (rs11208659)	Obesidad	RM = 0.75	37
<i>FTO</i> (rs9939609)	Obesidad en niñas	RM = 0.66	37
<i>FTO</i> (rs1421085)	Obesidad en niñas	RM = 0.70	37
<i>FTO</i> (rs17219983)	IMC > 25 kg/m ²	0.477	32
<i>FTO</i> (rs1966435)	IMC > 25 kg/m ²	0.641	32
<i>FTO</i> (rs12051261)	IMC > 25 kg/m ²	0.475	32
<i>FTO</i> (rs3751813)	Hipertrigliceridemia	0.477	32
<i>FTO</i> (rs1075440)	Consumo energético > 2400 kcal	0.675	32
<i>FTO</i> (rs7191566)	Consumo energético > 2400 kcal	0.243	32
rs11208659	Insulina elevada	0.319	16
rs11208659	HOMA-IR elevado	0.331	16

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; RM: razón de momios.

enfoques en la medicina personalizada, en los que las intervenciones dietéticas y de estilo de vida se adaptan mejor a las características genéticas individuales. Es claro que, en un país con altos índices de obesidad como México, explorar estas variantes genéticas podría ser clave para mitigar la prevalencia de la obesidad y mejorar la salud de la población en general.

Implicaciones clínicas y futuras direcciones de investigación

El reconocimiento de variantes genéticas específicas asociadas a la obesidad en la población mexicana abre un camino hacia la personalización de la atención de la obesidad, ya que marcadores genéticos podrían utilizarse para identificar a individuos con mayor riesgo de desarrollar obesidad, lo que permitiría una intervención temprana y más eficaz. Por ejemplo, el cribado genético en poblaciones vulnerables podría identificar a los individuos con predisposiciones genéticas específicas que los hacen más susceptibles a la obesidad, permitiendo la implementación

de programas de prevención personalizados que incluyan ajustes dietéticos y de estilo de vida adaptados a su perfil genético.³⁷ Además, estos marcadores podrían integrarse en herramientas de diagnóstico y evaluación de riesgo que permitan a los profesionales de la salud desarrollar estrategias más precisas y específicas para la prevención y el tratamiento de la obesidad, tales como la identificación de polimorfismos relacionados con el metabolismo de los lípidos o la regulación del apetito, lo que podría guiar el desarrollo de tratamientos farmacológicos específicos que modulen estas vías.³⁸

La medicina y nutrición personalizadas, basadas en el perfil genético individual, prometen revolucionar el manejo de la obesidad, en lugar de aplicar estrategias uniformes para todos los pacientes. Estas intervenciones podrían adaptarse a las características genéticas de cada persona, lo que incluye desde la elección de intervenciones dietéticas hasta la selección de tratamientos farmacológicos más adecuados, lo que elevaría la eficacia del tratamiento y reduciría el riesgo de efectos secundarios.^{38,39}

Cabe resaltar que un enfoque personalizado también podría tener implicaciones en la adherencia terapéutica, ya que conocer que un tratamiento diseñado *ex profeso* podría motivar al paciente a seguir las recomendaciones médicas, lo que podría conducir a mejores resultados a largo plazo.⁴⁰

Es importante tener en cuenta que, a pesar de las promesas que ofrece la investigación genética en la obesidad, existen desafíos que deben superarse; uno de los principales retos es la complejidad y la variabilidad genética de la población mexicana, la cual se caracteriza por un alto grado de mestizaje, lo que dificulta la identificación de variantes genéticas comunes que puedan utilizarse en la práctica clínica.⁴¹

Además, la integración de datos genéticos en la atención clínica requiere una infraestructura adecuada, incluidos laboratorios de genética bien equipados y profesionales capacitados en genética médica.⁴² De la misma forma, es necesario abordar las barreras éticas y sociales relacionadas con el acceso y la utilización de la información genética, especialmente en comunidades vulnerables.⁴³ Otro desafío es el costo asociado a la genotipificación y secuenciación del genoma, que puede limitar la aplicación de estos avances a gran escala; sin embargo, con el avance de la tecnología y la disminución de los costos, es probable que en el futuro estos métodos sean más accesibles.⁴⁴

La investigación futura debe centrarse en estudios de asociación del genoma completo (GWAS) específicos para la población mexicana, que puedan identificar nuevas variantes genéticas asociadas a la obesidad y sus comorbilidades. De la misma forma, se debe explorar el papel de la epigenética y las interacciones gen-ambiente en el desarrollo de la obesidad, ya que estas áreas de investigación podrían proporcionar una comprensión más profunda de cómo la dieta, el estilo de vida y la exposición ambiental, entre otros factores, influyen en la expresión de genes relacionados con la obesidad.

También es crucial que se realicen estudios longitudinales que sigan a las poblaciones a lo largo del tiempo para comprender mejor cómo las variantes genéticas influyen en la obesidad y sus complicaciones a lo largo de la vida. Estos estudios pueden ayudar a identificar ventanas de oportunidad para la intervención temprana y a desarrollar estrategias preventivas más eficaces. Finalmente, es importante que los futuros estudios consideren la diversidad genética en la población mexicana y otras poblaciones

latinoamericanas, lo que permitirá un enfoque más inclusivo y representativo en la investigación de la obesidad.

Los hallazgos genéticos no solo tienen implicaciones en el ámbito individual, sino que también pueden influir en las políticas de salud pública. Al comprender mejor las predisposiciones genéticas de la población, los responsables de la formulación de políticas pueden diseñar programas de prevención más específicos y efectivos, dirigidos a los grupos genéticamente más susceptibles a la obesidad.⁴⁵ De la misma forma, la educación y la concienciación sobre la influencia genética en la obesidad podrían ayudar a reducir el estigma asociado a la enfermedad, promoviendo un enfoque más empático y basado en la ciencia en el tratamiento de esta condición.⁴⁶ La integración de la genética en las políticas de salud pública también podría facilitar la distribución de recursos para la investigación y el desarrollo de programas de intervención basados en la evidencia.

Conclusiones

El estudio de la influencia genética en la obesidad en la población mexicana subraya la complejidad y multifactorialidad de esta enfermedad, destacando la interacción entre predisposiciones genéticas y factores ambientales, por lo que la identificación de variantes genéticas específicas asociadas a la obesidad y la protección contra ella ofrece un potencial significativo para la personalización de la nutrición y la medicina, permitiendo intervenciones más precisas y adaptadas a las necesidades individuales.

La nutrición y la medicina personalizadas, basadas en el perfil genético, prometen mejorar la eficacia de las estrategias de prevención y tratamiento, lo que podría transformar el enfoque actual hacia la obesidad. Sin embargo, su implementación enfrenta desafíos importantes, como la variabilidad genética dentro de la población mexicana, la necesidad de infraestructura adecuada y las consideraciones éticas relacionadas con el acceso a la información genética. Es fundamental que la investigación futura continúe explorando la relación entre genética y obesidad, considerando tanto los aspectos genéticos como los ambientales, para desarrollar estrategias inclusivas y efectivas para la integración de este conocimiento en las políticas de salud pública, ya que podría ofrecer enfoques más específicos para combatir la obesidad, reduciendo la prevalencia de esta condición en México y mejorando la salud de la población en general.

Agradecimientos

Los autores agradecen al fondo para el fortalecimiento de la investigación, vinculación y extensión de la Universidad Autónoma de Querétaro (FONFIVE-UAQ-2024).

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos recolectados de forma rutinaria y anónima, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Eknoyan G. A History of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(4):421-427. DOI: 10.1053/j.ackd.2006.07.002
- Moreno-Celis U, García-Gasca T, Anaya-Loyola MA, Rodríguez-García VM. Obesity: a metabolic disorder. En: Cardador-Martínez A, Rodríguez-García VM, Manzano-Santana P, Alonzo-Macias M, editores. *Medical plants for the treatment of metabolic disorders. Part 2.* New York, Estados Unidos: Nova; 2020. p. 1-22.
- GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- Oussaada SM, van Galen GK, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.012
- Ávalos-Soriano A, De La Cruz-Cordero R, López-Martínez FJ, Rosado JL, Duarte-Vázquez MÁ, García-Gasca T. Effect of a B-hydroxyphosphate analogue of L-carnitine on insulin-sensitive and insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *Pharmacology.* 2015;96(3-4):99-106. DOI: 10.1159/000430919
- Choi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92:6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
- Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 2019;92(2019):61-70. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.006
- O'Neill D. Measuring obesity in the absence of a gold standard. *Econ Hum Biol.* 2015;17:116-128. DOI: 10.1016/j.ehb.2015.02.002
- Hebebrand J, Hinney A. Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18(1):83-94. DOI: 10.1016/j.chc.2008.07.006
- Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes.* 2008;32(S3):S56-S59. DOI: 10.1038/ijo.2008.87
- Banack HR, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Stokes A. Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? *Menopause.* 2018;25(3):307-313. DOI: 10.1097/GME.0000000000000989
- Sommer I, Teufer B, Szelag M, Nussbaumer-Streit B, Titscher V, Klerings I, et al. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):12699. DOI: 10.1038/s41598-020-69498-7
- Nordang GBN, Busk ØL, Tveten K, Hanevik HI, Fell AKM, Hjelmæsæth J, et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. *Mol Genet Metab.* 2017;121(1):51-56. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.03.007
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. *C R Biol.* 2017;340(2):87-108. DOI: 10.1016/j.crvi.2016.11.007
- Maycotte-Cervantes ML, Aguilar-Galarza A, Anaya-Loyola MA, Anzures-Cortes M de L, Haddad-Talancón L, Méndez-Rangel AS, et al. Influence of single nucleotide polymorphisms of ELOVL on biomarkers of metabolic alterations in the Mexican population. *Nutrients.* 2020;12(11):3389. DOI: 10.3390/nu12113389
- Cadena-López RO, Hernández-Rodríguez LV, Aguilar-Galarza A, García-Muñoz W, Haddad-Talancón L, Anzures-Cortes Ma de L, et al. Association between SNPs in leptin pathway genes and anthropometric, biochemical, and dietary markers related to obesity. *Genes (Basel).* 2022;13(6):945. DOI: 10.3390/genes13060945
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2023. México: INSP; 2023. Disponible en: <https://www.insp.mx/>.
- Guzmán-Ornelas MO, Chavarria-Ávila E, Muñoz-Valle JF, Armas-Ramos LE, Castro-Albarrán J, Aldrete MEA, et al. Association of ADIPOQ +45t-g polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-mestizo population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:369-378. DOI: 10.2147/DMSO.S35434
- Farook VS, Puppala S, Schneider J, Fowler SP, Chittoor G, Dyer TD, et al. Metabolic syndrome is linked to chromosome 7q21 and associated with genetic variants in CD36 and GNAT3 in Mexican Americans. *Obesity.* 2012;20(10):2083-2092. DOI: 10.1038/oby.2012.74
- León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Villalobos-Comparán M, Villarreal-Molina T, Romero-Hidalgo S, López-Contreras B, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in Mexican children and adults. *PLoS One.* 2013;8(8):e70640. DOI: 10.1371/journal.pone.0070640
- Ramírez-López G, Portilla-de Buen E, Sánchez-Corona J, Salmerón-Castro J, Mendoza-Carrera F. Interleukin-6 polymorphisms are associated with obesity and hyperglycemia in Mexican adolescents. *Arch Med Res.* 2013;44(1):62-68. DOI: 10.1016/j.armed.2012.10.019
- DeMenna J, Puppala S, Chittoor G, Schneider J, Kim JY, Shaibi GQ, et al. 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. *Hum Hered.* 2014;78(1):47-58. DOI: 10.1159/000363411
- Hernández-Tobías EA, Torres-Sánchez L, Noris G, Santana C, Samano MR, José AG, et al. PPARγ-LYPLAL1 multi-allelic combination associated with obesity and overweight in Mexican adolescent females. *Ethn Dis.* 2016;26(4):477-484. DOI: 10.18865/ed.26.4.477
- Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A, Karam-Araujo R, Suárez F, Gómez-Zamudio J, et al. Association between PPAR-γ 32 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Sci Rep.* 2016;6:24472. DOI: 10.1038/srep24472
- Costa-Urrutia P, Abud C, Franco-Trecu V, Colistro V, Rodríguez-Arellano ME, Vázquez-Pérez J, et al. Genetic obesity risk and attenuation effect of physical fitness in Mexican-Mestizo population: a case-control study. *Ann Hum Genet.* 2017;81(3):106-116. DOI: 10.1111/ahg.12190
- Antúnez-Ortiz DL, Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Bonfond A, Peralta-Romero J, Froguel P, et al. Copy number variations in candidate genes and intergenic regions affect body mass index and abdominal obesity in Mexican children. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2432957. DOI: 10.1155/2017/2432957
- Boeta-Lopez K, Durán J, Elizondo D, Gonzales E, Rentfro A, Schwarzbach AE, et al. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity or metabolic traits in young Mexican-Americans. *Obes Sci Pract.* 2018;4(1):85-96. DOI: 10.1002/osp4.138
- Cid-Soto MA, Martínez-Hernández A, García-Ortiz H, Córdova EJ, Barajas-Olmos F, Centeno-Cruz F, et al. Gene variants in AKT1, GCKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene.* 2018;679:160-171. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.076

29. Flores-Viveros KL, Aguilar-Galarza BA, Ordóñez-Sánchez ML, Anaya-Loyola MA, Moreno-Celis U, Vázquez-Cárdenas P, et al. Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13(6):533-540. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.10.012
30. Costa-Urrutia P, Colistro V, Jiménez-Osorio AS, Cárdenas-Hernández H, Solares-Tlapechco J, Ramírez-Alcántara M, et al. Genome-wide association study of body mass index and body fat in Mexican-mestizo children. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):945. DOI: 10.3390/genes10110945
31. Costa-Urrutia P, Flores-Buendía AM, Ascencio-Montiel I, Solares-Tlapechco J, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, et al. Antioxidant enzymes haplotypes and polymorphisms associated with obesity in Mexican children. *Antioxidants*. 2020;9(8):684. DOI: 10.3390/antiox9080684
32. Chama-Avilés A, Flores-Viveros KL, Cabrera-Ayala JA, Aguilar-Galarza A, García-Muñoz W, Haddad-Talancón L, et al. Identification and association of single nucleotide polymorphisms of the FTO gene with indicators of overweight and obesity in a young Mexican population. *Genes (Basel) [Internet]*. 2023;14(1):159. DOI: 10.3390/genes14010159
33. Klünder-Klünder M, Mejía-Benítez MA, Flores-Huerta S, Burguete-García AI, García-Mena J, Cruz M. Rs12255372 variant of TCF7L2 gene is protective for obesity in Mexican children. *Arch Med Res*. 2011;42(6):495-501. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.05.006
34. Peralta-Romero JJ, Karam-Araujo R, Burguete-García AI, Estrada-Velasco BI, López-Islas C, Figueroa-Arredondo PMC, et al. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: association with overweight/obesity in Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(1):26-33. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2015.02.002
35. Grijalva-Ávila J, Villanueva-Fierro I, Lares-Asseff I, Chairez-Hernández I, Rivera-Sanchez G, Martínez-Estrada S, et al. Milk intake and IGF-1 rs6214 polymorphism as protective factors to obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2020;71(3):388-393. DOI: 10.1080/09637486.2019.1666805
36. Ortega FL, Camberos AM, Arredondo MI, Magallanes NG, Meraz EA. LEP (G2548A-G19A) and ADIPOQ (T45G-G276T) gene polymorphisms are associated with markers for metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):237. DOI: 10.1186/s13098-023-01215-6
37. Duarte MKRN, Leite-Lais L, Agnez-Lima LF, Maciel BLL, Morais AHA. Obesity and nutrigenetics testing: new insights. *Nutrients*. 2024;16(5):607. DOI: 10.3390/nu16050607
38. Cifuentes L, Hurtado A MD, Eckel-Passow J, Acosta A. Precision medicine for obesity. *Dig Dis Interv*. 2021;05(03):239-348.
39. Barrea L, Annunziata G, Bordoni L, Muscogiuri G, Colao A, Savastano S. Nutrigenetics—personalized nutrition in obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes Suppl*. 2020;10(1):1-13. DOI: 10.1038/s41367-020-0014-4
40. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Rep*. 2017;7(1):3-5. DOI: 10.3892/br.2017.922
41. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-133. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z
42. Vockley J, Brunetti-Pierri N, Chung WK, Clarke AJ, Gold N, Green RC, et al. The evolving role of medical geneticists in the era of gene therapy: an urgency to prepare. *Genet Med*. 2023;25(4):100022. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100022
43. Zhong A, Darren B, Loiseau B, Qun L, He B, Chang T, et al. Ethical, social, and cultural issues related to clinical genetic testing and counseling in low-and middle-income countries: a systematic review. *Genet Med*. 2021;23:2270-2280. DOI: 10.1038/s41436-018-0090-9
44. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-generation sequencing technology: current trends and advancements. *Biology (Basel)*. 2023;12(7):997. DOI: 10.3390/biology12070997
45. Virolainen SJ, VonHandorf A, Viel KCMF, Weirauch MT, Kottyan LC. Gene-environment interactions and their impact on human health. *Genes Immun*. 2023;24(1):1-11. DOI: 10.1038/s41435-022-00192-6
46. Talumaa B, Brown A, Batterham RL, Kalea AZ. Effective strategies in ending weight stigma in healthcare. *Obes Rev*. 2022;23(10):e13494. DOI: 10.1111/obr.13494

Contribuciones de la farmacogenética al tratamiento de precisión de la diabetes y la hipercolesterolemia

Hugo A. Barrera-Saldaña,^{1,2,3,4*} Rafael B. R. León-Cachón,^{5,6,7} Vanessa González-Covarrubias,⁸ Héctor E. Sánchez-Ibarra⁹ y Fernando Lavalle-González^{3,10,11}

¹Vitagénesis, Monterrey, Nuevo León, México; ²Innbiogem, LANSEIDI-FarBiotec, Laboratorio Nacional, CONACyT, Ciudad de México, México; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México. ⁴Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México; ⁵Laboratorio de Inmunología, Oasis of Hope Hospital, Tijuana, Baja California, México. ⁶Xsoware, Servicios de Consultoría Científica, Monterrey, Nuevo León, México. ⁷Centro de Diagnóstico Molecular y Medicina Personalizada, Departamento de Ciencias Básicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México; ⁸Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México; ⁹Goodgene, Distrito Guro, Seúl, República de Corea; ¹⁰Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México; ¹¹Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Antecedentes: La medicina personalizada permite seleccionar el medicamento y la dosis según la información genética del paciente, lo cual resulta imperativo en el tratamiento de la diabetes y la hipercolesterolemia, padecimientos de alta prevalencia en México. **Objetivo:** Integrar investigaciones farmacogenéticas y genómicas sobre antidiabéticos y antihipercolesterolémicos en pacientes mexicanos. **Material y métodos:** Se integraron investigaciones propias, relacionándolas con similares de laboratorios nacionales y extranjeros. **Resultados:** En los tratamientos farmacológicos antidiabéticos, las variantes en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* se encontraron consistentemente asociadas a la respuesta a sulfonilureas, en tanto que variantes en los genes *SLC47A1*, *SLC28A1* y *ABCG2* explicaron hasta 55 % de la variabilidad en la respuesta a metformina. Respecto a la hipercolesterolemia, el tratamiento con atorvastatina estuvo influido por variantes en los genes *MTHFR*, *DRD3*, *GSTM3*, *TNF α* , *MDR1*, *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2D6*, *CYP2B6*, *NAT2* y *COMT*. **Conclusión:** Se destacó la necesidad de integrar a la farmacogenética en la práctica clínica para lograr un mayor éxito terapéutico en la diabetes y la hipercolesterolemia.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2. Fenotipos. Genotipos. Hipercolesterolemia. Población mexicana.

Contributions of pharmacogenetics to personalized precision therapy of diabetes and hypercholesterolemia

Abstract

Background: Personalized medicine allows the selection of the drug and dose based on the patient's genetic information, which is imperative in the treatment of diabetes and hypercholesterolemia, diseases with high prevalence in Mexico. **Objective:** To integrate pharmacogenetic and genomic research on antidiabetic and antihypercholesterolemic drugs in Mexican patients. **Material and methods:** We integrated our research, relating it with similar research from national and foreign laboratories. **Results:** For antidiabetic pharmacological treatments, variants in the *ABCC8* and *KCNJ11* genes were consistently associated with the response to sulfonylureas, while variants in the *SLC47A1*, *SLC28A1* and *ABCG2* genes explained up to 55% of the variability in the response to metformin. Regarding hypercholesterolemia, atorvastatin treatment is influenced by variants in the genes *MTHFR*, *DRD3*, *GSTM3*, *TNF α* , *MDR1*, *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2D6*, *CYP2B6*, *NAT2* and *COMT*.

*Correspondencia:

Hugo A. Barrera-Saldaña
E-mail: habarrera@gmail.com

Fecha de recepción: 01-10-2024

Fecha de aceptación: 06-12-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000326

Gac Med Mex. 2025;161:99-107

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusion: *Our findings highlight the need to integrate pharmacogenetics into clinical practice to achieve greater therapeutic success in diabetes and hypercholesterolemia.*

KEYWORDS: *Type 2 diabetes. Phenotypes. Genotypes. Hypercholesterolemia. Mexican population.*

Introducción

En México, la diabetes tipo 2 (DT2) constituye una patología prevalente, de rápido crecimiento, que tiene un origen genético y ambiental, con profundas implicaciones en la salud pública.¹ Quienes la padecen, además de trastornos del metabolismo de la glucosa, presentan cambios en los lípidos séricos, como la hipercolesterolemia, lo que origina aterosclerosis. Con la gran diversidad de comorbilidades asociadas y grados de respuesta al tratamiento, lograr el control de estos pacientes es aún una asignatura pendiente.²⁻⁴

En este contexto, considerar las variabilidades genotípicas, e incluso las fenotípicas del paciente, es primordial en el éxito o fracaso de la respuesta a los tratamientos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos. Para ello, la farmacogenética, al abordar la amplia variación del componente genético y revelar su influencia sobre las capacidades metabólicas heredadas en cada paciente, permite guiar la posología de tratamientos farmacológicos. El impacto de la variabilidad interindividual en su absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos es tan considerable, que solo 5.9 % de la población diabética responde adecuadamente a los antidiabéticos y no son pocos los pacientes que experimentan sus efectos adversos.^{1,5-11} Igual ocurre con la variación en genes asociados a la farmacodinamia de tales medicamentos.

Para la hipercolesterolemia, las estatinas constituyen la primera elección de tratamiento, principalmente atorvastatina, pero existen variantes genéticas que condicionan su eficacia y seguridad.^{7,12-16}

Por lo anterior, se integraron resultados de investigaciones independientes de nuestro laboratorio en pacientes con DT2 y en voluntarios de estudios clínicos de atorvastatina, las cuales se enfocaron en evaluar los impactos de variantes genéticas en la respuesta a tratamientos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos, comparándolos con los de otros grupos en México y el resto del mundo.

Material y métodos

En una de nuestras investigaciones sobre el efecto de la variación genética y la respuesta a antidiabéticos

orales (principalmente sulfonilureas, como glibenclámina en 90 % de la población estudiada y glimepirida en el 10 % restante, por lo general en combinación con biguanidas como la metformina), que se practicó en 495 pacientes mexicanos con DT2 principalmente del noreste de México, se estudiaron factores fenotípicos y genotípicos determinantes de la respuesta a dichos tratamientos. En otra, se estudió la variación genética en 100 pacientes diabéticos en tratamiento con metformina; las muestras de ADN se preservaron a -80°C . Para el estudio de atorvastatina, se dispuso de cohortes de ensayos clínicos con voluntarios masculinos jóvenes, sin obesidad y que aprobaron los exámenes físicos y clínicos.^{2,3,8} Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina se determinaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y espectrometría de masas; los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante el método no compartimental.

Los ADN de los individuos reclutados en cada proyecto de investigación aquí integrado fueron obtenidos de sangre periférica y analizados con microarreglos para 669K marcadores (GSA 24 v1.0, San Diego, California, Estados Unidos), con Pharmachip® (Progenika Biopharma, España) o mediante sondas TaqMan® (ThermoFisher Scientific, Estados Unidos). Dependiendo del estudio realizado, se recurrió a diversos métodos estadísticos para analizar los resultados: DCA (Direct Coupling Analysis), PLINK, χ^2 y prueba exacta de Fisher. Los modelos de asociación y la predicción se desarrollaron con el programa R.

Resultados

Se integraron nuestras investigaciones asociativas de genotipo-fenotipo independientes para tratamientos de la DT2 y la hipercolesterolemia. El enfoque fue buscar asociaciones entre variantes en genes asociados a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, aunque también a la farmacodinamia de algunos de ellos, con las respuestas a los tratamientos.

Los genes estudiados, sus efectos, las cohortes usadas para el estudio y las técnicas empleadas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Variación farmacogenética y respuesta a fármacos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos

Gen	SNP de referencia	Genotipo	Efecto de los fármacos	Cohorte	Técnica	Referencia
Antidiabéticos						
<i>ABCC8</i>	rs757110	A/A A/C C/C	Influye en la respuesta a sulfonilureas. A/C presentan una mayor reducción de HbA1c	495	RT-PCR	1
<i>KCNJ11</i>	rs5219	C/C C/T T/T	El genotipo C/T muestra mejor respuesta de las sulfonilureas en la reducción de los niveles de HbA1c			
<i>SLC47A1</i>	rs2453580	A/A A/G G/G	La variante G se asocia a niveles más bajos de HbA1c en el tratamiento con metformina	100	Illumina-GSA array	8
<i>SLC28A1</i>	rs11073802	A/A A/C C/C	La variante C se asocia a mayores niveles de HbA1c en pacientes que reciben metformina			
<i>ABCG2</i>	rs11723264 rs6854688	A/A A/G G/G	La variante G se asocia a reducción en los niveles de HbA1c bajo el régimen de metformina			
<i>TBC1D4</i>	rs9593061	A/A A/C C/C	El alelo A se asocia a mayores niveles de HbA1c en la medicación con metformina, que influye en la resistencia a la insulina			
<i>AIRD5B</i>	rs7915739 rs2393781	A/A A/G G/G	La variante G se asocia a niveles más bajos de HbA1c en los tratamientos con metformina			
Antihipercolesterolémicos						
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C/C C/T T/T C/T y T/T	Las variantes con T están asociadas a metabolizadores lentos	60	Microarray PHARMAchip	2
<i>DRD3</i>	rs6280	Ser9Gly C/C C/T T/T C/T y C/T:	Las variantes con T presentan mayor exposición al fármaco			
<i>GSTM3</i>	rs1799735	*A/*A *A/*B	La presencia del alelo B resulta en una mayor exposición al fármaco, aumentando la eficacia y a su vez el riesgo a efectos adversos			
<i>MDR1</i>	rs1045642	C/C C/T y T/T	Los portadores de la variante T se asocian a metabolizadores lentos de atorvastatina			
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	C/C+C/T T/T	Los portadores del alelo C pueden presentar mayor exposición a atorvastatina			
<i>AGTR1</i>	rs5186	A/A, A/C, C/C, A/ A+C/C	Las variantes C/T se asocian a metabolizadores lentos de atorvastatina	60	RT-PCR	7
<i>BDKRB2</i>	rs1799722	C/C, C/T, T/T, C/ C+T/T	Las variantes con T se asocian a metabolizadores lentos de atorvastatina			

Tabla 1. Variación farmacogenética y respuesta a fármacos antidiabéticos y antihipercolesterolemicos

Gen	SNP de referencia	Genotipo	Efecto de los fármacos	Cohorte	Técnica	Referencia
Antihipercolesterolemicos						
<i>ABCB1</i>	rs1045642	C/C C/T T/T	La variante C/C está asociada a una absorción más baja de atorvastatina y menor concentración en plasma	60	RT-PCR	3
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T/T C/C+C/T	Las variantes C/C y C/T se asocian a una mayor exposición y riesgo de efectos secundarios			
<i>CYP2D6</i>	rs1135840	C/C y C/G G/G	Afecta los parámetros de eliminación y vida media de atorvastatina			
<i>COMT</i>	rs4680	A/A A/G G/G	Las variantes con G acumulan atorvastatina, aumentando el riesgo de efectos adversos			
<i>CYP2B6</i>	rs3745274	G/G G/T T/T	Las variantes G/G y T/T están asociadas a un metabolizador intermedio, mientras G/T a metabolización normal			
<i>NAT2</i>	rs1208	A/A A/G y G/G	La variante A/A se asocia a una tasa de acetilación más lenta de la atorvastatina			

SNP: polimorfismo de nucleótido único.

Para los antidiabéticos, en una cohorte de 495 pacientes diabéticos se encontró que factores fenotípicos y genotípicos influyen en la respuesta al tratamiento con sulfonilureas, que se refleja en los niveles de HbA1c, los cuales fueron medidos tres meses después de la prescripción del medicamento.¹ De entre los factores fenotípicos destacan el índice de masa corporal > 30, el cual no mostró correlación con dicha respuesta, la duración de la diabetes en los respondedores (> 8.54 años, $p = 6.34 \pm 0.47$) y no respondedores (> 12.14 años, $p = 9.40 \pm 1.92$) y la edad al diagnóstico (> 45 años, $p = 9.40$); estos dos últimos factores mostraron mayor correlación con la variación genética (específicamente con *ABCC8*-rs757110 Ala1369Ser y *KCNJ11*-rs5219 Glu23Lys).¹

Los portadores heterocigotos de la variante *ABCC8*-rs757110 mostraron una mayor reducción de HbA1c con sulfonilureas, en comparación con los portadores homocigotos de la misma ($p = 0.029$) y con los genotipos homocigotos de tipo silvestre ($p = 0.012$). Los genotipos homocigotos de la variante *KCNJ11*-rs5219 y de su versión tipo silvestre (sin la variante) tuvieron una menor respuesta a las sulfonilureas en comparación con los genotipos heterocigotos ($p = 0.039$).¹

En el estudio sobre niveles en plasma de la HbA1c, medidos después de la administración con metformina

en 100 pacientes, los genes *SLC47A1* (rs2453580), *SLC28A1* (rs2290271) y *ABCG2* (rs11723264 y rs6854688) mostraron impacto en el resultado del tratamiento; resalta el papel de las dos últimas variantes genéticas en la resistencia a la insulina y la regulación de la adipogénesis. En el tratamiento con metformina, también se observó diferencia de casi el doble en la frecuencia alélica para *ARID5B*-rs7915739 al comparar pacientes con niveles bajos de HbA1c $\leq 7.5\%$ con frecuencia alélica menor de 0.480 *versus* pacientes con niveles de HbA1c > 8% con frecuencia alélica menor de 0.280 ($p = 0.009$). Se observó una tendencia similar para *ARID5B*-rs2393781 ($p = 0.011$), *ABCG2*-rs11723264 ($p = 0.008$) y *SLC28A1*-rs11073802 ($p = 0.005$), lo que confirmó la prevalencia de estas variantes en pacientes con diabetes y niveles de glucosa no controlados.⁸

Para abordar la variabilidad en la respuesta a la atorvastatina, se revelaron tres fenotipos metabólicos: lento (30%), normal (41.66%) y rápido (28.33%). Se encontró que seis variantes genéticas tenían un efecto significativo en su farmacocinética: *MTHFR* (rs1801133), *DRD3* (rs6280), *GSTM3* (rs1799735), *TNF α* (rs1800629), *MDR1* (rs1045642) y *SLCO1B1* (rs4149056). La combinación de variantes en *MTHFR*, *DRD3* y *MDR1* se asoció al fenotipo de metabolizador lento.²

Siguiendo con la farmacogenética de la atorvastatina en ensayos de discriminación alélica subsecuentes, se genotiparon los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes del angiotensinógeno (*AGT*), del receptor tipo 1 de la angiotensina II (*AGTR1*) y del receptor de bradiquinina B2 (*BDKRB2*); se evaluaron sus efectos sobre los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina. Se observó que los portadores de los genotipos A/C y C/T en *AGTR1* y *BDKRB2*, *respectivamente*, tenían valores más altos de área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última medición y desde el tiempo 0 extrapolado al infinito, y valores más bajos de aclaramiento de la fracción de dosis absorbida en comparación con los portadores homocigotos silvestres ($p < 0.05$). Solo el genotipo C/C de *BDKRB2* se asoció al fenotipo de metabolizador rápido. Estos datos sugieren que los genes *AGTR1* y *BDKRB2* están involucrados en la farmacocinética de atorvastatina; un hallazgo novedoso que requiere confirmación en estudios posteriores.

Finalmente, extendiendo el estudio del metabolismo de la atorvastatina, se detectó que cuatro fenotipos metabolizadores explican la variación farmacocinética de atorvastatina y se evaluó el impacto de las variantes *SLCO1B1*-rs4149056, *ABCB1*-rs1045642, *CYP2D6*-rs1135840, *CYP2B6*-rs3745274, *NAT2*-rs1208 y *COMT*-rs4680 sobre la farmacocinética de la atorvastatina ($p < 0.05$). Las variantes en los genes *SLCO1B1* y *ABCB1* parecieron impactar en forma más importante en los niveles de atorvastatina y fueron especialmente críticas para el cambio y/o desplazamiento de un metabolizador intermedio a uno normal.

Además, en una revisión de 20 artículos similares con pacientes de poblaciones en México,^{5,17} China,^{12,18} Tailandia,^{15,19} Reino Unido^{4,20} y Corea,^{21,22} entre otros países,^{9,16,23-35} se constataron variantes genéticas, similares unas y diferentes otras, reportadas como determinantes en la respuesta tanto a fármacos anti-diabéticos como antihipercolesterolemicos.

Discusión

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina en las células β del páncreas mediante la exocitosis de insulina. Este proceso es esencial para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con DT2. Por su lado, el mecanismo de acción de la metformina consiste en que el fármaco induce en el hígado una leve inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, produciendo una disminución moderada

de la síntesis de adenosín trifosfato y el incremento concomitante de los niveles celulares de adenosín monofosfato.²³ El cambio en la relación de estas dos moléculas redundando en un efecto hipoglucemiante, produciendo un aumento a la sensibilidad a la insulina. Las estatinas reducen los niveles de colesterol LDL al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, clave en la síntesis de colesterol hepático (Figura 1).³⁶⁻³⁸

Nuestros estudios abordan las causas en la población mexicana de la amplia variabilidad en la respuesta a los tratamientos antidiabéticos con fármacos orales del tipo de las sulfonilureas como la glibenclámido y la biguanida metformina, así como con estatinas como atorvastatina para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se encontró que factores fenotípicos y genotípicos influyen en dicha respuesta en el primer caso y profundizamos en la farmacogenética del segundo caso.

En lo referente a antidiabéticos orales,¹ se evidenció que dos variantes genéticas, *ABCC8*-Ala1369Ser y *KCNJ11*-Glu23Lys, mostraron un impacto en la respuesta a la reducción de los niveles de HbA1c con el tratamiento con sulfonilureas. Los pacientes heterocigotos para estas variantes mostraron una reducción promedio de 1.2 % en los niveles de HbA1c ($p < 0.05$), en comparación con los homocigotos carentes de estas variantes. Los genotipos homocigotos para ambas variantes tuvieron una menor respuesta a las sulfonilureas en comparación con los portadores heterocigóticos. Estos resultados coinciden con hallazgos de asociación entre la variante *ABCC8*-Ala1369Ser y la reducción del nivel de HbA1c en pacientes chinos tratados con sulfonilureas.^{12,18} En contraste, estudios en poblaciones caucásicas sobre la variante *KCNJ11*-Glu23Lys y su posible efecto en la reducción de HbA1c en respuesta a las sulfonilureas no mostraron tal asociación.⁴

Resultó de interés revelar que factores fenotípicos como el índice de masa corporal > 30 , la duración de la diabetes > 10 años y la edad al diagnóstico > 45 años se asocian a variabilidad en la respuesta a los tratamientos con antidiabéticos orales, resaltando la importancia de las estratificaciones fenotípicas de los pacientes diabéticos.¹ En una segunda investigación sobre la metformina,⁸ se documentó la influencia de variantes en los genes *TBC1D4* y *ARID5B* sobre los niveles de HbA1c en pacientes tratados con dicho antidiabético. En particular, estas variantes explicaron hasta 55 % de la variabilidad observada, subrayando la importancia de los transportadores y otros

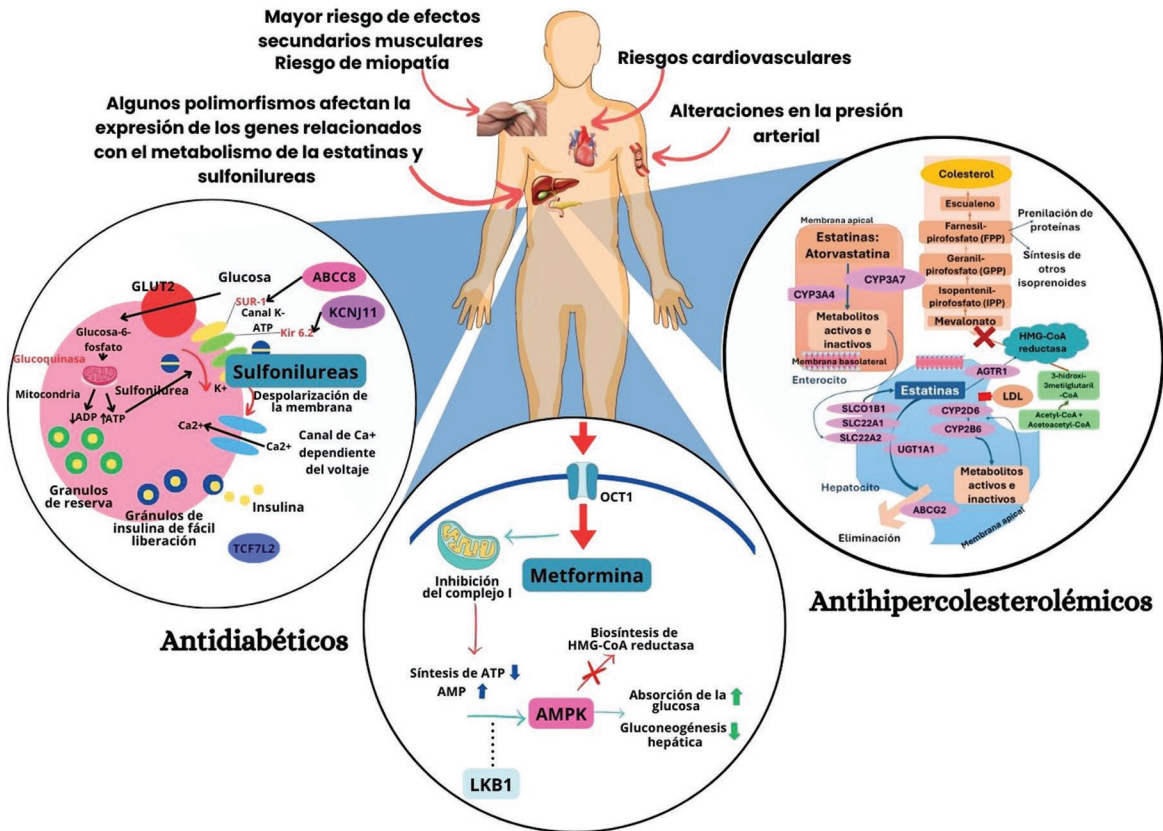


Figura 1. Mecanismos de acción de los fármacos antidiabéticos y antihipercolesterolémicos (estatinas) en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina para controlar la glucosa. La metformina induce leve inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, disminuyendo la síntesis de adenosín trifosfato y aumento en los niveles celulares de adenosín monofosfato, resultando en una miríada de efectos benéficos. Las estatinas reducen el colesterol LDL al inhibir la enzima clave de la síntesis del colesterol, la HMG CoA reductasa. Adaptado de las referencias 5, 36-38.

componentes celulares relacionados con el metabolismo de los medicamentos dirigidos al control de la glucosa.⁸

Se destaca la relevancia de las variantes *SLC22A1* (*Ar61Cys/Met61Val*) y *SLC22A2* (*Ala270Ser/Met240Del*) en los genes codificantes para los transportadores OCT1 y OCT2, respectivamente, fundamentales en la disposición farmacocinética de la metformina. Estos transportadores son responsables de la captación de este fármaco en las células hepáticas y renales, regulando su concentración en el plasma. La variabilidad en estos genes afecta el proceso de transporte al modificar la eficiencia con la que la metformina es absorbida y eliminada del organismo, alterando la concentración del fármaco disponible y, por lo tanto, su eficacia clínica.⁴ En cuanto a su farmacodinamia, esta biguanida actúa suprimiendo la producción hepática excesiva de glucosa a través de la reducción de la gluconeogénesis. Otros efectos

incluyen un aumento en la captación de glucosa, incremento en la señalización de insulina, disminución en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos e incremento en la β -oxidación de ácidos grasos.^{4,10} Aunque no se encontró una asociación significativa entre estas variantes y los niveles de HbA1c (8.38 ± 0.36) en pacientes tratados con metformina, la variación en *SLC22A1* y *SLC22A2* afecta la biodisponibilidad de la metformina al influir en su capacidad de ingresar en las células y actuar sobre la gluconeogénesis hepática, mecanismo clave en la regulación de la glucosa (Figura 1).^{4,36-38}

El análisis del papel de la genética en el tratamiento de la DT2 también abarcó 1535 variantes genómicas asociadas a los niveles de HbA1c. La variante *ARID5B*-rs7915739 se asoció a la reducción de los niveles de este biomarcador de la enfermedad. En *TBC1D4*-rs9593061 se encontró una asociación con niveles más altos de HbA1c. El gen *TBC1D4* está

involucrado en la regulación del transporte de la glucosa a través de la insulina, y cualquier variante puede afectar la sensibilidad a esta y la homeostasis de la glucosa.

Por otro lado, se conoce que el gen *TBC1D4* interviene en la regulación de la glucosa a través de la activación de la vía de señalización de la insulina, para regular el transporte de glucosa hacia los tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético.⁸ Este proceso es análogo al papel que desempeñan OCT1 y OCT2 en la glucosa bajo la administración de metformina.⁸ Variantes en el gen *TBC1D4* trastornan la translocación de los transportadores de glucosa a la membrana celular al afectar la capacidad de las células para captar glucosa en respuesta a la insulina y, por ende, su eficacia.⁸ Dado que este gen también participa en la regulación de la glucosa, su genotipo podría ser útil para identificar a los pacientes susceptibles a beneficiarse.⁸

En atorvastatina se encontró que seis variantes en ciertos genes (*MTHFR*, *DRD3*, *GSTM3*, *TNF α* , *MDR1* y *SLCO1B1*) influyen en la velocidad de metabolización de la atorvastatina (lenta, normal o rápida). La combinación de variaciones en los genes *MTHFR*, *DRD3* y *MDR1* produce un aumento de 30 % en el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo, lo que sugirió un metabolismo más lento del medicamento, con una reducción de 25 % en la tasa de depuración del fármaco, comparada con los metabolizadores normales ($p < 0.05$) y, por ende, un mayor riesgo de efectos secundarios.²

También se observó que el gen *SLCO1B1*, involucrado en el transporte de estatinas hacia los hepatocitos, muestra un impacto en la farmacocinética de la atorvastatina.²⁻⁴ *SLCO1B1* codifica el transportador OATP1B1, que facilita la captación de la atorvastatina en el hígado, donde el fármaco se metaboliza.²⁻⁴ Sus variantes genéticas, como rs4149056, se han asociado a disminución en la función del transportador, reduciendo la captación hepática de la atorvastatina, elevando sus concentraciones plasmáticas y, por ende, el riesgo de efectos adversos como la miopatía, la rhabdomiólisis y la hepatotoxicidad.^{2,3} En los portadores de rs4149056, la concentración plasmática de atorvastatina se incrementó 30 %, lo que confirma la importancia de adaptar la dosis acorde al perfil genético para mejorar la seguridad del tratamiento (Tabla 1).³

Al gen *ABCB1* o *MDR1* se le atribuye un papel en la disposición de diversos fármacos, incluidas las estatinas.^{3,25} El transportador que codifica es clave en la expulsión de fármacos de las células hacia el lumen

intestinal, lo que afecta la biodisponibilidad de atorvastatina. Variantes como *MDR1*-rs1045642 alteran su función, modificando la eliminación y la concentración del fármaco.^{3,25} Metabólicamente, la variabilidad en *ABCB1* puede reducir la excreción de la atorvastatina, lo que incrementa el riesgo de sus efectos adversos.^{3,24}

Adicionalmente, se reveló que *AGTR1*-rs5186 y *BDKRB2*-rs1799722 influyen en la farmacocinética de la atorvastatina en los portadores de los genotipos A/C y C/T, respectivamente, incrementando 40 % el área bajo la curva ($p < 0.01$) y reduciendo 20 % la eliminación del fármaco ($p < 0.05$).⁷ Finalmente, se encontró que variantes en los genes *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP3A5* impactan en el metabolismo de la atorvastatina, cuya tipificación podría ser útil para personalizar la dosis.^{2,3,22,38}

En resumen, aunque se han señalado variaciones genéticas similares que afectan la respuesta a la atorvastatina en poblaciones europeas y asiáticas,¹⁷⁻³⁵ los resultados refuerzan la relevancia de estos hallazgos en la población mexicana. La identificación de variantes genéticas clave en nuestra población resalta la necesidad de estrategias de dosificación personalizadas, cruciales para el control efectivo de la DT2 y la hipercolesterolemia.

Conclusiones

Los hallazgos respaldan la necesidad de optimizar los tratamientos contra la diabetes y la hipercolesterolemia, cuyas fallas de control son causa principal de alta morbilidad y mortalidad en la población mexicana.^{2,3,7,8} Las variantes identificadas en genes clave, como *SLCO1B1*, *MTHFR*, *AGTR1*, *BDKRB2* y *MDR1*, desempeñan un papel determinante en la eficacia y seguridad de los tratamientos con sulfonilureas/biguanidas (metformina) y estatinas (atorvastatina) en la población mexicana. Los hallazgos aquí integrados para estas dos epidemias subrayan la necesidad de implementar la farmacogenética como una herramienta estándar en la medicina personalizada para un mejor control de la DT2 y la hipercolesterolemia.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a A. Briano-Martínez, S. Cárdenas-Ramos, A. Alonso-Martínez y V. Velázquez-Flores, por su valiosa asistencia en la elaboración del manuscrito; al doctor F. Valenzuela, por invaluable sugerencias; así como al CONACYT.

Financiamiento

Se recibió financiamiento de CONACyT (252952 del programa de Ciencia Básica y ECO-2015-C01-260826, 185427, 294875 y 280114, y los fondos de PEI-CONACyT y FIT-CONACyT).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sánchez-Ibarra HE, Reyes-Cortes LM, Jiang XL, Luna-Aguirre CM, Aguirre-Trevino D, Morales-Alvarado IA, et al. Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol*. 2018;9:320. DOI: 10.3389/fphar.2018.00320
- León-Cachón RBR, Ascacio-Martínez JA, Gamino-Peña ME, Cerda-Flores RM, Meester I, Gallardo-Blanco HL, et al. A pharmacogenetic pilot study reveals MTHFR, DRD3, and MDR1 polymorphisms as biomarker candidates for slow atorvastatin metabolizers. *BMC Cancer*. 2016;16(1):74. DOI: 10.1186/s12885-016-2062-2
- León-Cachón RBR, Bamford AD, Meester I, Barrera-Saldaña HA, Gómez-Silva M, Bustos MFG. The atorvastatin metabolic phenotype shift is influenced by interaction of drug-transporter polymorphisms in Mexican population: results of a randomized trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):8900. DOI: 10.1038/s41598-020-65843-y
- Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, Danilova MM, Glotov AS. Pharmacogenetics of type 2 diabetes—progress and prospects. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6842. DOI: 10.3390/ijms21186842
- De Medrano Sainz JIS, Serra MB. Influencia de la farmacogenética en la diversidad de respuesta a las estatinas asociada a las reacciones adversas. *Adv Lab Med*. 2023;4(4):353-364. DOI: 10.1515/almed-2023-0064
- Figueroa MAC, Lujambio IM, Gutiérrez TA, Hernández MFP, Ramírez EYE, Guzmán DJ, et al. Association of the rs5186 polymorphism of the AGTR1 gene with decreased eGFR in patients with type 2 diabetes from Mexico City. *Nefrología*. 2023;43(5):546-561. DOI: 10.1016/j.nefro.2022.06.010
- Herrera-González S, Martínez-Treviño D, Aguirre-Garza M, Gómez-Silva M, Barrera-Saldaña H, León-Cachón R. Effect of AGTR1 and BDKRB2 gene polymorphisms on atorvastatin metabolism in a Mexican population. *Biom Rep*. 2017;7(6):579-584. DOI: 10.3892/br.2017.1009
- Gonzalez-Covarrubias V, Sánchez-Ibarra H, Lozano-González K, Villicaña S, Taxis T, Rodríguez-Dorantes M, et al. Transporters, TBC1D4, and ARID5B variants to explain glycosylated hemoglobin variability in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*. 2021;106(11-12):588-596. DOI: 10.1159/000517462
- Sivadas A, Sahana S, Jolly B, Bhojar RC, Jain A, Sharma D, et al. Landscape of pharmacogenetic variants associated with non-insulin antidiabetic drugs in the Indian population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024;12(2):e003769. DOI: 10.1136/bmjdr-2023-003769
- Naem AAA, Al-Terehi MN, Ghafil FA, Ataya FS, Batiha GE, Alexiou A, et al. The influence of OCT3 and MATE2 genetic polymorphisms in poor response to metformin in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(5):e486. DOI: 10.1002/edm2.486
- Khoshejati M, Kavousi K, Banaei-Moghaddam AM, Moosavi-Movahedi AA. Unraveling the molecular heterogeneity in type 2 diabetes: a potential subtype discovery followed by metabolic modeling. *BMC Medical Genomics*. 2020;13(1):119. DOI: 10.1186/s12920-020-00767-0
- Zhang L, He S, Li Z, Gan X, Li S, Cheng X, et al. Apolipoprotein E polymorphisms contribute to statin response in Chinese ASCVD patients with dyslipidemia. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):129. DOI: 10.1186/s12944-019-1069-5
- Jiang Z, Wu Z, Liu R, Du Q, Fu X, Li M, et al. Effect of polymorphisms in drug metabolism and transportation on plasma concentration of atorvastatin and its metabolites in patients with chronic kidney disease. *Front Pharmacol*. 2023;14:1102810. DOI: 10.3389/fphar.2023.1102810
- Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J*. 2016;18(1):153-159. DOI: 10.1038/tj.2016.82
- Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(5):1007-1021. DOI: 10.1002/cpt.2557
- Alhawari H, Jarrar Y, Alkhatib MA, Alhawari H, Momani M, Zayed A, et al. The association of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, apolipoprotein E, and solute carrier organic anion genetic variants with atorvastatin response among Jordanian patients with type 2 diabetes. *Life*. 2020;10(10):232. DOI: 10.3390/life10100232
- Sivkov A, Chernus N, Gorenkov R, Sivkov S, Sivkova S, Savina T. Relationship between genetic polymorphism of drug transporters and the efficacy of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin in patients with hyperlipidemia. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):157. DOI: 10.1186/s12944-021-01586-7
- Lei HP, Qin M, Cai LY, Wu H, Tang L, Liu JE, et al. UGT1A1 rs4148323 A allele is associated with increased 2-hydroxy atorvastatin formation and higher death risk in Chinese patients with coronary artery disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:586973. DOI: 10.3389/fphar.2021.586973
- Vanwong N, Tipnoppaon S, Nakorn CN, Srisawasdi P, Rodcharoen P, Medhasi S, et al. Association of drug-metabolizing enzyme and transporter gene polymorphisms and lipid-lowering response to statins in Thai patients with dyslipidemia. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2022;15:119-130. DOI: 10.2147/pgpm.s346093
- Turner RM, Fontana V, Zhang JE, Carr D, Yin P, FitzGerald R, et al. A genome-wide association study of circulating levels of atorvastatin and its major metabolites. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):287-297. DOI: 10.1002/cpt.1820
- Yoon H, Cho HY, Yoo HD, Kim SM, Lee YB. Influences of organic cation transporter polymorphisms on the population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *AAPS J*. 2013;15(2):571-580. DOI: 10.1208/s12248-013-9460-z
- Park JW, Kim JM, Lee HY, Noh J, Kim KA, Park JY. CYP3A5*3 and SLCO1B1 c.521T>C polymorphisms influence the pharmacokinetics of atorvastatin and 2-hydroxy atorvastatin. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1491. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071491
- Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Rev Endocrinol*. 2023;19(8):460-476. DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4
- Lalatović N, Ždravčić M, Antunović T, Pantović S. Genetic polymorphisms in ABCB1 are correlated with the increased risk of atorvastatin-induced muscle side effects: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023;13(1):17895. DOI: 10.1038/s41598-023-44792-2
- Tuleutayeva RY, Makhatova AR, Rakhyzhanova SO, Zhazykbayeva LK, Kozhakhmetova DK. Candidate genes for prediction of efficacy and safety of statin therapy in the Kazakh population. *Twin Res Human Genet*. 2023;26(4-5):299-305. DOI: 10.1017/thg.2023.28
- Sarsenbayeva A, Jui BN, Fanni G, Barbosa P, Ahmed F, Kristófi R, et al. Impaired HMG-CoA reductase activity caused by genetic variants or statin exposure: impact on human adipose tissue, β -cells and metabolome. *Metabolites*. 2021;11(9):574. DOI: 10.3390/metabo11090574
- Lönnberg KI, Tornio A, Hirvensalo P, Kesitalo J, Mustaniemi AL, Kiiski JI, et al. Real-world pharmacogenetics of statin intolerance: effects of SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 variants. *Pharmacogenet Genomics*. 2023;33(7):153-160. DOI: 10.1097/fpc.0000000000000504
- Stillema G, Paquot A, Muccioli GG, Hoste E, Panin N, Åsberg A, et al. Atorvastatin population pharmacokinetics in a real-life setting: influence of genetic polymorphisms and association with clinical response. *Clin Transl Sci*. 2021;15(3):667-679. DOI: 10.1111/cts.13185
- Kolovou G, Kolovou V, Ragia G, Mihas C, Diakoumakou O, Vasilidis I, et al. CYP3A5 genotyping for assessing the efficacy of treatment with simvastatin and atorvastatin. *Genet Mol Biol*. 2015;38(2):129-137. DOI: 10.1590/s1415-4757382220140239
- Zubiaur P, Benedicto MD, Villalpalos-García G, Navares-Gómez M, Mejía-Abril G, Román M, et al. SLCO1B1 phenotype and cyp3a5 polymorphism significantly affect atorvastatin bioavailability. *J Pers Med*. 2021;11(3):204. DOI: 10.3390/jpm11030204
- Proietti R, Neto GAM, Kunzova S, Lo Re O, Ahola-Olli A, Heliste J, et al. Pharmacogenomic profile of a central European urban random population-Czech population. *PLoS ONE*. 2023;18(4):e0284386. DOI: 10.1371/journal.pone.0284386
- Maslub MG, Radwan MA, Daud NAA, Sha'aban A. Association between CYP3A4/CYP3A5 genetic polymorphisms and treatment outcomes of atorvastatin worldwide: is there enough research on the Egyptian population? *Eur J Med Res*. 2023;28(1):381. DOI: 10.1186/s40001-023-01038-1
- Awadallah EA, Hasan NS, Awad MAM, Kamel SA, Youssef RN, Musa NI, et al. Associations of GCKR, TCF7L2, SLC30A8 and IGFB polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian populations. *Jordan J Biol Sci*. 2019;13(3):383-389. Disponible en <https://jjbs.hu.edu.jo/files/vol13/n3/Paper%20Number%2018.pdf>
- Alvarado AT, Muñoz AM, Ybañez-Julca RO, Pineda-Pérez M, Tasayco-Yataco N, Bendez MR, et al. SLCO1B1 and CYP3A4 allelic variants associated with pharmacokinetic interactions and adverse reactions induced by simvastatin and atorvastatin used in Peru: clinical implications. *J Pharmacy Pharmacognosy Res*. 2023;11(6):934-952. DOI: 10.56499/jppres23.1686_11.6.934

35. Kim S, Seo JD, Yun YM, Kim H, Kim TE, Lee T, et al. Pharmacokinetics and genetic factors of atorvastatin in healthy Korean subjects. *Front Genet.* 2022;13:83697. DOI: 10.3389/fgene.2022.836970
36. Dagli-Hernandez C, Zhou Y, Lauschke VM, Genvigir FDV, Hirata TDC, Hirata MH, et al. Pharmacogenomics of statins: lipid response and other outcomes in Brazilian cohorts. *Pharmacol Rep.* 2021;74(1):47-66. DOI: 10.1007/s43440-021-00319-y
37. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farmacia Hospitalaria.* 2011;36(2):97-108. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.010
38. Guan Z, Wu K, Li R, Yin Y, Li X, Zhang S, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: efficacy and safety. *J Clin Pharmacy Ther.* 2019;44(6):858-867. DOI: 10.1111/jcpt.13025

Variantes de un solo nucleótido del gen *SLC2A2* en población de origen mexicano

Christopher A. Gutiérrez-García,¹ Martín R. Gutiérrez-Jiménez,¹ Roberto de J. Sandoval-Muñoz²  y Raúl C. Baptista-Rosas^{1,3,*} 

¹Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara; ²Región Sanitaria XI Tonalá Capacitación, Secretaría de Salud Jalisco; ³Hospital General de Occidente. Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

Antecedentes: La diabetes, causada por factores ambientales y genéticos, tiene alta prevalencia mundial (10.5 %). Algunas variantes de un solo nucleótido (SNV) modifican la función de glucotransportadores como GLUT2, que tiene un papel importante en la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa. **Objetivo:** Analizar las SNV asociadas a diabetes tipo 2 (DT2) en población mexicana. **Material y métodos:** Se utilizaron bases de datos de referencia para las SNV registradas para *SLC2A2* asociadas a DT2 en población mexicana. **Resultados:** Se analizaron 83 SNV, entre las cuales se identificaron tres relevantes en población mexicana asociadas a DT2: rs5404, rs5406 y rs5398; la última es una variante patogénica (RM >1.0 y p < 0.05). **Conclusiones:** Es necesario un análisis y mapeo genético detallado junto con estudios de función para identificar el mecanismo por el cual las variantes de GLUT2 influyen en el desarrollo de diabetes.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2. Población mexicana. Polimorfismos de un solo nucleótido. Transportador de glucosa tipo 2. Variantes de un solo nucleótido.

Single nucleotide variants of the *SLC2A2* gene in Mexican-origin population

Abstract

Background: Diabetes, which is caused by environmental and genetic factors, has a high global prevalence (10.5%). Some single nucleotide variants (SNVs) modify the activity of glucose transporters such as GLUT2, which plays a significant role in insulin secretion and glucose metabolism. **Objective:** To analyze the SNVs associated with type 2 diabetes (T2D) in the Mexican population. **Material and methods:** Reference databases for SNVs registered for *SLC2A2* gen associated with T2D in the Mexican population. **Results.** 83 SNVs were analyzed, identifying 3 relevant variants in Mexican population associated with T2D: rs5404, rs5406 and rs5398, a pathogenic variant with RM >1.0 and p value < 0.05. **Conclusions:** Detailed genetic analysis and mapping coupled with functional studies are needed to identify the mechanism by which GLUT2 variants influence diabetes development.

KEYWORDS: Type 2 Diabetes mellitus. Mexican people. Single nucleotide polymorphisms. Glucose transporter type 2. Single nucleotide variants.

*Correspondencia:

Raúl C. Baptista-Rosas

E-mail: raul.baptista@academicos.udg.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-08-2024

Fecha de aceptación: 24-10-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000293

Gac Med Mex. 2025;161:108-115

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es un grupo de enfermedades de etiología multifactorial que presentan alteración del metabolismo de glucosa, disminución de la actividad de la insulina y/o destrucción total o parcial de las células β pancreáticas, lo cual provoca un estado de hiperglucemia crónica.^{1,2} Actualmente, el incremento de la prevalencia de DM en el mundo, alrededor de 536 millones de personas (10.5 % de la población), posiciona a esta enfermedad como una de las principales causas de discapacidad y mortalidad.³ La DM se clasifica en tipo 1 (de 5 a 10 % de los casos reportados) y tipo 2 (DT2, aproximadamente 90 % del total de casos informados).⁴

La DT2 es una enfermedad crónica no transmisible, compleja y multifactorial, que se presenta debido a factores genéticos y adquiridos (ambientales), lo que resulta en alteración o disminución en la biosíntesis y/o secreción de insulina en las células β pancreáticas, así como en la sensibilidad tisular a la insulina.^{1,2} Estas alteraciones metabólicas conllevan a hiperglucemia y complicaciones como retinopatía, nefropatía, neuropatía, alteraciones sexuales e incremento del riesgo cardiovascular.¹⁻³

Metabolismo de la glucosa

La glucosa aporta la mitad de energía al cuerpo. Este requerimiento energético se rige por diversos mecanismos que monitorean y regulan la concentración sérica de glucosa y liberación de insulina para mantener la homeostasis metabólica.⁵ Tras la incorporación de la glucosa en las células β mediante el glucotransportador 2 (GLUT2), esta es fosforilada (glucosa-6-fosfato, G6-P) por la glucocinasa, proceso determinante para la glucólisis y subsecuentes vías oxidativas que incrementan la relación adenosín trifosfato/adenosín difosfato citosólico. Finalmente, el cierre de canales de potasio sensibles a adenosín trifosfato despolariza la célula, incrementando el potencial de membrana y la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipo L. Este aumento de Ca^{2+} citosólico favorece la fusión de vesículas secretoras con la membrana celular y la secreción de insulina al torrente sanguíneo.^{5,6}

GLUT2

Los glucotransportadores (GLUT) son moléculas encargadas de transportar monosacáridos al interior

de las células. Los GLUT poseen una conformación glucoproteica (de 45 a 55 kDa) similar entre ellos. Cada isoforma de los GLUT tiene su propia ubicación y características cinéticas adaptadas a las necesidades metabólicas tisulares.^{7,8}

En 1988, se describieron clones de ADN complementario en tejidos hepático y renal humanos, que codifican una proteína similar a un GLUT, con una extensión de 524 aminoácidos y homología de 55.5 % con GLUT1. Además, se identificaron transcritos de ARN mensajero en tejidos hepático, renal y de intestino delgado; a este gen se le denominó *GLUT2*.^{8,9}

Posteriormente, se clonó y expresó ADN complementario de islotes pancreáticos humanos para GLUT. El análisis de esta secuencia de ADN demostró que el transportador de islotes es idéntico al polipéptido transportador de glucosa ubicado en tejido hepático humano. Se sugirió que estos clones de ADN complementario pueden ayudar a estudiar la expresión génica y la posible relación con DT2 debido a su influencia en la secreción de insulina mediada por glucosa.¹⁰

GLUT2 es una proteína de 524 aminoácidos, codificada por el gen *SLC2A2*, ubicada en el brazo largo del cromosoma 3 (3q26.1-3q26.3) en una región de 30 kilobases. *GLUT2* se expresa en hepatocitos, membrana basolateral de intestino delgado, células tubulares renales y β del páncreas.^{8,11,12} Su principal función es regular la secreción de insulina mediada por el transporte intracelular de glucosa, es decir, cuando la concentración sérica de glucosa alcanza el umbral de afinidad como sustrato para GLUT2 (> 70 mg/dL) se estimula la biosíntesis y la secreción de insulina.^{8,13,14}

GLUT2 posee un alto valor de coeficiente de Michaelis-Menten, por lo que es muy sensible a cambios de concentración sérica de glucosa; su actividad aumenta en condiciones de hiperglucemia. Estas características permiten estimular la secreción de insulina en las células β pancreáticas y la gluconeogénesis en hígado.¹⁴

Variantes de un solo nucleótido de GLUT2

En humanos, la mayoría de las variantes de un solo nucleótido del gen *GLUT2* se asocian al síndrome de Fanconi-Bickel (MIM 227810), trastorno del metabolismo de los carbohidratos con herencia autosómica recesiva y penetrancia variable.^{13,15-18} El síndrome de Fanconi-Bickel se caracteriza por hepatoesplenomegalia, nefropatía, hipoglucemia en

ayuno, intolerancia a carbohidratos simples, retraso del crecimiento¹⁹ y acumulación hepatorenal de glucógeno. Algunas mutaciones de *GLUT2* inhiben el transporte de glucosa en pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel, por lo cual los pacientes no toleran la ingesta de azúcares simples, aunque asimilan almidón de maíz conformado por glucosa altamente ramificada.²⁰

Por otro lado, variantes como *rs8192675* y *rs8192676* favorecen el efecto hipoglucemiante de metformina en pacientes diabéticos^{21,22} y *rs1499821* incrementa el riesgo de desarrollar caries dental.²³

Aunque el papel central de *GLUT2* en las células β en modelos *in vitro* y animales de experimentación se encuentra establecido, varios estudios han sugerido que otros *GLUT*, concretamente *GLUT1* y *GLUT3*, pueden intervenir en el transporte de glucosa a las células β pancreáticas humanas, además de *GLUT2*.²⁴

Material y métodos

Se realizó búsqueda de SNV en el *locus* 3q26.2 de *SLC2A2* entre las coordenadas genómicas 170,996,347 y 171,026,743 con el motor de búsqueda de GeneCards (<https://www.genecards.org/>) y UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu/>), empleando la versión del genoma humano GRCh38/hg38. A partir de las variantes identificadas, se realizó una búsqueda detallada en la base de datos NCBI dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) para clasificarlas como variante patogénica/no patogénica, incierta o sin asociación, determinar su trascendencia clínica y la literatura asociada al polimorfismo. La base de datos NCBI dbSNP contiene el registro de las SNV en el humano, microsatélites, inserciones, microdelecciones, literatura asociada, frecuencias poblacionales, consecuencias moleculares e información de mapeo genómico, tanto para variaciones comunes como para mutaciones de importancia y trascendencia clínica. También se exploró la presencia de variantes asociadas a DT2 con la sintaxis en la cadena de búsqueda *SLC2A2 [gene] AND pathogenic [Clinical significance]*, y de igual forma en las etiquetas empleadas en la clasificación de las variantes (*unknown/untested/non-pathogenic/probable-non-pathogenic/probable-pathogenic/pathogenic/drug-response/histocompatibility/other*).

Finalmente, se identificó la totalidad de variantes conocidas en ese *locus* para filtrar solo variantes asociadas a DT2 en las bases de datos mencionadas.

Para identificar la frecuencia de estas SNV en población mexicana, se consultó la base de datos

GWAS SIGMA sobre DT2 (<https://kp4cd.org/sigma>) disponible en: <http://www.type2diabetesgenetics.org/>. La información se utilizó para explorar la frecuencia de polimorfismos en población mexicana mediante el buscador de variantes en módulos de análisis, especificando múltiples criterios de búsqueda para encontrar variantes genéticas que cumplieran con esos criterios.

Los criterios de selección fueron variantes DT2 en fenotipo o rasgo con $p < 0.05$ y razón de momios (RM) > 1 en los *locus* de *SLC2A2*. Se identificaron frecuencias alélicas y proporción de homo/heterocigotos en la población de origen mexicano del proyecto 1000 Genomas (<http://www.internationalgenome.org/home>), empleando el navegador genómico Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>). Las muestras recolectadas corresponden a población de ascendencia mexicana residente en Los Ángeles para el proyecto 1000 Genomas; sin embargo, no se especifican otros criterios de inclusión de la población en estudio. Los resultados e información obtenida se organizaron en tablas con conteos, proporciones y estadística inferencial entre las frecuencias alélicas en población mexicana y población general, mediante la prueba exacta de Fisher y de asociación de Cramer, con un valor de $\alpha \leq 0.05$. Para el análisis estadístico descriptivo se empleó el lenguaje de programación *R* versión 4.2.1 (<https://cran.r-project.org/>).

Resultados

Se identificaron 11 643 SNV en la base de datos *NCBI dbSNP*, de las cuales 140 SNV fueron asociadas al *locus* 3q26.2 del gen *SLC2A2*. De estas 140 variantes, se identificaron de manera inicial 96 polimorfismos clasificados como benignos y 27 patogénicos. Sin embargo, al revisar los metadatos de cada una de las variantes, numerosas SNV se han reclasificado, obteniendo al final del proceso 83 variantes, de las cuales 22 % (18/83) no se asoció a patologías y 78 % (65/81) se relacionó a enfermedades (Tabla 1). El 63 % (52/83) de los polimorfismos se clasificó como benigno, 1 % (1/83) como significado incierto, 1 % (1/83) probablemente benigno y 35 % (29/83) como patogénico. Sin embargo, solo cinco variantes se relacionaron con DT2, las variantes *rs5404* y *rs5406* clasificadas como benignas, *rs5398* de significado incierto (Tabla 1), y las variantes patogénicas *rs371977235* y *rs773581866* asociadas exclusivamente a DT2.

Tabla 1. Variantes de un solo nucleótido en el gen *SLC2A2* asociadas a diferentes patologías obtenidas de la base de datos NCBI dbSNP

Significado clínico de las variantes (clasificación)	Variantes asociadas n (%)	NCBI dbSNP ID			
		Variantes asociadas a patologías			Variantes no asociadas a patologías
		Diabetes tipo 2	Diabetes monogénica	Síndrome de Fanconi-Bickel	
Benignas	52 (62.7 %)	rs5404* rs5406*	rs1800572* , rs7637863* , (rs52802841), rs147959014*	rs5393 , rs5394 , rs5396 (rs386598555), rs5398* (rs60237383, rs16855630, rs7620326 y rs2229609), rs5400 (rs61638260 y rs52828515), rs5402 (rs58766022), rs5404* (rs60724509 y rs58830824), rs5405 , rs5406* (rs58894707), rs5407 , rs1800572* (rs52789415), rs7637863* , rs7610064 , rs55679742 (rs61791067), rs55989805 (rs61791068), rs56204521 (rs62623679), rs75975646 , rs77733690 , rs79424762 , rs79770697 , rs112957674 , rs114710971 , rs139231189 , rs140138702 , rs147959014* rs189551647 , rs189555280 , rs573575421 (rs1403191356 y rs764176766), rs1499821	rs1499821 (rs60776220 y rs17289682), rs2292620 , rs2292622 , rs3138708 (rs66463967), rs3215234 (rs377163739, rs377163739, rs372595008 y rs144404551), rs7356034 , rs8192675 (rs61326577 y rs56441670), rs10513689 (rs61265295 y rs57026357), rs11917504 , rs12488694 , rs55690653 (rs62621009), rs55828606 (rs372038800, rs146950703, rs62619888 y rs58422754), rs55851905 (rs62627121), rs61169219 (rs61791072), rs71176588 (rs1454705484, rs1412946877, rs1365158488, rs1359759423, rs1333764630, rs1319130358, rs1272246601, rs1229813513, rs879199937, rs763695669, rs373165390 y rs369506780), rs112230776 (rs138469833), rs756251758
Probablemente benigna	1 (1.2 %)	-	-	rs746295534	-
Significado incierto	1 (1.2 %)	rs5398*	-	-	-
Patogénicas	29 (34.9 %)	rs371977 35* rs773581866*	-	rs28928874 , rs121909742 , rs121909743 , rs121909745 , rs121909746 , rs121909747 , rs371977235* , rs753980727 , rs756874949 , rs769888108 , rs771477447 , rs780067980 , rs1114167428 , rs1294679246 , rs1318756243 , rs1386374799 , rs1447936042 , rs1553784980 , rs1553785722 , rs1553786361 , rs1560033414 , rs1560035336 , rs1576838294 , rs1715390589 , rs1716716102 , rs2108256953 . rs773581866*	-
Total (%)	83 (100 %)	5 (6.0 %)	3 (3.6 %)	57 (68.7 %)	18 (21.7 %)

*La variante se encuentra asociada a ambas patologías (DT2 y síndrome de Fanconi-Bickel). Las variantes contabilizadas se señalan con negritas.

Los identificadores entre paréntesis se han fusionado en la variante fuera del paréntesis.

No se obtuvieron resultados después de filtrar la base de datos con las clasificaciones probable patogénica, probable no patogénica, no patogénica y desconocida.

De las SNV identificadas en la base de datos Genecards, 29 polimorfismos se asociaron a DT2 (Tabla 2). Se agregaron tres polimorfismos más como patogénicos relacionados con DT2 y síndrome de

Fanconi-Bickel, no identificados inicialmente y confirmados al consultar NCBI ClinVar: *rs121909742*, *rs121909743* y *rs756874949* (Tabla 1). Otro hallazgo fue la variante *rs5400*, que si bien no se asoció

directamente a DT2 es altamente prevalente en población.

Las variantes con mayor frecuencia asociadas a DT2 e identificadas en población mexicana fueron *rs5398* (de 21.5 a 34.4 %), *rs5404* (de 6 a 12.5 %) y *rs5406* (de 11.5 a 19.5 %) en las bases de datos de referencia consultadas. Es importante resaltar que las frecuencias de *rs5398* y *rs5406* en población mexicana son menores que la frecuencia media general en comparación con todas las poblaciones disponibles en las bases de datos 1000 Genomes y GnomAD: *rs5398* muestra una frecuencia promedio de 37.3 a 38.4 % y *rs5406*, 19.9 a 21.5 %. La única variante en población de ascendencia mexicana con frecuencia mayor a la media fue *rs5404* (media general de 15.02 a 15.7 %).

La variante *rs5398* se hereda con un patrón autosómico dominante, ocasiona una mutación sinónima del aminoácido fenilalanina en la posición 479 de la proteína, por lo que se clasifica como patogénica y de importancia incierta.²⁵ Por otro lado, la variante *rs5404*, que ocasiona una mutación sinónima del aminoácido treonina en la posición 198 del polipéptido,^{26,27} y el polimorfismo intrónico *rs5406* se clasifican como benignos.²⁸

Con el motor de búsqueda Type 2 Diabetes Knowledge Portal, en la base de datos GWAS SIGMA, se identificó un tamaño de muestra de 8214 individuos mexicanos, entre los cuales se detectaron 3848 con DT2 y 4366 controles, mientras que en la cohorte *AMP T2D-GENES T2D exome sequence analysis: Hispanic ancestry* se estudiaron 14 464 individuos, 7143 con DT2 y 7321 individuos de control. A partir de esta información, solo tres variantes identificadas tuvieron $RM > 1.0$, y el polimorfismo *rs5398* único con diferencia significativa y valor de $p < 0.05$ (Tabla 3).

Otros estudios en población señalan que *rs5393*, *rs5394*, *rs5400* y *rs5404* en individuos con obesidad con intolerancia a carbohidratos favorecen el desarrollo de diabetes.²⁹⁻³¹ La variante *rs5393* con genotipo homocigoto AA incrementa tres veces el riesgo de DT2 con una $RM = 3.04$ (IC 95 % = 1.34-6.88, $p = 0.008$). El riesgo de DT2 en portadores del genotipo AA en esta variante se incrementó en el grupo control (5.56 [1.78-17.39], $p = 0.003$), pero no en el grupo de intervención, con lo que se concluyó que los SNV de *SLC2A2* predicen la conversión a diabetes en sujetos con obesidad e intolerancia a la glucosa, lo que sustenta la alteración en la secreción de insulina como un defecto fundamental para la enfermedad.

Finalmente, al realizar una prueba exacta de Fisher entre el número de SNV de *SLC2A2* asociadas a DT2 y los conteos de variantes no asociadas a patologías identificadas en nuestro análisis para demostrar diferencias significativas entre ellas, se encontró un valor de $p < 0.05$ con evidencia de asociación relativamente fuerte y se estimó un riesgo relativo de 10.0 (intervalo de confianza de 95 % de 2.69-37.24) cuando están presentes estos polimorfismos en el genotipo (Tabla 4).

Discusión

La expresión de *SLC2A2* es altamente plausible para posicionarse como un gen candidato en la patogénesis de DT2 al regular la entrada de glucosa en las células β pancreáticas, iniciando así la cascada de eventos que conducen a la secreción de insulina. *GLUT2* se expresa de manera muy importante en hígado, donde participa en la regulación de la captación y síntesis de glucosa. Los alelos asociados a mayor riesgo de diabetes también lo fueron a niveles más bajos de insulina en ayuno, lo que sugiere que pueden influir en la secreción de insulina basal. Sin embargo, la interpretación es compleja, ya que la insulina en ayuno está fuertemente influida por la sensibilidad a la insulina y los alelos de riesgo potencial no se asocian a deterioro de la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa.³⁰ Claramente será necesario un mapeo genético más detallado combinado con estudios funcionales (lo que representará un desafío en humanos debido a la inaccesibilidad de la célula β pancreática) para identificar el mecanismo por el cual las variantes de este gen influyen en el riesgo de diabetes.

Los polimorfismos en *GLUT2* han proporcionado resultados contradictorios respecto a su asociación con el riesgo de DT2 en población general.^{29,30,32} La SNV *rs5400*, común en *GLUT2*, identificada al inicio del año 1994, conduce a una mutación en el dominio transmembrana 2 con un cambio de treonina por isoleucina en el aminoácido 110 del polipéptido³³ (Tabla 3). La variante *rs5400* no ha demostrado disminución en el transporte de glucosa,³⁴ si bien se asocia a un mayor consumo de carbohidratos simples (14 % más de glucosa que la cohorte de referencia).³⁵ Tanto *rs5400* como *rs1499821* son ejemplos representativos de cómo algunos polimorfismos de *GLUT2* están relacionados con la preferencia de alimentos y en la regulación central de la ingesta de alimentos

Tabla 2. Frecuencias alélicas en población mexicana de variantes de un solo nucleótido en el gen *SLC2A2* asociadas a diabetes tipo 2

Posición	NCBI dbSNP ID	NCBI ClinVar ID	Alelo de referencia/ variante	Consecuencia	Mutación	Clasificación	Frecuencia alélica en población mexicana	Referencias
171005284	rs371977235	444008	C>T	Variante donante de empalme	c. 963+1G>A	Patogénica	1.0 (C)*	10, 13
171006036	rs773581866	1686207	G>A/G>C/ G>T	Parada ganada	c. 682C>T (p.Arg228Ter)	Patogénica	1.0 (G)*	10, 14
170998041	rs5398	130348	G>A/G>T	Variante sin sentido	c. 1437C>T (p.Phe479=)	Significado incierto	0.656 (G)/0.344 (A/T) 0.715 (G)/0.215 (A) [†]	17, 18 19, 20
171007166	rs5404	130351	C>G/C>T	Variante sinónima	c. 594G>A (p.Thr198=)	Benigna	0.875 (C) 7 0.125(T) 0.932 (C)/0.068 (T) [†]	17, 24, 25, 26
171005487	rs5406	255900	G>A/G>T	Variante del tracto de polipirimidina de empalme	c. 776-15C>T	Benigna	0.805 (G)/0.195 (A/T) 0.885 (G)/0.115 (A/T) [†]	17, 27

*GnomAD v 4.1.0 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>).[†]1000 Genomes Project (<https://www.internationalgenome.org/>).NCBI ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).**Tabla 3.** Razón de momios para las variantes de un solo nucleótido del gen *SLC2A2* más frecuentemente identificadas en población de origen mexicano

Variante	Razón de momios	p
rs5398	1.0454 [†]	0.2059
	1.0171 [†]	0.01404*
rs5400	0.9609 [†]	0.4268
	1.0171 [†]	0.08708
rs5404	1.0368 [†]	0.1605
rs5406	0.9762 [†]	0.6367
	1.0185 [†]	0.07558

*p < 0.05.

La información fue obtenida de las bases de datos GWAS SIGMA[†] y AMP T2D-GENES T2D Exome Sequence Analysis: Hispanic Ancestry[†], consultadas mediante el motor de búsqueda Type 2 Diabetes Knowledge Portal (<https://t2d.hugeamp.org/>)

con sabor dulce, usualmente relacionados con carbohidratos simples.¹³

Respecto a la variante *rs773581866*, clasificada como patogénica y asociada a DT2 en NCBI SNP y a DT2 y síndrome de Fanconi-Bickel en ClinVar, con una frecuencia de 0.000007634 en población caucásica no finlandesa (base de datos gnomAD), ausente en individuos de origen latinoamericano y en el resto de poblaciones analizadas. Los algoritmos desarrollados para

Tabla 4. Prueba exacta de Fisher entre variantes de un solo nucleótido del gen *SLC2A2* asociadas a diabetes tipo 2 y no asociadas a patologías

Clasificación de las variantes	Variantes asociadas a diabetes tipo 2		Variantes no asociadas a patologías		Total	
	n	%	n	%	n	%
Patogénicas	2	9.0	0	0	2	9.0
Benignas	2	9.0	18	81.0	20	90.0
Total	4	18.0	18	81.0	22	100

Se encontró diferencia significativa con un valor de p < 0.05 (p = 0.02597) con estadístico V Cramer igual a 0.47 que se interpreta como una asociación relativamente fuerte. Se estimó así mismo un riesgo relativo de 10 con intervalo de confianza de 95 % = 2.69-37.24.

predecir el efecto en cambios de secuencia en el empalme del ARN sugieren que esta variante puede crear o fortalecer un sitio de empalme. Esta señal de parada traslacional prematura se observa en pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel.³⁶ Esta variante es muy poco frecuente (0.006 % en gnomAD). Este cambio de secuencia crea una señal de parada prematura de la traducción (p.Arg228*) en *SLC2A2*, lo que probablemente ocasiona un producto proteico alterado o ausente. Las variantes de pérdida de función en *SLC2A2* son patogénicas.²⁰ De acuerdo con la base de

datos AMP T2D-GENES T2D exome sequence analysis: trans-ancestry (disponible en <https://t2d.hugeamp.org/>), la presencia de esta variante se asocia a individuos con incremento en la circunferencia de cadera y cintura (RM = 2.4796 y 29.5300, valores de p estimados en 0.005426 y 0.006898, respectivamente). Para individuos con DT2, la presencia de esta misma variante se relaciona con una RM = 1.6568 y p = 0.313. Algunas variantes benignas como *rs1499821* se identificaron no relacionadas a las enfermedades de interés (DT2 o síndrome de Fanconi-Bickel); sin embargo, se asocian a percepción de sabor dulce, ingesta de carbohidratos y caries dental.³⁷

En la diabetes monogénica, entendida como diabetes pediátrica neonatal, transitoria o permanente, en la que se han asociado estas variantes y se han excluido otras causas genéticas comunes de la diabetes pediátrica neonatal,³⁸ solo se identificaron tres formas: *rs1800572*, *rs7637863* y *rs147959014*. De igual forma que en DT2, no son exclusivas de esta condición clínica, ya que se han descrito en síndrome de Fanconi-Bickel (Tabla 1). Las diversas formas de diabetes monogénica son trastornos heterogéneos raros, que incluyen diabetes pediátrica neonatal, diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes y algunos otros síndromes poco frecuentes asociados a diabetes.³⁹⁻⁴¹ Los polimorfismos en *SLC2A2* hasta el momento no se asocian a otras formas de diabetes monogénica, aunque existe evidencia experimental de disminución de niveles de expresión de *GLUT2* con diabetes tipos MODY1 y MODY3.^{42,43}

El riesgo relativo estimado cuando están presentes las variantes patogénicas es 10 veces mayor (Tabla 4). No obstante que el número de SNV del gen *SLC2A2* asociadas a DT2 y el conteo de variantes no asociadas a patologías identificadas en nuestro análisis demostraron diferencias significativas y evidencia de asociación relativamente fuerte (Tabla 4), su frecuencia en población mexicana es relativamente baja. El siguiente nivel de análisis deberá enfocarse a la identificación de haplotipos que “sumen” varias de estas variantes, tanto de la misma región genómica como de otros genes y regiones no codificantes, para encontrar patrones asociados a la presencia o ausencia del fenotipo diabético. En teoría, cuanto mayor sea el número de variantes patológicas, mayor deberá ser el riesgo de desarrollo de esta importante enfermedad metabólica.

Conclusiones

De cara al futuro, las bases de datos genómicas se centran en completar el análisis genético de DT2 y

traducir este conocimiento en nuevos enfoques más eficaces para la prevención y el tratamiento. El acceso a recursos libres que contienen datos genéticos de proyectos internacionales, junto con datos de otros estudios genómicos y funcionales sobre DT2 y fenotipos asociados a esta enfermedad, permitirá de manera colaborativa y multidisciplinaria una mejor comprensión de la fisiopatología y el papel que desempeñan haplotipos con diferentes variantes asociadas al desarrollo de esta importante enfermedad metabólica.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos adquiridos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Firdos, Pramanik T, Verma P, Mittal A. (Re-)viewing role of intracellular glucose beyond extracellular regulation of glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic cells. *ACS Omega*. 2024;9(10):11755-11768. DOI: 10.1021/acsomega.3c09171
2. Ozougwu J, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acad J*. 2013;4:46-57. DOI: 10.5897/JPAP2013.0001
3. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública México*. 2023;65:s163-s168. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/14832>
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee; ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and classification of diabetes: DOI: 10.2337/dc24-S002
5. Leyva-Montero MA, Moldón YR, Duque RR, Escofet SN. Mecanismos moleculares de la secreción de insulina. *Correo Científico Med*. 2020;24(2). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3547>

6. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr.* 2013;(2013). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=49222>
7. Díaz-Hernández DP, Burgos-Herrera LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *Iatreia.* 2002. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/3957>
8. Sandoval-Muñiz R J, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado LJ, Gurrola-Díaz CM. Glucotransportadores (GLUT): aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Gac Med Mex.* 2016;152(4):547-557. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/bggmm/2016/4/GMM_152_2016_4_547-557.pdf
9. Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Eddy RL, Fukushima Y, et al. Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85(15):5434-5438. DOI: 10.1073/pnas.85.15.5434
10. Permutt MA, Koranyi L, Keller K, Lacy PE, Scharp DW, Mueckler M. Cloning and functional expression of a human pancreatic islet glucose-transporter cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(22):8688-8692. DOI: 10.1073/pnas.86.22.8688
11. Sun B, Chen H, Xue J, Li P, Fu X. The role of GLUT2 in glucose metabolism in multiple organs and tissues. *Mol Biol Rep.* 2023;50(8):6963-6974. DOI: 10.1007/s11033-023-08535-w
12. Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: a review of the mechanisms that lead to dysglycaemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6286. DOI: 10.3390/ijms21176286
13. Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(5):E985-E992. DOI: 10.1152/ajpendo.00004.2009
14. Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia.* 2015;58(2):221-232. DOI: 10.1007/s00125-014-3451-1
15. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Götze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet.* 1997;17(3):324-326. DOI: 10.1038/ng1197-324
16. Grünert SC, Schumann A, Baronio F, Tsiakas K, Murko S, Spiekerkoetter U, et al. Evidence for a genotype-phenotype correlation in patients with pathogenic GLUT2 (SLC2A2) variants. *Genes.* 2021;12(11):1785. DOI: 10.3390/genes12111785
17. Batool H, Zubaida B, Hashmi MA, Naeem M. Genetic testing of two Pakistani patients affected with rare autosomal recessive Fanconi-Bickel syndrome and identification of a novel SLC2A2 splice site variant. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2019;32(11):1229-1233. DOI: 10.1515/jpem-2019-0235
18. Enogieru OJ, Ung PMU, Yee SW, Schlessinger A, Giacomini KM. Functional and structural analysis of rare SLC2A2 variants associated with Fanconi-Bickel syndrome and metabolic traits. *Hum Mutat.* 2019;40(7):983-995. DOI: 10.1002/humu.23758
19. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome--a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):213-227. DOI: 10.2174/1566524024605743
20. Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, et al. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet.* 2002;110(1):21-29. DOI: 10.1007/s00439-001-0638-6
21. Rathmann W, Strassburger K, Bongaerts B, Kuss O, Müssig K, Burkart V, et al. A variant of the glucose transporter gene SLC2A2 modifies the glycaemic response to metformin therapy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019;62(2):286-291. DOI: 10.1007/s00125-018-4759-z
22. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, van Leeuwen N, Tavendale R, Bennett AJ, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycaemic response to metformin. *Nat Genet.* 2016;48(9):1055-1059. DOI: 10.1038/ng.3632
23. Liu L, Ma F, Liu Q, Yu X, Zeng X. Association between the SLC2A2 Gene rs1499821 Polymorphism and caries susceptibility. *Genet Test Mol Biomark.* 2023;27(5):149-156. DOI: 10.1089/gtmb.2022.0201
24. van de Bunt M, Gloy AL. A tale of two glucose transporters: how GLUT2 re-emerged as a contender for glucose transport into the human beta cell. *Diabetologia.* 2012;55(9):2312-2315. DOI: 10.1007/s00125-012-2612-3
25. Sun X, Sui W, Wang X, Hou X, Ou M, Dai Y, et al. Whole-genome re-sequencing for the identification of high contribution susceptibility gene variants in patients with type 2 diabetes. *Mol Med Rep.* 2016;13(5):3735-3746. DOI: 10.3892/mmr.2016.5014
26. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, Laukkanen O, Lindström J, Eriksson JG, et al. Physical activity modifies the effect of SNPs in the SLC2A2 (GLUT2) and ABCC8 (SUR1) genes on the risk of developing type 2 diabetes. *Physiol Genomics.* 2007;31(2):264-272. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00036.2007
27. Bhoori M, Rastogi V, Tungare K, Marar T. A review on interplay between obesity, lipoprotein profile and nutrigenetics with selected candidate marker genes of type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2022;49(1):687-703. DOI: 10.1007/s11033-021-06837-5
28. Kaul N, Ali S. Genes, genetics, and environment in type 2 diabetes: implication in personalized medicine. *DNA Cell Biol.* 2016;35(1):1-12. DOI: 10.1089/dna.2015.2883
29. Laukkanen O, Lindström J, Eriksson J, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(7):2256-2260. DOI: 10.2337/diabetes.54.7.2256
30. Barroso I, Luan J, Middelberg RPS, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action. *PLoS Biol.* 2003;1(1):E20. DOI: 10.1371/journal.pbio.0000020
31. Barroso I, Luan J, Middelberg RPS, Harding AH, Jakes RW, Clayton D, et al. Correction: candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -cell function as well as insulin action. *PLOS Biol.* 2003;1(3):E20. DOI: 10.1371/journal.pbio.0000020
32. Willer CJ, Bonnycastle LL, Conneely KN, Duren WL, Jackson AU, Scott LJ, et al. Screening of 134 single nucleotide polymorphisms (SNPs) previously associated with type 2 diabetes replicates association with 12 SNPs in nine genes. *Diabetes.* 2007;56(1):256-264. DOI: 10.2337/db06-0461
33. Tanizawa Y, Riggs AC, Chiu KC, Janssen RC, Bell DS, Go RP, et al. Variability of the pancreatic islet beta cell/liver (GLUT 2) glucose transporter gene in NIDDM patients. *Diabetologia.* 1994;37(4):420-427. DOI: 10.1007/BF00408481
34. Mueckler M, Kruse M, Strube M, Riggs AC, Chiu KC, Permutt MA. A mutation in the Glut2 glucose transporter gene of a diabetic patient abolishes transport activity. *J Biol Chem.* 1994;269(27):17765-17767.
35. Eny KM, Wolever TMS, Fontaine-Bisson B, El-Sohehy A. Genetic variant in the glucose transporter type 2 is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics.* 2008;33(3):355-360. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00148.2007
36. Su Z, Du ML, Chen HS, Chen QL, Yu CS, Mal HM. Two cases of Fanconi-Bickel syndrome: first report from China with novel mutations of SLC2A2 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2011;24(9-10):749-753.
37. Robino A, Bevilacqua L, Pirastu N, Situlin R, Di Lenarda R, Gasparini P, et al. Polymorphisms in sweet taste genes (TAS1R2 and GLUT2), sweet liking, and dental caries prevalence in an adult Italian population. *Genes Nutr.* 2015;10(5):485. DOI: 10.1007/s12263-015-0485-z
38. Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JAL, Shuixian Shen FL, Al-Senani AMS, Habeb AM, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion. *Diabetologia.* 2012;55(9):2381-2385. DOI: 10.1007/s00125-012-2595-0
39. Harris A, Naylor RN. Pediatric monogenic diabetes: a unique challenge and opportunity. *Pediatr Ann.* 2019;48(8):e31-9-e325. DOI: 10.3928/19382359-20190730-02
40. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, Nelakuditi V, Ma L, Dickens JT, et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Mol Genet Metab.* 2014;113(4):315-320. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.09.007
41. Cheon CK, Lee YJ, Yoo S, Lee JH, Lee JE, Kim HJ, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum, including candidate genes, of monogenic diabetes: a multicenter study in South Korea. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(12):1539-1550. DOI: 10.1515/jpem-2020-0336
42. Low BSJ, Lim CS, Ding SSL, Tan YS, Ng NHJ, Krishnan VG, et al. Decreased GLUT2 and glucose uptake contribute to insulin secretion defects in MODY3/HNF1A hiPSC-derived mutant β cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):3133. DOI: 10.1038/s41467-021-22843-4
43. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel Presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E2026 E2030. DOI: 10.1210/jc.2012-1356

Alta frecuencia de síndrome metabólico en niños mayas mexicanos sin obesidad: implicaciones de las variantes genéticas de *PPARG*, *KCNJ1*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE (I/D)*, *FTO* y *ABCA1*

Barbara Peña-Espinoza,¹ Carlos Juárez-López,² Guadalupe Ortiz-López,³ Ángeles Granados-Silvestre⁴ y Marta Menjivar^{1,4*} 

¹Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Ciencia y Tecnología, Universidad Autónoma de México, Mérida, Yucatán; ²Indesalud, Secretaría de Salud del Estado de Campeche, Campeche; ³Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, Ciudad de México; ⁴Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: Factores ambientales y genéticos determinan el síndrome metabólico (SMet), el cual constituye un problema de salud nacional en adultos y niños, con mayor incidencia en individuos indígenas que en mestizos. **Objetivo:** Evaluar la asociación de las variantes rs1801282, rs5219, rs1111875, rs1800961, I/D, rs9939609 y rs9282541 de los genes *PPARG*, *KCNJ11*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE*, *FTO* y *ABCA1*, respectivamente, con el SMet o sus componentes en niños mayas de Yucatán sin obesidad. **Material y métodos:** Se reclutaron 508 niños de nueve a 13 años. Se utilizaron modelos univariados y multivariados ajustados por sexo, edad e índice de masa corporal. **Resultados:** La frecuencia de SMet en niños mayas sin obesidad de áreas rurales y urbanas fue de 35 y 39 %, respectivamente. El análisis genotipo-fenotipo en niños mayas de áreas rurales reveló que rs9282541 se asoció a glucosa alta ($p = 0.011$); rs9939609, a presión arterial alta ($p = 0.048$); rs1800961, a insulina alta y HOMA-IR ($p = 0.038$, $p = 0.043$). En niños de áreas urbanas, I/D se asoció a presión arterial alta ($p = 0.022$); rs1111875, a triglicéridos altos ($p = 0.050$) y rs1800961, a colesterol-HDL bajo ($p = 0.048$). **Conclusiones:** Los hallazgos proporcionan evidencia sólida del papel de las variantes estudiadas para conferir susceptibilidad genética para el desarrollo del síndrome metabólico en niños mayas sin obesidad de México.

PALABRAS CLAVE: Genes. Niños mayas. Resistencia a la insulina.

High frequency of metabolic syndrome in non-obese Maya children from México: Implications of *PPARG*, *KCNJ1*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE (I/D)*, *FTO* and *ABCA1* genetics variants

Abstract

Background: Both environmental and genetic factors determine metabolic syndrome (MetS) and eventually result in metabolic diseases. MetS is a national health problem in adults and children, with a higher incidence in Indigenous than mestizo individuals. **Objective:** Evaluate the association of *PPARG*/rs1801282, *KCNJ11*/rs5219, *HHEX*/rs1111875, *HNF4A*/rs1800961, *ACE*-I/D, *FTO*/rs9939609 and *ABCA1*/rs9282541 variants with MetS or its components in the Maya children from Yucatan. **Material and methods:** A total of 508 Maya children of 9 to 13 years were recruited. We analyze the association of genetic variants with MetS in non-obese Maya children by univariate and multivariate models adjusted by sex, age, and BMI. **Results:** Interestingly, the frequency of MetS in non-obese Maya children from rural and urban areas was 35 % and 39 %, respectively.

*Correspondencia:

Marta Menjivar
E-mail: menjivar@unam.mx

Fecha de recepción: 21-01-2025

Fecha de aceptación: 04-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000961

Gac Med Mex. 2025;161:116-124

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

respectively. The genotype-phenotype analysis in rural Maya children revealed that rs9282541-ABCA1 was associated with high glucose ($p = 0.011$); rs9939609-FTO, with high blood pressure ($p = 0.048$) and rs1800961-HNF4A, with high insulin and HOMA-IR ($p = 0.038$, $p = 0.043$). In urban children, I/D-ECA was associated with high blood pressure ($p = 0.022$); rs1111875-HHEX, with high triglycerides ($p = 0.050$) and rs1800961-HNF4A, with low HDL-c ($p = 0.048$). **Conclusions:** These findings provide strong evidence of the role of the studied variants in conferring genetic susceptibility to develop MetS in non-obese Maya children from Mexico.

KEYWORDS: Genes. Maya children. Insulin resistance.

Introducción

El síndrome metabólico (SMet) es un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). El SMet incluye obesidad central, hipertrigliceridemia, hipertensión, concentración baja de colesterol-HDL (c-HDL) y concentración alta de glucosa en ayunas.¹ Para fines diagnósticos, el SMet se define por la presencia de al menos tres de estos cinco factores de riesgo en niños y adultos.² La prevalencia de SMet en adultos mexicanos es de 36.8 a 49.8 %, dependiendo de la definición utilizada.³

Los factores genéticos y ambientales contribuyen a la predisposición a SMet. Sin embargo, la aportación de cada factor es difícil de determinar debido a las diferentes combinaciones de los rasgos metabólicos que conforman esta enfermedad.⁴ La búsqueda de la implicación de factores genéticos en el origen del SMet es más complicada cuando la subestructura genética de la población es compleja, como la de los mexicanos.⁵ Estudiar grupos indígenas en México resulta clave, ya que más de 11 % de la población es indígena. En este contexto, la población maya es el segundo grupo indígena más grande de México, con un componente genético ancestral único.⁶ Los indígenas mayas se ubican en la península de Yucatán, que comprende los estados de Yucatán, Campeche y Quintana Roo. Además, en esta región también habita población mestiza, con una proporción de ascendencia genética amerindia de 53 %, europea de 42 % y africana de 5 %.^{6,7} En este contexto, varios estudios han demostrado que la etnicidad influye en la aparición y frecuencia de alteraciones metabólicas en diferentes grupos poblacionales, tanto en la infancia como en la edad adulta, incluso después de ajustar por factores ambientales.^{8,9} Tales hallazgos llevan a plantear la hipótesis de que los niños mayas son más susceptibles a SMet y sus trastornos metabólicos.

Aunque las variantes en los genes *PPARG*, *KCNJ11*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE* (I/D), *FTO* y *ABCA1* se han asociado a DMT2 en numerosas poblaciones,¹⁰⁻¹⁶ se desconoce

el papel de estas variantes en el desarrollo del SMet en niños. Está bien establecido que algunas variantes están involucradas en los trastornos que componen el SMet, principalmente en adultos; por ejemplo, rs1801282 en *PPARG* y rs9939609 en *FTO* se relacionan con el índice de masa corporal (IMC) y la obesidad, respectivamente.^{17,18} Los genes *HHEX* y *HNF4A* desempeñan un papel en el desarrollo del páncreas¹⁹ y en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Específicamente, las variantes rs1111875 en *HHEX* y rs1800961 en *HNF4A* se han asociado a DMT2.²⁰ La variante rs5219 en *KCNJ11* se ha asociado a la alteración de la sensibilidad a la insulina, que predispone a los portadores a resistencia a la insulina.²¹ Por otro lado, variantes privadas como rs9282541 en *ABCA1* se han asociado a bajas concentraciones de c-HDL en la población mexicana, incluidos niños mestizos y población maya adulta.^{15,22,23} La variante genética I/D en *ACE* se ha asociado fuertemente a riesgo cardiovascular debido a que influye en la modulación del tono vascular y la presión arterial.^{24,25} Considerando la información mencionada, el objetivo del presente estudio fue evaluar el papel de las variantes genéticas de *PPARG*, *KCNJ11*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE*, *FTO* y *ABCA1* en el síndrome metabólico en niños mayas sin obesidad de la península de Yucatán.

Material y métodos

Se diseñó un estudio transversal. La muestra incluyó a 508 niños mayas, 405 sin obesidad: de estos últimos, 216 niños de tres escuelas rurales y 189 niños de cuatro escuelas urbanas. Todos los niños mayas vivían en la península de Yucatán, México. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: niños con al menos un padre que hablara maya, de nueve a 13 años, ayuno de 12 horas durante la noche, consentimiento informado firmado por los padres o tutores y asentimiento verbal de los niños. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital Juárez de México.

Evaluación clínica

Se llevó a cabo la evaluación antropométrica de todos los participantes según métodos estandarizados. Para controlar la variabilidad interobservador, el mismo examinador capacitado realizó las mediciones antropométricas (estatura, peso, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera) de todos los niños. La circunferencia de cintura (CC) se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca; posteriormente, se calcularon los percentiles basados en tablas según la edad y el sexo.²⁶ Se registró la presión arterial en cada niño.

Pruebas de laboratorio

Los parámetros bioquímicos se determinaron en el Laboratorio de Endocrinología Molecular del Hospital Juárez de México, utilizando kits comerciales conforme a las instrucciones del fabricante (sistemas de química ADVIA® 1800). La insulina se midió por quimioluminiscencia (IMMULITE® 2000). Para definir el SMet, se emplearon los criterios pediátricos establecidos por de Ferranti en 2004; estos criterios consideran la presencia de tres o más de las siguientes características: triglicéridos en ayunas >100 mg/dL, c-HDL < 50 mg/dL, glucosa en ayunas > 100 mg/dL, CC > percentil 75 para la edad y el sexo; y presión arterial sistólica > percentil 90 para la edad, el sexo y la estatura.²⁷

Genotipificación

De acuerdo con Miller *et al.*, se extrajo ADN genómico de la muestra de sangre total. Las variantes genéticas se genotipificaron con ensayos Taqman (ViiA™ 7 Applied Biosystems®). También se llevó a cabo un panel de 10 marcadores informativos de ascendencia (MIA): rs4884, rs2695, rs17203, rs2862, rs3340, rs722098, rs203096, rs223830, rs1800498 y rs2814778, que distinguen principalmente ascendencia amerindia y europea, para confirmar el componente indígena en 108 padres de los niños en estudio. La genotipificación fue realizada dos veces en 10 % de las muestras, las tasas de genotipificación de cada MIA superaron el 95 %, y no se observaron genotipos discordantes en 52 muestras duplicadas.

Análisis estadístico

El equilibrio de Hardy-Weinberg se calculó mediante χ^2 . Las comparativas de frecuencias alélicas entre niños mayas de áreas rurales y urbanas se realizaron

Tabla 1. Características bioquímicas y somatométricas de niños mayas (n = 508)

Variable	Área rural (n = 242, 47.6 %)	Área urbana (n = 266, 52.4 %)	p*
Niño/niña	114/128	110/156	
pIMC (mediana y p25, p75)	54 (23, 87)	87 (59, 95)	1 × 10 ⁻⁴
pCC (mediana y p25, p75)	50 (25, 75)	75 (50, 90)	1 × 10 ⁻⁴
Glucosa (mg/dL)	95 (89-99)	91 (87-95)	1 × 10 ⁻⁴
Insulina (mU/mL)	8.6 (5.8-13.3)	10.4 (7.2-16.5)	0.01
Obesidad (%)	10.9	29	1.4 × 10 ⁻³
Síndrome metabólico (%)	41.3	50	0.20
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	10.8 ± 1.15	10.6 ± 1.2	
pPA	68 ± 21	73 ± 22	0.008
Triglicéridos (mg/dL)	111.5 ± 55.9	115.7 ± 67.0	0.89
Colesterol (mg/dL)	157.2 ± 32.2	170.3 ± 30.5	3 × 10 ⁻⁶
Colesterol-HDL (mg/dL)	50 ± 11.4	49.6 ± 11.0	0.60
Colesterol-LDL (mg/dL)	89.2 ± 22.2	100.4 ± 27.9	1 × 10 ⁻⁶

DE: desviación estándar; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; p25, p75: percentiles 25 y 75; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura; pIMC: percentiles del índice de masa corporal; pPA: percentiles de la presión arterial. *p < 0.05 comparativas entre niños de áreas rurales y urbanas.

con χ^2 . Se utilizaron pruebas uni y multivariadas para examinar la asociación del genotipo con rasgos cuantitativos, ajustando por IMC, edad y sexo en un modelo dominante. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad y la prueba t de Student (bilateral) para comparar variables continuas; un valor de p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando no se pudo asumir la normalidad y la igualdad de varianzas.

Resultados

La frecuencia de SMet en la población rural total fue de 41.3 % y la prevalencia de obesidad fue de 10.9 %; sin embargo, también se identificó bajo peso (8 %). Por su parte, los niños de áreas urbanas mostraron una frecuencia de SMet de 50 % y de obesidad de 29 % (Tabla 1).

Tabla 2. Presencia de síndrome metabólico en niños mayas sin obesidad (n = 405)

Variable	Niños del área rural (n = 216)			Niños del área urbana (n = 189)		
	Sin Smet (n = 140, 64.8 %)	Con Smet (n = 76, 35.2 %)	p	Sin Smet (n = 116, 61.4 %)	Con Smet (n = 73, 38.6 %)	p
Niño/niña	69/71	30/46		43/73	24/49	
Edad (años)	11 (10, 12)	11 (10, 12)	0.443	10 (9, 11)	11 (9, 11)	0.974
pCC (%)	50 (25, 75)	75 (75, 90)	0.0001	50 (50, 75)	75 (75, 93)	0.0001
pPA (%)	60 ± 18	80 ± 19	0.0001	61 ± 19	83 ± 19	0.0001
Glucosa (mg/dL)	94 (88, 97)	98 (91, 102)	0.002	91 (88, 94)	93 (88, 98)	0.016
Triglicéridos (mg/dL)	80 (65, 97)	129 (103, 164)	0.0001	78 (63, 97)	124 (94, 170)	0.0001
Colesterol (mg/dL)	150 (125, 173)	163 (142, 188)	0.0001	165 (149, 189)	172 (145, 188)	0.977
Colesterol-HDL (mg/dL)	53 (45, 60)	46 (41, 51)	0.0001	54 (50, 62)	44 (39, 49)	0.0001
Colesterol-LDL (mg/dL)	84 (73, 99)	94 (77, 109)	0.012	91 (77, 110)	104 (83, 117)	0.117
Insulina (mU/mL)	7 (5, 10)	11 (8, 16)	0.0001	8 (6, 10)	12 (8, 17)	0.0001
HOMA-IR	1.6 (1.0, 2.3)	2.6 (1.9, 3.7)	0.0001	1.7 (1.2, 2.3)	2.7 (1.9, 4.2)	0.0001

Los datos se expresan en mediana y percentiles 25 y 75 o en medias y desviación estándar.

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura; pPA: percentiles de la presión arterial; Smet: síndrome metabólico. p < 0.05 comparativa entre no Smet y sí Smet. *p < 0.05

Las características bioquímicas y somatométricas de los niños sin obesidad de áreas rurales y urbanas se muestran en la tabla 2. El hallazgo más importante fue que el Smet se encontró con mayor frecuencia en niños sin obesidad en ambos grupos (> 37 %). Además, teniendo en cuenta que la frecuencia del Smet es mayor que la de obesidad, es predecible que un grupo de niños con Smet no esté condicionado por el exceso de peso corporal.

Los niños de áreas rurales con Smet presentaron mayores percentiles de CC y presión arterial, así como concentraciones más altas de parámetros bioquímicos y hormonales que los niños sin Smet. Se observaron resultados similares en los niños de áreas urbanas, excepto en las concentraciones de colesterol y c-LDL, que no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Las asociaciones de las variantes genéticas con los componentes del síndrome metabólico se muestran en las tablas 3 y 4. En los niños de zonas rurales encontramos cuatro asociaciones (p < 0.05):

- rs9282541 en *ABCA1* con altas concentraciones de glucosa.
- rs1800961 en *HNF4A* con altas concentraciones de insulina y HOMA-IR.
- rs9939609 en *FTO* con presión arterial alta.
- rs1801282 en *PPARG* con c-HDL alto.

Por otro lado, en los niños de áreas urbanas se identificó rs5219 en *KCNJ11* con baja glucosa, rs1111875 en *HHEX* con altas concentraciones de triglicéridos y rs1800961 en *HNF4A* con bajas concentraciones de c-HDL. Respecto a los parámetros somatométricos, I/D en *ACE* se asoció a percentiles altos de presión arterial.

Discusión

El Smet es un excelente predictor de riesgo cardiovascular y DMT2.²⁸ Su prevalencia en México se ha convertido en un problema de salud nacional, tanto en adultos como en niños. En esta investigación se decidió utilizar la definición establecida por de Ferranti,²⁷ una clasificación pediátrica basada en los criterios de ATP III (Adult Treatment Panel III) para adultos, que considera los efectos de la edad, el sexo y la pubertad. Esta definición ofrece la ventaja de reducir resultados falsos positivos en los diagnósticos de Smet.

Se identificó Smet en 35.2 y 38.6 % de niños sin obesidad de áreas rurales y urbanas, respectivamente. Una consideración adicional a estos resultados inesperados es que los niños pertenecen a una comunidad rural que, además de ser de bajos ingresos, carece de los servicios y comodidades de la vida urbana. Este hallazgo sugiere un componente genético involucrado

Tabla 3. Asociaciones genotipo-fenotipo en niños mayas sin obesidad de áreas rurales (n = 216)

SNP/gen	Variante	pCC	pPA	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	C-HDL (mg/dL)	C-LDL (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HOMA-IR
rs928254	CC	54 ± 26	66 ± 20	93 ± 8	154 ± 31	107 ± 53	51 ± 11	88 ± 22	11 ± 21	2.5 ± 4.4
<i>ABCA1</i>	CT/TT	54 ± 27	70 ± 21	96 ± 8	159 ± 33	110 ± 57	50 ± 13	90 ± 20	10 ± 7	2.4 ± 1.8
p		0.684	0.206	0.011	0.346	0.975	0.860	0.366	0.601	0.736
rs1111875	TT	53 ± 25	66 ± 20	93 ± 9	152 ± 34	109 ± 62	50 ± 10	89 ± 22	9.0 ± 7.0	2.0 ± 1.5
<i>HHEX</i>	CT/CC	54 ± 27	67 ± 21	95 ± 8	158 ± 31	107 ± 50	51 ± 12	88 ± 21	12 ± 21	2.7 ± 4.5
p		0.749	0.845	0.122	0.237	0.773	0.307	0.849	0.258	0.212
rs5219	CC	59 ± 27	70 ± 21	95 ± 7	160 ± 32	116 ± 63	50 ± 12	91 ± 21	10 ± 7	2.4 ± 1.6
<i>KCNJ11</i>	CT/TT	50 ± 26	65 ± 20	94 ± 8	153 ± 31	102 ± 47	51 ± 11	87 ± 22	11 ± 22	2.5 ± 4.7
p		0.734	0.236	0.305	0.163	0.320	0.803	0.353	0.632	0.698
rs1800961	CC	54 ± 27	67 ± 21	94 ± 8	155 ± 32	109 ± 57	51 ± 12	88 ± 22	10 ± 7	2.21 ± 1.6
<i>HNF4a</i>	CT/TT	55 ± 27	66 ± 21	94 ± 7	162 ± 29	101 ± 43	49 ± 10	92 ± 21	16 ± 41	3.6 ± 8.6
p		0.059	0.949	0.579	0.202	0.708	0.192	0.237	0.038	0.043
rs1801282	GG	55 ± 27	67 ± 21	94 ± 8	155 ± 32	109 ± 53	50 ± 11	89 ± 22	11 ± 20	2.6 ± 4.2
<i>PPARγ</i>	GC/CC	52 ± 25	67 ± 21	93 ± 8	158 ± 31	105 ± 58	54 ± 13	87 ± 21	10 ± 8	2.2 ± 1.7
p		0.560	0.873	0.289	0.564	0.893	0.026	0.634	0.636	0.548
rs9939609	TT	55 ± 26	66 ± 20	94 ± 8	155 ± 32	106 ± 53	50 ± 12	88 ± 22	11 ± 20	2.5 ± 4.2
<i>FTO</i>	TA/AA	52 ± 29	71 ± 21	96 ± 8	159 ± 31	112 ± 59	53 ± 11	90 ± 19	9.5 ± 6	2.2 ± 1.3
p		0.726	0.048	0.161	0.414	0.438	0.148	0.618	0.537	0.550
I/D	II	51 ± 26	63 ± 20	91 ± 6	134 ± 22	87 ± 42	46 ± 9	83 ± 16	8.6 ± 4.6	1.98 ± 1.16
<i>ACE</i>	ID/DD	54 ± 27	67 ± 21	94 ± 8	157 ± 32	109 ± 55	51 ± 12	89 ± 22	10.8 ± 18	2.5 ± 3.9
p		0.943	0.597	0.174	0.021	0.248	0.102	0.384	0.658	0.630

C-HDL: colesterol-HDL; C-LDL: colesterol-LDL; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura; pPA: percentiles de la presión arterial; SNP: polimorfismo de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms*). *Bajo el modelo dominante de herencia, ANCOVA, *p < 0.05. Variables fijas: IMC, edad y sexo.

en el desarrollo de este síndrome, en el cual la obesidad no es un factor condicionante que conduzca al SMet en la población maya.

La estrategia de este estudio implicó evaluaciones durante la infancia para eliminar los efectos acumulativos medioambientales a lo largo de la vida, lo cual permite revelar la participación de factores genéticos en el desarrollo del SMet.¹⁷ La evaluación de la asociación genotipo-fenotipo en los niños sin obesidad muestra varias diferencias en ambas poblaciones (Tablas 3 y 4). El mayor número de asociaciones genéticas con rasgos metabólicos identificadas en los niños de áreas rurales revela el efecto del componente genético en el desarrollo del SMet; los niños no están expuestos al impacto perjudicial de los cambios

en la dieta y el estilo de vida, ni a la globalización y el desarrollo económico de las regiones urbanas. No obstante, no se puede descartar que la participación de otras variantes genéticas desconocidas pudiese contribuir al desarrollo de alteraciones metabólicas a edades tempranas. Por ello, se deben efectuar más estudios para aclarar este componente genético crucial involucrado en la aparición prematura del SMet.

En México, se han realizado pocos estudios sobre la contribución de los genes en el desarrollo del SMet y sus complicaciones; no obstante, la variante rs9282541 en el gen *ABCA1* se ha asociado a dos componentes del SMet (hipertrigliceridemia y HDL-C bajo) en niños mexicanos.²³ La variante rs9282541 en *ABCA1* es una variante privada derivada de la ascendencia nativa

Tabla 4. Asociaciones genotipo-fenotipo en niños mayas sin obesidad de áreas urbanas

SNP/gen	Variante	pCC	pPA	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	C-HDL (mg/dL)	C-LDL (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HOMA-IR
rs928254	CC	67 ± 24	70 ± 22	93 ± 11	170 ± 32	107 ± 67	52 ± 11	98 ± 28	10 ± 6	2.4 ± 1.7
<i>ABCA1</i>	CT/TT	62 ± 26	68 ± 22	91 ± 6	164 ± 25	105 ± 52	49 ± 12	99 ± 25	11 ± 7	2.4 ± 1.7
p		0.776	0.683	0.606	0.275	0.855	0.067	0.510	0.215	0.397
rs1111875	TT	69 ± 23	69 ± 22	93 ± 10	167 ± 30	94 ± 52	50 ± 9	97 ± 23	11 ± 8	2.6 ± 2.2
<i>HHEX</i>	CT/CC	64 ± 25	69 ± 21	92 ± 10	169 ± 30	112 ± 67	52 ± 12	99 ± 29	10 ± 5.8	2.3 ± 1.4
p		0.191	0.994	0.671	0.358	0.050	0.258	0.395	0.287	0.221
rs5219	CC	64 ± 25	71 ± 22	95 ± 15	163 ± 24	108 ± 68	50 ± 10	96 ± 24	10.6 ± 7.4	2.6 ± 2.1
<i>KCNJ11</i>	CT/TT	66 ± 24	68 ± 21	91 ± 6	172 ± 33	106 ± 60	52 ± 12	100 ± 29	10.1 ± 6	2.3 ± 1.4
p		0.943	0.339	0.015	0.078	0.665	0.127	0.506	0.318	0.097
rs1800961	CC	65 ± 25	70 ± 22	93 ± 11	168 ± 30	109 ± 65	52 ± 11	97 ± 27	11 ± 7	2.5 ± 1.8
<i>HNF4a</i>	CT/TT	69 ± 21	64 ± 21	90 ± 5	172 ± 28	97 ± 52	47 ± 10	103 ± 28	8.6 ± 5	1.9 ± 1.1
p		0.540	0.173	0.154	0.786	0.294	0.048	0.575	0.065	0.062
rs1801282	GG	65 ± 25	69 ± 22	93 ± 11	167 ± 30	107 ± 64	51 ± 10	98 ± 27	10.3 ± 6.4	2.4 ± 1.7
<i>PPARG</i>	GC/CC	71 ± 23	70 ± 22	91 ± 6	177 ± 30	103 ± 58	52 ± 15	98 ± 28	10.1 ± 7.6	2.3 ± 1.7
p		0.087	0.768	0.407	0.171	0.727	0.683	0.655	0.985	0.742
rs9939609	TT	64 ± 25	66 ± 21	92 ± 11	168 ± 31	97 ± 43	51 ± 12	97 ± 27	10 ± 6.3	2.3 ± 1.6
<i>FTO</i>	TA/AA	68 ± 23	71 ± 22	92 ± 10	170 ± 27	110 ± 70	51 ± 10	101 ± 27	11 ± 7	2.5 ± 2.0
p		0.947	0.128	0.971	0.684	0.138	0.777	0.397	0.879	0.756
I/D	II	59 ± 25	54 ± 13	89 ± 5	175 ± 30	90 ± 45	54 ± 13	99 ± 16	8 ± 4.2	1.8 ± 1
<i>ACE</i>	ID/DD	66 ± 25	70 ± 22	92 ± 10	168 ± 30	107 ± 63	51 ± 11	98 ± 28	10.4 ± 6.7	2.4 ± 1.7
p		0.118	0.022	0.463	0.731	0.527	0.552	0.648	0.416	0.414

C-HDL: colesterol-HDL; C-LDL: colesterol-LDL; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura; pPA: percentiles de la presión arterial.

americana que podría influir en la DMT2 en la población mexicana, particularmente en los adultos mayas.¹⁵ Respecto a los niños en edad escolar, Flores Dorantes *et al.* mostraron asociación entre rs9282541 y c-HDL bajo, IMC alto y puntuación z alta de IMC.²⁹ También se ha descrito que la población adulta de grupos indígenas de México tiene la frecuencia más alta de rs9282541.³⁰ En el presente estudio, la variante rs9282541 de *ABCA1* se asoció a altas concentraciones de glucosa en niños de áreas rurales. La asociación entre rs9282541 y altas concentraciones de glucosa probablemente se deba a que el gen *ABCA1* desempeña un papel esencial en la regulación de la secreción de insulina; el ratón *knockout* específico a *ABCA1* en las células beta mostró alteración en la tolerancia a la glucosa, derivada de una disminución

en la secreción de insulina, si bien en los humanos existe poca información al respecto.²⁹ Se sabe que la variante rs9282541 de *ABCA1* ejerce un efecto funcional al reducir el flujo de colesterol *in vitro* (27 %), lo cual provoca la acumulación de colesterol en las células beta y una peor capacidad secretora de insulina.³⁰ Además, entre los SNP (polimorfismo de nucleótido único, *single nucleotide polymorphisms*) seleccionados en este estudio, la única variante previamente asociada a la diabetes en la población maya fue la R230C en *ABCA1*.¹⁵ En este sentido, su relación con la hiperglucemia en niños de áreas rurales sugiere que esta variante es clave en las etapas tempranas de la patogénesis de la diabetes en la población maya.

La variante más asociada a la obesidad en adultos y niños de diferentes poblaciones es rs9939609 en

FTO.³¹⁻³³ Si bien se ha relacionado con obesidad en la población adulta mexicana,^{32,34} solo un estudio ha confirmado que existe una relación con el IMC alto en niños.³⁵ En el presente estudio se encontró que la variante de *FTO* se asoció a presión arterial alta, hallazgo que coincide con lo descrito por García Solís *et al.*³⁵ En la actualidad, se desconocen los mecanismos mediante los cuales la variante rs9939609 está implicada en el control de la presión arterial. Las hipótesis apuntan a que está asociada a la regulación del tono vasomotor simpático.^{31,36} Por otro lado, el estudio de Xi *et al.* avala la relación de rs9939609 en *FTO* a nivel del hipotálamo con la presión arterial alta.³¹

La variante rs1801282 en *PPARG* se ha asociado a incremento del IMC en individuos mestizos mexicanos.¹⁷ Esta variante es más frecuente en población caucásica (12 %), seguida por población mexicana americana (10 %); la frecuencia más baja se identificó en población china (1 %).³⁷ *PPARG* desempeña un papel clave en la diferenciación de adipocitos y la expresión génica, con lo que mejora la sensibilidad a la insulina.³⁸ Solo un estudio ha asociado la variante rs1801282 de *PPARG* a la insulina en ayunas en niños mexicanos; no obstante, esta relación es modificada por la dislipemia.³⁹ En este trabajo, los niños de áreas urbanas portadores de la variante rs1801282 mostraron c-HDL alto. Hasta donde sabemos, este hallazgo no podría explicarse por los reportes en la literatura, en los cuales se ha informado que *PPARG* ha estado implicado en la regulación de la glucosa, la elevación de los niveles de lípidos y la sensibilidad a la insulina. La activación de *PPARG* fomenta la diferenciación de adipocitos y otros tipos celulares, lo cual se asocia a la inducción de enzimas lipogénicas y proteínas glucorreguladoras que ayudan a los tejidos a exhibir un estado normal de sensibilidad a la insulina.^{33,40} La variante rs1801282 se ha relacionado con DMT2 durante la edad adulta en poblaciones caucásicas y japonesas; no obstante, los sujetos diabéticos con la variante genética de *PPARG* tuvieron concentraciones más bajas de glucosa en plasma en ayunas que aquellos con el genotipo salvaje.⁴⁰

Varios estudios han confirmado la relación entre rs5219 de *KCNJ11* y DMT2. Esta variante provoca una menor acción de la insulina al comprometer la señalización de la insulina y la captación de glucosa.⁴¹ La variante rs5219 podría influir en la vía de secreción de la insulina. Diversas investigaciones han mostrado que el alelo A de este *locus* afecta esta vía al reducir la sensibilidad al ATP del canal KATP, lo cual induce la sobreactividad del canal y la posterior supresión de

la secreción de insulina y un mayor riesgo de DMT2.^{12,42} La variante rs5219 de *KCNJ11* también se ha asociado a altas concentraciones de glucosa en otras poblaciones.⁴³

A diferencia de otros estudios, en México esta variante solo se ha asociado a bajas concentraciones de leptina en adultos de Yucatán. Los autores especulan que esta asociación refleja el papel de la leptina en la regulación de la secreción de insulina a través del canal KATP.⁴⁴ En la presente investigación, la variante se asoció a concentraciones bajas de glucosa en niños de áreas urbanas, a diferencia de los hallazgos en adultos, lo cual podría deberse a la plasticidad celular de los primeros.⁴⁵

La variante rs1111875 en *HHEX* está asociada a DMT2 en múltiples estudios. En niños, rs1111875 se ha relacionado con bajo peso al nacer y alto IMC pediátrico.^{46,47} En el presente trabajo, rs1111875 de *HHEX* se asoció a concentraciones altas de triglicéridos en niños mestizos. En México, no existen investigaciones que confirmen la implicación de esta variante de *HHEX* en el desarrollo del SMet ni sus componentes en niños. Por ello, este trabajo sería el primero en encontrar una relación entre esta variante y las concentraciones altas de triglicéridos, lo cual se avala con la hipótesis de Liu-Sijun *et al.*,⁴⁸ quienes explican que *HHEX* influye en las concentraciones de triglicéridos por su papel en la señalización de la insulina y la función de los islotes pancreáticos. En este sentido, este importante resultado merece una investigación más profunda.

Otra variante estudiada en este trabajo fue I/D en el gen *ACE*; lamentablemente, las frecuencias genotípicas encontradas no mostraron equilibrio de Hardy-Weinberg.

La variante rs1800961 de *HNF4A* se ha asociado a DMT2 en varias poblaciones; resulta interesante que en la población mexicana la variante T130I se asoció a la DMT2 de debut temprano.⁴⁹ En este estudio, T130I se asoció a concentraciones altas de insulina y HOMA-IR en niños de áreas rurales, lo cual sugiere que esta variante incrementa la susceptibilidad al desarrollo de DMT2 a edades tempranas en la población maya. Se conoce que el incremento de HOMA-IR se asocia a un estado de hiperinsulinemia compensatoria sostenida que provoca el agotamiento de las células β y la DMT2.⁵⁰

Por último, estos resultados sugieren que la población maya presenta un estado de riesgo que no necesariamente implica obesidad, lo cual lleva a alteraciones metabólicas en edades escolares. Nuestros hallazgos señalan la participación de estas variantes genéticas en el SMet en niños mayas.

Financiamiento

La investigación fue respaldada por el proyecto PAPIIT-DGAPA, mediante la subvención IN231511, y por la Secretaría de Salud de Campeche.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos se llevaron a cabo conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores siguieron los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Yakub M, Schulze KJ, Khatri SK, Stewart CP, Christian P, West KP. High plasma homocysteine increases the risk of metabolic syndrome in 6 to 8-year-old children in rural Nepal. *Nutrients*. 2014;6(4):1649-1661. DOI: 10.3390/nu6041649
2. Melka MG, Abrahamowicz M, Leonard GT, Perron M, Richer L, Veillette S, et al. Clustering of the metabolic syndrome components in adolescence: role of visceral fat. *PLoS One*. 2013;8(12):e82368. DOI: 10.1371/journal.pone.0082368
3. Parra-Salcedo F, Contreras-Yáñez I, Elías-López D, Aguilar-Salinas CA, Pascual-Ramos V. Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between MetS and disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:34. DOI: 10.1186/s13075-015-0549-x
4. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013;43(5):114-123. DOI: 10.1016/j.cpped.2013.02.004
5. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*. 2014;344(6189):1280-1285. DOI: 10.1126/science.1251688
6. Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Fernández-Rodríguez LG, Rubí-Castellanos R, Rodríguez-Loya C, Velarde-Félix JS, et al. Admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on paternal lineages. *J Hum Genet*. 2012;57(9):568-574. DOI: 10.1038/jhg.2012.67
7. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(21):8611-8616. DOI: 10.1073/pnas.0903045106
8. Wilson HJ, Dickinson F, Griffiths PL, Bogin B, Hobbs M, Varela-Silva MI. Maternal short stature does not predict their children's fatness indicators in a nutritional dual-burden sample of urban Mexican Maya. *Am J Phys Anthropol*. 2014;153(4):627-634. DOI: 10.1002/ajpa.22463
9. Walker SE, Gurka MJ, Oliver MN, Johns DW, DeBoer MD. Racial/ethnic discrepancies in the metabolic syndrome begin in childhood and persist after adjustment for environmental factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(2):141-148. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.05.006
10. Kong X, Zhang X, Xing X, Zhang B, Hong J, Yang W. The association of type 2 diabetes loci identified in genome-wide association studies with metabolic syndrome and its components in a Chinese population with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143607. DOI: 10.1371/journal.pone.0143607
11. Cieza-Borrella C, Díaz-Soto G, Martínez-Pino I, Puig-Domingo M, González-Sarmiento R. Early-onset type 2 diabetes mellitus is associated to HNF4A T130I polymorphism in families of central Spain. *J Investig Med*. 2014;62(8):968-974. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000114
12. Rastegari A, Rabbani M, Sadeghi HM, Imani EF, Hasanzadeh A, Moazen F. Association of KCNJ11 (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. *Adv Biomed Res*. 2015;4:1. DOI: 10.4103/2277-9175.148256
13. Kamura Y, Iwata M, Maeda S, Shinmura S, Koshimizu Y, Honoki H, et al. FTO gene polymorphism is associated with type 2 diabetes through its effect on increasing the maximum BMI in Japanese men. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165523. DOI: 10.1371/journal.pone.0165523
14. Florez JC, Jablonski KA, Sun MW, Bayley N, Kahn SE, Shamoon H, et al. Effects of the type 2 diabetes-associated PPARG P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1502-1509. DOI: 10.1210/jc.2006-2275
15. Lara-Riegos JC, Ortiz-Lopez MG, Peña-Espinoza BI, Montufar-Robles I, Pena-Rico MA, Sánchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4alpha, KCNJ11, PPARGgamma, CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene*. 2015;565(1):68-75. DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.065
16. Al-Serri A, Ismael FG, Al-Bustan SA, Al-Rashdan I. Association of the insertion allele of the common ACE gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Kuwaiti cardiovascular disease patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):910-916. DOI: 10.1177/1470320315610255
17. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López MG, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vázquez R, et al. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol*. 2007;79(1):111-119. DOI: 10.1353/hub.2007.0022
18. Fang H, Li Y, Du S, Hu X, Zhang Q, Liu A, et al. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children. *BMC Med Genet*. 2010;11:136. DOI: 10.1186/1471-2350-11-136
19. Wang Y, Qiao W, Zhao X, Tao M. Quantitative assessment of the influence of hematopoietically expressed homeobox variant (rs111875) on type 2 diabetes risk. *Mol Genet Metab*. 2011;102(2):194-199. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.09.013
20. Li T, Wu X, Zhu X, Li J, Pan L, Li P, et al. Association analyses between the genetic polymorphisms of HNF4A and FOXO1 genes and Chinese Han patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2011;353(1-2):259-265. DOI: 10.1007/s11010-011-0794-5
21. Wan J, Jiang X, Bai J, Shen D, Wang T. The effects of E23K polymorphism in Kir6.2 subunit on insulin sensitivity in skeletal muscle cells by long-chain fatty acyl CoA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):496-501. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.070
22. Romero-Hidalgo S, Villarreal-Molina T, González-Barrios JA, Canizales-Quinteros S, Rodríguez-Arellano ME, Yáñez-Velazco LB, et al. Carbohydrate intake modulates the effect of the ABCA1-R230C variant on HDL cholesterol concentrations in premenopausal women. *J Nutr*. 2012;142(2):278-283. DOI: 10.3945/jn.111.152421
23. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, et al. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*. 2008;57(2):509-513. DOI: 10.2337/db07-0484
24. Sinorita H, Madiyan M, Pramono RB, Purnama LB, Ikhsan MR, Asdie AH. ACE gene insertion/deletion polymorphism among patients with type 2 diabetes, and its relationship with metabolic syndrome at Sardjito Hospital Yogyakarta, Indonesia. *Acta Med Indones*. 2010;42(1):12-16.
25. Yang SJ, Kim S, Park H, Kim SM, Choi KM, Lim Y, et al. Sex-dependent association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and obesity in relation to sodium intake in children. *Nutrition*. 2013;29(3):525-530. DOI: 10.1016/j.nut.2012.09.001

26. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439-444. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044
27. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494-2497. DOI: 10.1161/01.CIR.000145117.40114.C7
28. Povel CM, Beulens JW, van der Schouw YT, Dolle ME, Spijkerman AM, Verschuren WM, et al. Metabolic syndrome model definitions predicting type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):362-368. DOI: 10.2337/dc11-2546
29. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, Vasanji Z, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med.* 2007;13(3):340-347. DOI: 10.1038/nm1546
30. Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hunemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2877-2885. DOI: 10.1093/hmg/ddq173
31. Xi B, Zhang M, Wang C, Shen Y, Zhao X, Wang X, et al. The common SNP (rs9939609) in the FTO gene modifies the association between obesity and high blood pressure in Chinese children. *Mol Biol Rep.* 2013;40(2):773-778. DOI: 10.1007/s11033-012-2113-y
32. Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Villarreal-Molina MT, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(10):2296-2301. DOI: 10.1038/oby.2008.367
33. Muñoz-Yáñez C, Pérez-Morales R, Moreno-Macias H, Calleros-Rincón E, Ballesteros G, González RA, et al. Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genet Mol Biol.* 2016;39(4):547-553. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0267
34. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Villalobos-Comparán M, Villarreal-Molina T, Romero-Hidalgo S, López-Contreras B, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in Mexican children and adults. *PLoS One.* 2013;8(8):e70640. DOI: 10.1371/journal.pone.0070640
35. García-Solís P, Reyes-Bastidas M, Flores K, García OP, Rosado JL, Méndez-Villa L, et al. Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *Br J Nutr.* 2016;116(10):1834-1840. DOI: 10.1017/S0007114516003779
36. Marcadenti A, Fuchs FD, Matte U, Sperb F, Moreira LB, Fuchs SC. Effects of FTO RS9939906 and MC4R RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:103. DOI: 10.1186/1475-2840-12-103
37. He W. PPARgamma2 polymorphism and human health. *PPAR Res.* 2009;2009:849538. DOI: 10.1155/2009/849538
38. Siersbaek R, Nielsen R, Mandrup S. PPARgamma in adipocyte differentiation and metabolism--novel insights from genome-wide studies. *FEBS Lett.* 2010;584(15):3242-3249. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.06.010
39. Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A, Karam-Araujo R, Suárez F, Gómez-Zamudio J, et al. Association between PPAR-gamma2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Sci Rep.* 2016;6:24472. DOI: 10.1038/srep24472
40. Ereqat S, Nasereddin A, Azmi K, Abdeen Z, Amin R. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene on metabolic and clinical characteristics in the Palestinian type 2 diabetic patients. *PPAR Res.* 2009;2009:874126. DOI: 10.1155/2009/874126
41. Zhuang L, Zhao Y, Zhao W, Li M, Yu M, Lu M, et al. The E23K and A190A variations of the KCNJ11 gene are associated with early-onset type 2 diabetes and blood pressure in the Chinese population. *Mol Cell Biochem.* 2015;404(1-2):133-141. DOI: 10.1007/s11010-015-2373-7
42. Gong B, Yu J, Li H, Li W, Tong X. The effect of KCNJ11 polymorphism on the risk of type 2 diabetes: a global meta-analysis based on 49 case-control studies. *DNA Cell Biol.* 2012;31(5):801-810. DOI: 10.1089/dna.2011.1445
43. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(2):137-140. DOI: 10.1002/dmrr.777
44. Hernández-Escalante VM, Nava-González EJ, Voruganti VS, Kent JW, Haack K, Laviada-Molina HA, et al. Replication of obesity and diabetes-related SNP associations in individuals from Yucatan, Mexico. *Front Genet.* 2014;5:380. DOI: 10.3389/fgene.2014.00380
45. Burdge GC, Lillycrop KA. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:315-339. DOI: 10.1146/annurev.nutr.012809.104751
46. Andersson EA, Pilgaard K, Pisinger C, Harder MN, Grarup N, Faerch K, et al. Type 2 diabetes risk alleles near ADCY5, CDKAL1 and HHEX-IDE are associated with reduced birthweight. *Diabetologia.* 2010;53(9):1908-1916. DOI: 10.1007/s00125-010-1790-0
47. Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, Annaiah K, Wang K, Kim CE, et al. Examination of all type 2 diabetes GWAS loci reveals HHEX-IDE as a locus influencing pediatric BMI. *Diabetes.* 2010;59(3):751-755. DOI: 10.2337/db09-0972
48. Liu S, Qian Y, Lu F, Dong M, Lin Y, Li H, et al. Genetic variants at 10q23.33 are associated with plasma lipid levels in a Chinese population. *J Biomed Res.* 2014;28(1):53-58. DOI: 10.7555/JBR.27.20120091
49. Menjivar M, Granados-Silvestre MA, Montufar-Robles I, Herrera M, Tusie-Luna MT, Canizales-Quinteros S, et al. High frequency of T130I mutation of HNF4A gene in Mexican patients with early-onset type 2 diabetes. *Clin Genet.* 2008;73(2):185-187. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00928.x
50. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1747-1752. DOI: 10.2337/dc07-0358