



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

**PAPEL DE LA VARIANTE rs2980869 CERCANA AL GEN TRIB1 CON EVIDENCIA
DE SELECCIÓN POSITIVA RECIENTE EN ENFERMEDADES METABÓLICAS DE
ALTA PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN MEXICANA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

BIOL. MEDINA JICALAN ALFREDO

TURORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. MARÍA TERESA VILLARREAL MOLINA
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA (INMEGEN)

COMITÉ TUTOR: DR. DANIEL IGNACIO PIÑERO DALMAU
INSTITUTO DE ECOLOGÍA, UNAM
DR. SAMUEL CANIZALES QUINTEROS
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., OCTUBRE, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

OFICIO CPCB/534/2020

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión virtual del Subcomité de Biología Experimental y Biomedicina del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **11 de noviembre de 2019** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biomedicina** del estudiante **MEDINA JICALAN ALFREDO** con número de cuenta **405033045** con la tesis titulada **"PAPEL DE LA VARIANTE RS2980869 CERCANA AL GEN TRIB1 CON EVIDENCIA DE SELECCIÓN POSITIVA RECIENTE EN ENFERMEDADES METABÓLICAS DE ALTA PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN MEXICANA"**, realizada bajo la dirección de la **DRA. MARÍA TERESA VILLARREAL MOLINA**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA
Vocal: DR. JOSÉ MANUEL FRAGOSO LONA
Secretario: DR. DANIEL IGNACIO PIÑERO DALMAU
Suplente: DRA. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA
Suplente: DRA. RUTH GUTIÉRREZ AGUILAR

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, Cd. Mx., a 03 de septiembre de 2020

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



Agradecimientos institucionales

- a) Al Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM.
- b) A la beca de CONACYT por los apoyos económicos recibidos para poder realizar mis estudios y proyecto de investigación.
- c) A la Dra. Ma. Teresa Villarreal Molina que fungió como mi tutor principal, agradezco sus enseñanzas y el gran apoyo que me dio para poder culminar con esta etapa tan importante en mi vida.

Al Dr. Samuel Canizales Quinteros y al Dr. Daniel Ignacio Piñero Dalmau por sus importantes aportaciones al presente trabajo y su apoyo como grandes profesionales que son. Lo aprendido con sus enseñanzas es invaluable.

Agradecimientos a título personal:

En especial a mis padres Guillermina Jicalan Moreno y Alfredo Medina Vilchis por ser las personas más importantes en mi vida, que me enseñaron a seguir adelante ante las dificultades. Gracias por ser tan excelentes personas, saben que siempre dejaré el alma por ustedes, tal cual ustedes lo hacen por mí y nuestra familia, estaré toda la vida muy agradecido por tanto que nos han dado. Con todo el amor y respeto que les tengo, esto es principalmente por ustedes. A ustedes mamá y papá.

Te extraño tanto mamita hermosa, me harás falta por siempre y en mi corazón siempre estarás.

A Sayra Espíndola Barrientos que con su cariño, amor y conocimiento me apoyó todo el tiempo, por todas tus aportaciones y enseñanzas. Siempre con tu visión tan clara y acertada, espero haber aprendido, aunque sea una parte, de lo grande que eres. Gracias mi amorcito.

A mis hermanos Ilse, Yanet y Axel que siempre me han apoyado y son una muestra de amor y cariño en mi vida. Son y serán las personas que siempre tendrán mi apoyo incondicional los amo hermanos.

A la UNAM por ser siempre la casa de estudios que te apoya y respalda en todo momento, es la mejor institución.

Orgullosamente UNAM...

Índice

Lista de abreviaturas

Resumen.....	1
Abstract	2
1. Introducción.....	3
1.1. Aterosclerosis.....	3
1.1.1. Fisiopatología.....	4
1.2. Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)	7
1.3. Genética y Genómica de la EAC.....	8
1.4. Factores de riesgo cardiovascular.....	10
1.4.1. Síndrome Metabólico (SM).....	11
1.4.2. Obesidad	13
1.4.3. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2).....	15
1.4.4. Dislipidemias.....	16
1.4.5. Hígado Graso No Alcohólico (HGNA).....	20
1.4.6. Hipertensión Arterial Sistémica (HAS).....	23
1.5. Hipótesis del genotipo ahorrador.....	26
1.6. Gen <i>TRIB1</i>	28
1.6.1. Asociaciones genéticas del locus <i>TRIB1</i> con rasgos metabólicos.....	29
1.6.2. Validación <i>in vivo</i> de Tribbles-1 como un regulador del metabolismo de lípidos plasmáticos	31
1.6.3. SNP rs2980869 cercano al gen <i>TRIB1</i>	33
1.7. Homocigocidad de Haplotipos Extendidos (EHH, por sus siglas en inglés)	35
2. JUSTIFICACIÓN.....	37

3. Hipótesis.....	38
4. Objetivo General.....	39
4.1. Objetivos Particulares	39
5. Metodología.....	40
5.1. Diseño del estudio.....	40
5.1.1. Población de estudio.....	40
5.1.2. Parámetros antropométricos.....	41
5.1.3. Parámetros bioquímicos	42
5.1.4. Tomografía computarizada de tórax y abdomen.....	43
5.2. Selección de la variante genética rs2980869	43
5.3. Análisis genético.....	44
5.4. Análisis estadístico.....	45
6. Resultados.....	46
6.1. Población de estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA).....	46
6.1.1. Parámetros antropométricos y bioquímicos por género.....	49
6.2. Asociación con EAC prematura y con Aterosclerosis Subclínica (AS)	50
6.3. Asociación con parámetros antropométricos	54
6.4. Asociación con metabolismo de lípidos.....	58
6.5. Asociación con metabolismo de glucosa	64
6.6. Asociación con el metabolismo hepático.....	66
7. Discusión.....	71
7.1. Asociación con EAC prematura.....	74

7.2.	Asociación con niveles de lípidos en suero	75
7.3.	Asociación con DMT2.....	76
7.4.	Asociación con hígado graso no alcohólico (HGNA)	77
7.5.	RNA largo no codificante <i>TRIBAL</i>	79
7.6.	Fortalezas y limitaciones.....	80
7.7.	Perspectivas	81
8.	<i>Conclusiones</i>	82
9.	<i>Referencias Bibliográficas</i>	83

Lista de abreviaturas

ADA	American Diabetes Association
ADD	Modelo de herencia aditivo
AGA	Asociación Americana de Gastroenterología (siglas en inglés)
ALP	Fosfatasa alcalina (siglas en inglés)
ALT	Alanina transaminasa
ANOVA	Análisis de varianza (siglas en inglés)
APOA	Apolipoproteína A
APOB	Apolipoproteína B
AS	Aterosclerosis subclínica
AST	Aspartato transaminasa
β	En estadística es una distribución de probabilidad continua
C	Alelo ancestral del SNP rs2989869 cercano al gen <i>TRIB1</i>
C-HDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (siglas en inglés)
C-LDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (siglas en inglés)
C/EBP α	CCAAT/enhancer-binding protein beta A
CAC	Calcio en las arterias coronarias
CAD	Enfermedad arterial coronaria (siglas en inglés)
CC	Circunferencia de cintura
CC	Genotipo homocigoto para el alelo ancestral del SNP rs2989869 cercano al gen <i>TRIB1</i>
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
CEBP A/B	CCAAT/enhancer-binding protein beta A/B
Control-AS	Grupo control que incluye individuos con CAC (AS)
COP1	Proteína constitutiva morfogenética 1
CT	Colesterol total
CT	Genotipo heterodigoto del SNP rs2989869 cercano al gen <i>TRIB1</i>
dbSNP	Data base SNP
DL	Desequilibrio de ligamiento
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DOM	Modelo de herencia dominante
DS	Desviación estandar
E.U.A	Estados Unidos de America
EAC	Enfermedad arterial coronaria
EHH	Homocigocidad de haplotipos extendidos (siglas en inglés)
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
ENSANUT	Encuesta nacional de salud (México)
ERK 1/2	Tirosina treonina cinasa 1/2
EVA	Centro de control de enfermedades en atlanta

FAM	Frecuencia del alelo menor
FIB-4	Índice de fibrósis hepática
GEA	Genómica de la enfermedad aterosclerosa
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
GLGC	Global lipids genetics consortium
GWAS	Estudios de asociación de genoma completo (siglas en inglés)
HapMap	Proyecto del mapa de haplotipos
HAS	Hipertensión srterial sistémica
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HGDP	Human Genome Diversity Panel
HGNA	Hígado graso no alcohólico
HOMA-IR	Evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina
IC	Intervalo de confianza
IDF	International Diabetes Federation
iHS	Integral haplotype score
IMC	Índice de masa corporal
INCICH	Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”
INMEGEN	Instituto Nacional de Medicina Genómica
IR	Resistencia a la insulina (siglas en inglés)
IU/L	Unidad internacional de medida por litro (siglas en inglés)
JUN-K	Cinasas c-Jun n-terminal
kb	Kilo base
kg/m ²	Kilogramo por metro cuadrado
LSAR	Liver- to-spleen attenuation ratio
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
Mb	Mega base
MEK1	Priteína de la cascada de señalización de las MAP cinasas
mg/dL	Miligramos por decilitro
MLXIPL	Regulador maestro de lipogénesis hepática (siglas en inglés)
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol/l	Milimol por litro
MTTP	Proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (siglas en inglés)
NCEP:ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial
PCR	Reaccion en cadena de la polimerasa (siglas en inglés)
REC	Modelo de herencia cecesivo
RM	Razón de momios
SAP18	Proteína asociada-sin3A (siglas en inglés)
SAT	Tejido adiposo abdominal subcutáneo (siglas en inglés)
Ser/Thr	Serina/treonina proteínas cinasa

SM	Síndrome metabólico
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido (siglas en inglés)
SNPs	Varios polimorfismos de un solo nucleótido (siglas en inglés)
SPSS	Statistical package for the social sciences
T	Alelo derivado del SNP rs2989869 cercano al gen <i>TRIB1</i>
TG	Triglicéridos
TT	Genotipo homocigoto para el alelo derivado del SNP rs2989869 cercano al gen <i>TRIB1</i>
Ub	Ubiquitina
VAT	Tejido adiposo abdominal visceral (siglas en inglés)
VAT/SAT	Relación VAT/SAT
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad (siglas en inglés)
WHO	World Health Organization

Resumen

La selección positiva modifica el componente genético y los fenotipos de la población, facilitando su adaptación al ambiente. Es por esto que el estudio de variantes con huellas genéticas de selección positiva es una estrategia para identificar variantes asociadas a enfermedades metabólicas. El presente estudio se ha dirigido a analizar si la variante genética rs2980869 cercana gen (*TRIB1*), que presenta evidencias de selección positiva reciente. Esta variante se encuentra asociada con enfermedades metabólicas de alta prevalencia en la población mexicana y que son factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (EAC) prematura en un estudio de casos y controles del proyecto GEA (Genética de Enfermedad Aterosclerosa). Los análisis estadísticos confirmaron que el alelo T del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs2980869 se asoció significativamente con niveles más bajos de fosfatasa alcalina (ALP) y niveles más altos de colesterol HDL (C-HDL) en la población control del estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA). Al estratificar esta población por género, se encontró que en hombres, este alelo (T) se asoció a un menor riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) y de hígado graso no alcohólico, pero a un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Estos resultados resaltan la complejidad del papel que tiene el gen *TRIB1* en el desarrollo de estas enfermedades, probablemente debido a interacciones gen-gen y gen-ambiente que modulan el efecto de este gen sobre los rasgos metabólicos.

Abstract

Positive selection modifies the genetic component and the phenotypes of the population, allowing its adaptation to the environment. This is why the study of variants with positively selected genetic fingerprints is a strategy to identify variants associated with metabolic diseases. The present study aimed to analyze whether the genetic variant rs2980869 (*TRIB1*), with genetic evidence of recent positive selection, is associated with cardiovascular risk factors and premature coronary artery disease (CAD) in a case-control study of the project GEA (Genetics of Atherosclerotic Disease). Statistical analysis confirmed that the T allele of single nucleotide polymorphism (SNP) rs2980869 was significantly associated with lower levels of alkaline phosphatase (ALP) and higher levels of HDL cholesterol (HDL-C) in the control population of GEA. When stratifying this population by gender, it was found that in men, the “T” allele was associated with a lower risk of CAD and non-alcoholic fatty liver disease, but was also associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus. These results highlight the complex role of *TRIB1* gene in the development of these diseases, probably due to gene-gene and gene-environment interactions that modulate the effect of this gene on metabolic traits.

1. Introducción

Desde hace algunas décadas las poblaciones mexicana y México-americana tienen una alta incidencia y prevalencia de enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), las dislipidemias y el hígado graso no alcohólico (Aguilar-Salinas et al. 2009; Clark 2006). Estos trastornos suelen presentarse de manera conjunta y son considerados factores que incrementan el riesgo cardiovascular (Inzucchi et al. 2012) desarrollo de la enfermedad arterial coronaria (EAC). La EAC es un proceso particularmente complejo en el que intervienen factores genéticos y ambientales (Assmann, Cullen, y Schulte 2002). Esta patología y su complicación más frecuente, el infarto de miocardio, son la principal causa de muerte en México y el mundo (Sayols-Baixeras et al. 2014). Por ello es de gran importancia identificar personas en riesgo de padecer enfermedades metabólicas de alta prevalencia en la población mexicana que son factor de riesgo cardiovascular estudiando los mecanismos moleculares que participan en su desarrollo.

1.1. Aterosclerosis

La aterosclerosis es la enfermedad crónica de mayor prevalencia y es la causa directa de más del 50% de las defunciones y del 60% de los gastos en salud de la población adulta en México (Morales, González, y Kalb 2016). La aterosclerosis provoca una amplia gama de enfermedades como la enfermedad arterial periférica, el evento vascular cerebral, la insuficiencia renal crónica, la hipertensión arterial sistémica y la EAC junto con su complicación más importante (Lusis, Mar, y Pajukanta 2004).

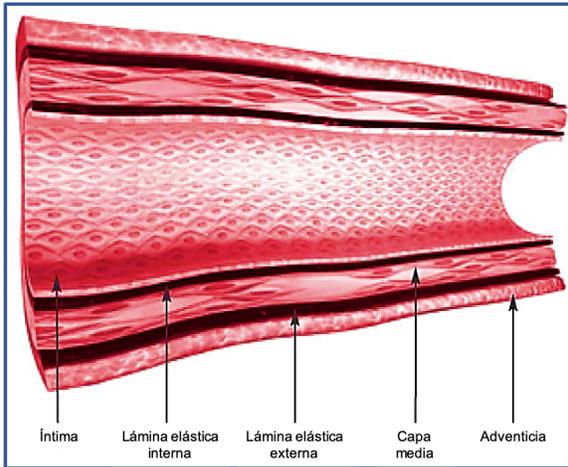


Figura 1. Esquema de la pared de un vaso sanguíneo normal, compuesto de distintas capas. La íntima es la capa más interna, consiste en una capa simple de células endoteliales que revisten el vaso sanguíneo, apoyado por una capa de tejido conectivo. La capa media está compuesta de células de músculo liso y está intercalada entre la lámina elástica interna y externa. La adventicia es la capa más externa y consiste principalmente en fibras de colágeno que protegen al vaso sanguíneo (Ashley y Niebauer 2004).

1.1.1. Fisiopatología

La aterogénesis se desarrolla a lo largo de muchos años y, aunque inicialmente es asintomática, puede causar episodios clínicos agudos y graves, los cuales pueden constituir la primera manifestación sintomática de la enfermedad. Las arterias (representadas en la Figura 1) se dañan por la formación de la placa de ateroma, en la que participan varios procesos que se describen a continuación y se esquematizan en la Figura 2.

1. *Formación de la estría grasa.* - Inicia con la acumulación de lípidos, elementos fibrosos y moléculas inflamatorias a lo largo de la capa más profunda de la arteria coronaria (Lusis, Mar, y Pajukanta 2004; Sanz, Moreno, y Fuster 2012; Tabas y Glass 2013; Sakakura et al. 2013). Este proceso comienza con la fijación de colesterol, unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), en el subendotelio. Las C-LDL pueden posteriormente ser oxidadas por distintos agentes, efecto favorecido por el secuestro del colesterol LDL dentro de la íntima, capa que separa a las lipoproteínas de los antioxidantes plasmáticos, desencadenando la respuesta inflamatoria que provoca la

formación de lesiones en los tejidos.

2. *Reclutamiento de leucocitos.* - Las partículas de C-LDL modificadas por oxidación son potentes moléculas quimiotácticas que inducen la expresión de moléculas de adhesión vascular en la superficie del endotelio. Este proceso promueve la activación y adhesión de monocitos, causando su migración y acumulación en el espacio subendotelial.
3. *Formación de células espumosas.* - Una vez dentro de la íntima, los monocitos se diferencian a macrófagos (Ghattas et al. 2013). Estos últimos se unen a C-LDL oxidadas vía los receptores denominados “*scavenger*” para convertirse en células espumosas (Glass y Witztum 2001). El resultado final de este proceso es la formación de la primera lesión aterosclerótica típica, es decir, la estría grasa en la cual las células espumosas están presentes en el subendotelio. Estos cambios generan una respuesta inmune a nivel celular y humoral con un estado crónico de inflamación (Libby, Ridker, y Hansson 2011; Witztum y Lichtman 2014).
4. *Maduración de la placa de ateroma.* - Este proceso continúa con la migración de células de músculo liso de la capa media a la íntima, dando como resultado la transición de la estría grasa a una lesión más compleja (Glass y Witztum 2001). Una vez que las células de músculo liso se encuentran en la íntima, producen moléculas de matriz extracelular, creando una capa fibrosa que cubre la estría grasa original. Se desarrollan las placas de ateroma que van estrechando y endureciendo las arterias hasta obstruirlas.

Los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se asocian en forma inversa con el riesgo de desarrollo de aterosclerosis. El mecanismo por el

cual HDL ofrece protección desde la iniciación y progresión de la enfermedad vascular oclusiva es complejo y multifactorial. Se considera que el principal efecto anti-aterosclerótico de las HDL es el transporte reverso del colesterol (transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado). Se ha demostrado que las HDL eliminan el colesterol del tejido vascular periférico transportándolo al hígado. Sin embargo, las HDL tienen múltiples efectos fisiológicos que pueden tener un papel en reducir el riesgo de aterosclerosis. Por ejemplo, se ha demostrado que las HDL tienen efectos benéficos en la función plaquetaria, función endotelial, parámetros de coagulación, inflamación e interacción con lipoproteínas ricas en triglicéridos (Bandeali y Farmer 2012).

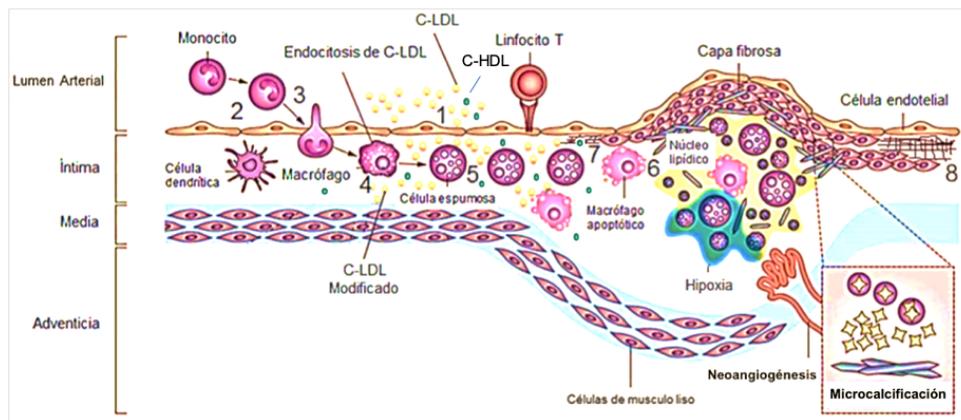


Figura 2. Etapas del establecimiento de la placa aterosclerótica. 1. Entrada de lipoproteínas al subendotelio en donde se modifican por oxidación. 2. Las partículas de LDL son potentes quimiotácticos que inducen expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular. 3. Adhesión y migración de monocitos al subendotelio. 4. Diferenciación de monocitos a macrófagos, estos últimos endocitan lipoproteínas oxidadas. 5. La endocitosis de lipoproteínas modificadas da lugar a la formación de células espumosas. 6. Establecimiento de la estría grasa por la acumulación de células espumosas. 7. Migración de células de músculo liso resultando en la transición de la estría grasa a una lesión más compleja. 8. Células de músculo liso inducen producción de matriz extracelular, creando una capa fibrosa (Jason M., Francis R., y James H. F. 2014).

1.2. Enfermedad Arterial Coronaria (EAC)

Las enfermedades del corazón son la primera causa de muerte en México y en el mundo (INEGI 2018), de las cuales, más del 80% son por EAC (INEGI 2018; WHO 2019). La EAC es una enfermedad crónica, inflamatoria y compleja. Ésta se caracteriza por la remodelación y el estrechamiento de las arterias coronarias que suministran oxígeno al corazón. La EAC se debe al desarrollo de aterosclerosis en las arterias coronarias. Puede tener varias manifestaciones clínicas, incluyendo la angina estable, el síndrome coronario agudo y el infarto del miocardio. Esta enfermedad tiene una compleja etiopatogénesis y es de origen multifactorial. La EAC se asocia a factores ambientales que incluyen la dieta occidentalizada, el hábito de fumar, el sedentarismo, así como factores genéticos que modulan el riesgo de padecer esta enfermedad. Estos factores actúan individualmente o en interacción incrementando el riesgo de padecerla (Sayols-Baixeras et al. 2014). La presencia de placa de ateroma en las arterias coronarias eventualmente puede obstruir el lumen arterial, causando síntomas por falta de oxígeno en el miocardio. La oclusión de lumen arterial puede ser parcial causando isquemia (angina de pecho), o puede ser permanente causando necrosis del miocardio (infarto). Las placas de ateroma pueden ser estables (con poco contenido lipídico y con una capa fibrosa gruesa) o inestables (con alto contenido lipídico y una capa fibrosa delgada) como se muestra en la Figura 3. Cuando la placa inestable sufre ruptura, se liberan factores protrombóticos y vasoconstrictores que aumentan la probabilidad de la oclusión completa de la arteria (Ashley y Niebauer 2004).

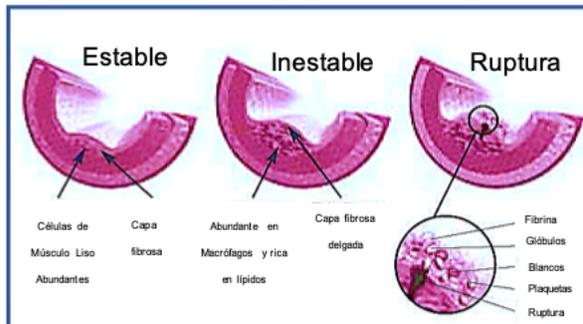


Figura 3. El desarrollo de la placa aterosclerótica consiste de un núcleo de células espumosas muertas (macrófagos llenos de lípidos y células de músculo liso) cubiertas por una capa fibrosa (una región de la íntima engrosada como resultado de depósitos de fibras de colágeno y elastina en las células de músculo liso). El engrosamiento de la pared arterial y la invasión gradual de la placa aterosclerótica hasta el espacio luminal, puede eventualmente resultar en restricción del

flujo sanguíneo. Las placas inestables son susceptibles de ruptura, son más blandas y tienen una capa fibrosa más delgada. La ruptura desencadena la formación de un coágulo de sangre, que puede bloquear el flujo sanguíneo a través de la arteria (Ashley y Niebauer 2004).

1.3. Genética y Genómica de la EAC

La EAC es una enfermedad compleja que resulta de numerosas contribuciones aditivas e interactivas en el entorno de un individuo y su estilo de vida, en combinación con su arquitectura genética subyacente. Por ello, se han realizado esfuerzos continuos por encontrar *loci* asociados con EAC (Van der Harst y Verweij 2018), destacando algunas investigaciones como la del locus *9p21.3* y gen *TCF21*, entre otros mediante Estudios de Asociación de Genoma Completo (GWAS, por sus siglas en inglés). En la última década se han realizado estudios de meta-análisis a gran escala de GWAS en EAC (CARDIoGRAMplusC4D Consortium et al. 2013; Howson et al. 2017; Nelson et al. 2017; Nikpay et al. 2015; Schunkert et al. 2011; Verweij et al. 2017). En cada estudio se ha utilizado un tamaño de muestra cada vez mayor, que ha llegado en el último estudio a 122,733 casos y 424,528 controles. A la fecha se han identificado 161 *loci* asociados a EAC (Funahashi & Matsuzawa, 2006; Hotta Kikuko et al., 2000; Pischon et al., 2004)(Van der Harst y Verweij 2018); sin embargo, estas variantes contribuyen a tan solo el $\approx 11\%$ del total de la heredabilidad estimada para el riesgo de padecer EAC y su valor clínico predictivo es limitado

(McPherson y Tybjaerg-Hansen 2016; Abraham et al. 2016; Gagliano et al. 2014; Manolio et al. 2009). El resto de la heredabilidad, no explicada por estas variantes genéticas (heredabilidad perdida), puede estar representada en las variantes comunes y raras que se perdieron en los arreglos de genotipificación o una imputación imprecisa debida a la heterogeneidad alélica o características específicas de la población (Nikpay et al. 2015). A pesar del éxito de recientes GWAS, aún hace falta mucho en el entendimiento de la función de múltiples *loci* de riesgo identificados. Resulta interesante que la mayoría de *loci* identificados para EAC (por GWAS) se encuentran en regiones no codificantes del genoma. Es el caso de dos variantes (rs17321515, rs2001844) cercanas al gen *TRIB1* asociadas a mayor riesgo de EAC en poblaciones caucásicas, que además afectan los niveles de TG (Douvris et al. 2014).

Tabla I. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales (modificables y no modificables) y no tradicionales.

Tradicionales	No modificables	Edad (El envejecimiento aumenta el riesgo)
		Género (Generalmente los hombres tienen un mayor riesgo de EAC)
		Historia familiar de EAC
		Origen étnico
	Modificables	Dieta alta en grasas
		Estilo de vida sedentario
		Hipertensión arterial sistémica
		Sobre peso u obesidad
		Niveles de colesterol
		Diabetes mellitus
No tradicionales	Estrés	
	Índice tobillo-brazo (ABI por sus siglas en inglés)	
	Alta sensibilidad a proteína C reactiva (hsCRP)	
		Calcio coronario

1.4. Factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular son variables que contribuyen en forma independiente y aditiva en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la EAC. Los factores de riesgo cardiovascular se pueden clasificar en modificables y no modificables, como se muestra en la Tabla I. A continuación, se describen los principales trastornos metabólicos que son factores de riesgo asociados al desarrollo de EAC.

1.4.1. Síndrome Metabólico (SM)

El SM es una entidad clínica cuya prevalencia mundial se incrementa año con año, convirtiéndose en un serio problema de salud pública. Se considera que este aumento se debe a cambios en la dieta y al estilo de vida sedentario (Giraldoni 2011). El término de Síndrome Metabólico lo acuñó por primera vez Haller y Hanefeld en 1975, definido como una combinación de factores de riesgo que cuando se presentan juntos aumentan el riesgo de DMT2, EAC (O'Neill y O'Driscoll 2015) y el riesgo de mortalidad aproximadamente 1.6 veces (Sookoian y Pirola 2011).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de SM son la inactividad física así como la dieta alta en grasas y carbohidratos, lo cual contribuye al desarrollo de obesidad central y resistencia a la insulina (IR, por sus siglas en inglés) (Deedwania y Gupta 2006). Los componentes agrupados en la definición de SM incluyen obesidad central, IR, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia (hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia) (Cornier et al. 2008). Sin embargo, la definición precisa y contribución de los componentes del SM aún están en debate (detallado en la tabla II). Hasta el momento, los métodos diagnósticos de SM más utilizados son los propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII) e International Diabetes Federation (IDF) (Tabla II) (Giraldoni 2011), considerando suficiente el hecho de tener al menos tres de los cinco criterios descritos en la Tabla II. La obesidad y la resistencia a la insulina han sido señalados como criterios indispensables en el diagnóstico del SM (para la OMS e IDF, respectivamente) (Rhys Williams, Colagiuri, Reem Almutairi, et al. 2019) (Rhys Williams, Colagiuri,

Reem, et al. 2019); aun cuando no todos los individuos con SM presentan obesidad y/o RI. Además, debe considerarse que los umbrales para las medidas de circunferencia de cintura (CC) requieren ser específicas por etnia (Tabla III) (Alberti et al. 2005).

Tabla II. Criterios de diagnóstico de Síndrome Metabólico.

OMS	NCEP: ATPIII	IDF
Niveles de insulina elevados	Al menos tres de los siguientes criterios:	Obesidad central = CC (etnia y genero específico)
+ dos de los siguientes criterios		+ dos de los siguientes criterios.
1. Obesidad abdominal CC>37" IMC >30 kg m ⁻²	1. Obesidad central CC ≥ 94 cm (hombres) CC ≥ 80 cm (mujeres)	1. Triglicéridos ≥ 150 mg dL ⁻¹
2. Triglicéridos >150mg dL ⁻¹	2. Triglicéridos >150mg dL ⁻¹	2. Colesterol- HDL <40 mg dL ⁻¹ (Hombres) <50 mg dL ⁻¹ (mujeres)
3. Colesterol - HDL <35 mg dL ⁻¹ (hombres) <39 mg dL ⁻¹ (mujeres)	3. Colesterol – HDL <40 mg dL ⁻¹ (hombres) <50 mg dL ⁻¹ (mujeres)	3. PA ≥ 130/85 mm Hg
4. PA ≥ 140/90 mm Hg	4. PA ≥ 130/85 mm Hg	4. PA ≥ 130/85 mm Hg
5. Microalbuminuria >30 mg/g	5. Glucosa en ayuno ≥110 mg/dL	5. Glucosa en ayuno ≥5.6mmol/L o DMT2

Abreviaturas: OMS, Organización Mundial de la Salud; NCEP: ATPIII, National Cholesterol for the study of Insulin Resistance; IDF, International Diabetes Federation; IMC, índice de masa corporal; PA, Presión Arterial; CC, Circunferencia de Cintura; DMT2, Diabetes Mellitus Tipo 2.

El SM ha aumentado su prevalencia en concordancia con el incremento de la obesidad y la edad promedio de la población (Ervin 2009). El grupo de Kaur et al., (2014) reportó que la prevalencia mundial de SM está entre 10 y 84% dependiendo de la etnia, edad, género y raza, mientras que la IDF estima que un cuarto de la población mundial tiene SM. El 20% de los adultos del mundo occidental padecen SM (O'Neill y O'Driscoll 2015). En México, se encontró que más de 6 millones de personas padecían SM de acuerdo a los criterios de la OMS, y más de 14 millones

de personas estarían afectadas bajo los criterios del ATP III e IDF (Rhys Williams, Colagiuri, Reem, et al. 2019).

Tabla III. Criterios diagnósticos de obesidad central de acuerdo a la circunferencia de cintura en distintas etnias.

Etnia	Hombres	Mujeres
Europeos	>102 cm	>88 cm
Asia del sur	≥ 90 cm	≥ 80 cm
América central y Sudamérica	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Mediterráneos	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Africanos	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Chinos	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japoneses	≥ 90 cm	≥ 80 cm

1.4.2. Obesidad

La obesidad es uno de los más grandes problemas de salud a nivel mundial y está asociada con el incremento de la morbilidad y la mortalidad. También se ha asociado al rápido progreso económico de países en desarrollo, resultando en

cambios en el estilo de vida, es decir, en dietas hipercalóricas (dieta occidental) y el sedentarismo (Shen, Goyal, y Sperling 2012). Además, el envejecimiento promedio de las poblaciones ha resultado en una epidemia de obesidad a nivel mundial (Fall y Ingelsson 2014). La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial que resulta de una compleja interacción entre los genes y el ambiente Tabla IV (Fall y Ingelsson 2014). Se define como el exceso de grasa (tejido adiposo) en relación al peso corporal que se encuentra asociado con riesgos de salud (Walker y Walker 1989). La obesidad es resultado de un desequilibrio energético caracterizado por un exceso en el consumo calórico y una disminución del gasto de energía. Este desequilibrio permite un almacenamiento desmedido de triglicéridos en el tejido adiposo. Los efectos metabólicos adversos causados por la obesidad pueden incrementar el riesgo de padecer DMT2, cáncer, hígado graso no alcohólico, trastornos hormonales, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular y la mortalidad (Herrera y Lindgren 2010).

La forma más precisa de evaluar la obesidad y adiposidad es a través de métodos como la tomografía computarizada, la imagen de resonancia magnética y la densitometría para la evaluación de la composición corporal. Sin embargo, estas técnicas son complicadas, costosas y no son accesibles para toda la población. Generalmente, la estimación de la grasa corporal se hace de forma indirecta a través de mediciones antropométricas tradicionales del peso, la talla, los perímetros corporales y el espesor del pliegue subcutáneo. El índice de masa corporal (IMC) o *Quetelet index* es un método de diagnóstico simple y ampliamente aceptado, que relaciona el peso con la altura y es un buen indicador de sobrepeso y obesidad. Se

considera como sobrepeso a individuos con IMC de 25-29 kg/m² y al IMC >30 kg/m² como obesidad. En años recientes, ha incrementado la especulación sobre cuál es la mejor medición de sobre peso y obesidad, capaz de detectar a los individuos con síndrome metabólico (Després y Lemieux 2006) y riesgo cardiovascular (Lee et al. 2008; WHO Expert Consultation 2004). La relación cintura cadera (WHR Waist Hip Ratio, por sus siglas en inglés) es un predictor más preciso de obesidad relacionada a riesgo cardiovascular. Estas mediciones han remplazado al IMC en distintas definiciones de diagnóstico clínico de síndrome metabólico (Zimmet et al. 2005; Després y Lemieux 2006). Además, se ha observado que los individuos con un exceso de tejido adiposo intra-abdominal o visceral tienen sustancialmente mayor riesgo de tener resistencia a la insulina y SM (Després y Lemieux 2006).

1.4.3. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2)

La DMT2 es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia, debido a una resistencia a la acción de la insulina sobre sus tejidos blanco y una disfunción de las células beta pancreáticas (Hara et al. 2014). El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia sostenida, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos (Chen, Magliano, y Zimmet 2012)23/9/20 13:32:00. Se estima que la DMT2 disminuye la esperanza de vida de 5 a 10 años y en el mundo uno de cada doce personas padece este trastorno. Se espera que el número de personas con diabetes se incremente a 642 millones para el 2040 (Rhys Williams, Colagiuri, Reem, et al. 2019). México es el sexto país con mayor prevalencia de DMT2 en el

mundo y es la segunda causa de muerte en este país, solo detrás de la enfermedad cardiovascular (ENSANUT 2018).

Los pacientes con DMT2 son un grupo heterogéneo, la mayoría son obesos y en ellos predomina una distribución de la grasa abdominal (adiposidad central). En ocasiones, la DMT2 se diagnostica hasta que aparecen complicaciones, por lo que se calcula que un tercio de los afectados desconoce su diagnóstico. Los síntomas aparecen de forma súbita y consisten en la excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso y cansancio (Inzucchi et al., 2012). Los criterios diagnósticos de DMT2 de acuerdo a la “American Diabetes Association” (ADA) son: glucosa plasmática en ayuno > 126 mg/dL (7.9 mmol/l); o síntomas de DMT2 de hiperglicemia o niveles de glucosa plasmática casual >200 mg/dL (11.1 mmol/l) (casual se define como cualquier hora del día sin tener en cuenta el tiempo que ha transcurrido desde la última comida); mediante una prueba de tolerancia a la glucosa, con una glucemia ≥ 200 mg/dL dos horas después de la dosis oral, o bien HbA1c $>6.5\%$. Las complicaciones pueden manifestarse como insuficiencia renal crónica (nefropatía), retinopatía diabética, cetoacidosis, complicaciones en la piel (susceptibilidad a infecciones), neuropatía diabética, gastroparesis (parálisis estomacal) y/o enfermedad cardiovascular, principalmente (Otero Morales et al. 2006).

1.4.4. Dislipidemias

Las dislipidemias son trastornos del metabolismo de lípidos que pueden estar afectando diferentes vías, principalmente cambios en la función y los niveles de las

lipoproteínas (Reiner et al. 2011). Las dislipidemias cubren un amplio espectro de anomalías y se dividen en dos grandes grupos: las monogénicas (cambios en un solo gen) que son poco comunes, suelen ser graves y aparecen a edades más tempranas (enfermedad de Tangier, sitosterolemia e hipercolesterolemia familiar); y las dislipidemias multifactoriales o poligénicas, que son las más comunes y en su desarrollo intervienen distintos genes que interactúan con el ambiente. La importancia de las dislipidemias se debe al papel que tienen en la aterogénesis, mediante el cúmulo de C-LDL en plasma que altera la función del endotelio y una concentración insuficiente de C-HDL (lipoproteínas que se asocian a menor aterogénesis). Las dislipidemias se consideran como blancos en la prevención de la enfermedad cardiovascular (Reiner et al. 2011).

Las dislipidemias suelen ser asintomáticas, se detectan al determinar concentraciones sanguíneas anormales de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol LDL (C-LDL) y/o colesterol HDL (C-HDL) (Aguilar-Salinas et al. 2009). Se clasifican en hipercolesterolemia (CT >200mg/dL), hipertrigliceridemia (TG >150 mg/dL), hiperlipidemia mixta (CT >200mg/dL y TG >200mg/dL) e hipoalfalipoproteinemia (C-HDL <50 mg/dL mujeres, <40mg/dL hombres). El diagnóstico clínico de las dislipidemias se basa en la determinación cuantitativa de las fracciones lipídicas antes mencionadas. Se evalúan los componentes lipídicos que incluyen colesterol total, TG, C-HDL, relación de colesterol total/colesterol HDL (cuyo valor deseable debe ser menor a 4.5). La determinación semicuantitativa de colesterol LDL y VLDL se estima utilizando la fórmula de Friedewald $C\text{-LDL} = C\text{-Total} - (\text{Triglicéridos}/5 + C\text{-HDL})$. El perfil de lípidos es uno de los principales factores

utilizados para la determinación del riesgo cardiovascular (Sayols-Baixeras et al. 2014).

Las dislipidemias tienen una elevada prevalencia en la población mexicana en proporciones alarmantes: 48.7% para hipercolesterolemia, 57.3% para hipertrigliceridemia y 52.4% para hipoalfalipoproteinemia. En los hombres (≥ 50 años) el riesgo de morir por EAC es del 38% cuando sus niveles de colesterol en sangre son >180 mg/dL y el factor de riesgo aumenta al 64% cuando sus niveles son ≥ 240 mg/dL. Se considera que por cada 30 mg/dL de la fracción de C-LDL hay un aumento del 30% en el riesgo de cardiopatía isquémica. En caso contrario, la reducción de C-LDL con niveles en el rango de 77 a 116 mg/dL disminuye la incidencia de infarto de miocardio, de revascularización o de evento vascular de 40 a 50% (Escobedo-de la Peña, Rodríguez-Ábrego, y Buitrón-Granados 2010).

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés) además de ser transportadoras de lípidos y tener un papel en el transporte reverso del colesterol, transportan un número muy variable de proteínas, micro-RNAs, vitaminas y hormonas, lo que les otorga la capacidad de mediar una gran cantidad de mecanismos moleculares y celulares que promueven la salud cardiovascular. Sin embargo, cada vez es más evidente que la presencia de factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades alteran la carga de HDLs y sus funciones protectoras. Las principales funciones de las HDLs en diferentes sistemas celulares como el hígado incluyen el transporte reverso del colesterol y la regulación de la homeostasis de glucosa; en el sistema cardiovascular participan con el eflujo del colesterol, capacidad antioxidante, reparación endotelial/vasodilatación, actividad

antitrombótica y actividad antiapoptótica; en el sistema inmunológico tienen un papel en la respuesta inmune adaptativa y la inmunidad inata, promoviendo el eflujo del colesterol en macrófagos, la regulación de la homeostasis y tienen actividad antiinflamatoria (Ben-Aicha, Badimon, y Vilahur 2020). Estudios epidemiológicos han demostrado que el C-HDL está asociado inversamente con el riesgo cardiovascular (Riggs y Rohatgi 2019). El “Framingham Heart Study” demostró la asociación de niveles bajos en C-HDL (<40 mg/dL hombres y <50 mg/dL mujeres) con eventos cardiovasculares adversos (T. Gordon et al. 1977), y otros estudios posteriores han demostrado que el riesgo cardiovascular disminuye 2-3% por 1 mg/dL de incremento de C-HDL en suero (D. J. Gordon et al. 1989). Sin embargo, paradójicamente, pacientes con errores innatos del metabolismo de las HDL han mostrado que la pérdida de las HDL o altos niveles de las mismas no se traducen automáticamente en aceleración o protección de la aterosclerosis, respectivamente. Un cúmulo de evidencias sugieren que las HDLs pueden perder sus funciones ateroprotectoras en enfermedad crónica e inflamatoria y convertirse en partículas de HDL disfuncionales (Navab et al. 2009). Las HDL pueden incluso adquirir propiedades aterogénicas, por ejemplo, la porción de HDL que contiene apoCIII puede directamente asociarse con enfermedad cardiovascular (Jensen et al. 2012). ApoCIII tiene actividad proinflamatoria y un efecto proaterogénico en células que participan en la aterosclerosis (Zheng et al. 2013). Las HDL pueden adquirir apoCIII durante su secreción en el hígado, intestino o por la transferencia de LDL en circulación sanguínea (Sacks, Zheng, y Cohn 2011; Zheng et al. 2013). Dichos hallazgos indican que la relación de colesterol-HDL con la aterosclerosis no es tan

simple ni necesariamente es causal, como lo es la relación que existe entre el colesterol-LDL y el riesgo cardiovascular (Mani y Rohatgi 2015).

1.4.5. Hígado Graso No Alcohólico (HGNA)

El HGNA es una entidad patológica que refiere un espectro de enfermedades del hígado, en el rango que va de esteatosis hepática (infiltración de grasa en el hígado) a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, esteatosis con inflamación y necrosis de hepatocitos) y puede progresar a cirrosis y hepatocarcinoma ACSM, A. C. of S. (2013).

El HGNA está fuertemente asociado con obesidad y otros trastornos metabólicos tales como la resistencia a la insulina, DMT2, dislipidemia, todas ellas entidades que son componentes del SM (Bacon et al. 1994; Braillon et al. 1985; Browning et al. 2004; Marchesini et al. 1999; Wanless y Lentz 1990). Sin embargo, el proceso fisiopatológico es más complejo debido a que no todos los sujetos con síndrome metabólico desarrollan esteatosis hepática y no todos los individuos con esteatosis hepática desarrollan esteatohepatitis o cirrosis (Angulo 2002).

En las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia del HGNA en distintos grupos de edades. Esta patología ha sido la causa más frecuente de enfermedad crónica del hígado y los riesgos de padecer este trastorno son graves. De hecho, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con HGNA. La población mexicana parece ser particularmente susceptible a HGNA y

enfermedades concomitantes, por *ende*, el diagnóstico, tratamiento y la prevención son de alta prioridad en los sistemas de salud (Angulo 2002).

El escenario clínico-patológico es similar al observado en la lesión hepática inducida por alcohol; sin embargo, ocurre en sujetos sin antecedentes de uso o abuso de alcohol (Yilmaz 2012). El diagnóstico de HGNA requiere la exclusión de hígado graso alcohólico y para determinar alcoholismo, el consumo de alcohol debe ser ≥ 20 g por día para mujeres y ≥ 30 g por día para hombres. Esto equivale a dos bebidas alcohólicas estándar por día para hombres y a 1.5 bebidas alcohólicas para mujeres (una bebida estándar tiene 14 g de alcohol) (Angulo 2002). La mayoría de los estudios de laboratorio en individuos con HGNA, tienen elevadas las enzimas hepáticas alanina transaminasa (ALT) y la enzima aspartato transaminasa (AST) (de Carvalho et al. 2013); sin embargo, no son determinantes debido a que pacientes con HGNA pueden tener niveles normales de transaminasas. Esto mismo sucede en el caso de la fosfatasa alcalina (ALP por sus siglas en inglés) que puede elevarse hasta dos veces más de su límite normal y la gamma-glutamyl transferasa (GGT) también puede encontrarse elevada (Sorbi, Boynton, y Lindor 1999). Por estas razones los niveles de las enzimas hepáticas se consideran como indicadores inespecíficos para determinar al HGNA.

Las recomendaciones de la “Asociación Americana de Gastroenterología” (AGA, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de HGNA incluyen un cuestionario cuidadoso sobre el consumo de alcohol. La evaluación inicial de laboratorio debe incluir ALT, AST, ALP, GGT, bilirrubina en suero, niveles de albumina, tiempo de protrombina y un análisis diagnóstico de hepatitis viral. Cuando el uso de alcohol y

otras causas de enfermedad del hígado son excluidas en la evaluación clínica y de laboratorio, deben hacerse estudios de resonancia magnética, ultrasonido o tomografía axial computarizada. Para evaluar fibrosis hepática, se puede recurrir a la elastografía, el cálculo de la puntuación del FIB-4 y la biopsia hepática (American Gastroenterological Association 2002; Srinivasa Babu et al. 2016).

Tabla IV. Factores de riesgo, prevalencia y genes asociados de las entidades clínicas que incrementan el riesgo cardiovascular.

Enfermedad	Factores de riesgo	Epidemiología	Genes asociados
Obesidad	Sedentarismo, Consumo excesivo alimentos con elevado contenido energético	En México <ul style="list-style-type: none"> 7 de cada 10 adultos (49 millones) y uno de cada 3 individuos de 15 a 19 años (12 millones). 67,000 millones en Costos de atención en 2008. <p>México ocupa el segundo en adultos y el primer lugar en niños con obesidad a nivel mundial</p>	MRPS22, MSRA, MTCH2, MTIF3, NEGR1, NFE213, NISCH/STAB1, NRXN3, NUDT3, PAX5, PCSK1, PRK01, PTBP2, QPCTL/GIPR, POMC/ADCY3, RPL27A, RSPO3, SEC16B, SH2B1, SLC39A8, SPRY2, TBX15/WARS2, TFAP2B, TEMEM160, TMEM18, TNN13K, VEGFA, ZNF608, ZNRF3-, KREMEN1, BDNFFAIM2, FTO, KCNMA1, MAF, MC4R, NRXN3, TFAP2B, MSRA, TMEM18.
DMT2	Edad >45 años, obesidad o sobrepeso (IMC >25kg/m ²), familiares en primer grado con DMT2, bajo peso al nacer, sedentarismo, exceso de alimentos energéticos,	En México <ul style="list-style-type: none"> Segunda causa de muerte 14% en adultos y va aumentando la frecuencia de DMT2 en niños. 15% en la frontera norte del país <p>13.6% de todas las defunciones</p> <p>En el mundo se estiman 300 millones en el para 2025</p> <p>En EUA hispanos, afro-americanos y americanos nativos tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor comparado con individuos caucásicos.</p>	TCF7L2, PPARG, FTO, KCNJ11, NOTCH2, WFS1, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, JAZF1, HHEX, ZnT8, LOC387761, KIR6.2, CDKN2A y EXT2, KLF14, VPS26A, TSPAN8, GRB14, ZFAND3, CILP2, RBMS1, ZBED3, CDC123, KCNQ1, JAZF1, DGKB, KCNK16, MTNR1B, PROX1, GIPR, SPRY2, ADAMTS9, ZFAND6, GLIS3, JGF2BP2, PRC1, HNF1A, ANK1, KLHDC5, C2CD4A, DUSP8, WFS1, TLE1, UBE2E2, ZMIZ1, MC4R, MAEA, TCF2, VEGFA, DCO, THADA, HNF1B, ADCY5, DGKBGCK, DUSP9, BCL11A, CENT2D, PRC1, GCKR, TP53INP1, HMG2A, IRS1, CHCHD9, CENT3, C2CD4A/B, HNF4A, AP3S2, HMG20A/B, VPS26A, ST6GAL1, GRB14, MAEA, GLI3, PEPP, FITM2-R3HDM-L, HNF4A, GCC1-PAX4, PSMD6, BKAR1, MC4R, CLIP2, ANKRD55, TLE1, KLHDC5, GPSM1, MIR129-LEP, RASGRP1, LPP1, FAF1, MPHOSPH9, SSR1/RREB1, ARL15, POU5F1/TCF19, TMEM154.
Dislipidemia	Aumento en el IMC Obesidad central (mujeres ≥ 80 cm, hombres ≥ 90 cm) DMT2 Hipertensión arterial sistémica	En México <ul style="list-style-type: none"> 48% en adultos 20-60 años (zonas urbanas) 27.1% de CT (Ensanut) El 42.3% tienen concentraciones altas de TG (>150mg/dL) La prevalencia aumenta en individuos con diabetes En hombres aumenta 38,7% riesgo de morir a los 50 años y se eleva al ≥64% con ≥240 mg/dL de CT. En mujeres aumenta 19.4% el riesgo de morir y 48% con ≥240 mg/dL. Por cada 30 mg/dL de aumento de C-LDL aumenta 30% el riesgo de cardiomiopatía isquémica 	AGPAT2, AKT2, BSCL2, CAV1, CIDEA, LMNA, PLIN1, PPARG, PTRF, ZMPSTE24
Hígado graso no alcohólico	Obesidad IR DMT2 Hiperlipidemia	En México se diagnostica recientemente por lo que no existen datos claros de su epidemiología Mayor frecuencia en individuos con: <ul style="list-style-type: none"> Obesidad 57.5-74% DT 10-75% Hiperlipidemia 20-92% Distinta nacionalidad 10-24% 	Polimorfismos cercanos o en: PNPLA3, NCAN, LYPLAL1, PPP1R3B y GCKR.
Aterosclerosis	Edad (>45 años), Género masculino, Antecedentes familiares, Dislipidemia (HDL bajos, TG y C-LDL elevados), DMT2, Obesidad central, tabaquismo, HAS, SM,	En el mundo <ul style="list-style-type: none"> 17.5 millones de muertes en 2005, Principal causa de muerte prematura, <p>En México.</p> <ul style="list-style-type: none"> 30% de todas las muertes, >50% de las defunciones y de 60% de los gastos. 	ABO, 10q24.32 CYP17A1/CNNM2/NTSC2/ZNF259/APOA5/4/1/APOC3, ANRIL 9p21, CELSR2/FRS1/SORT1, ABO, ANKS1A, UBE2Z/GIP/ATP5G1/SNF8, MIA3, ADAMTS7, SH2B3, CYP17A1M ⁹ .

1.4.6. Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)

La HAS es una afección en la que los vasos sanguíneos han aumentado la presión de forma persistente (WHO 2019). La HAS es una enfermedad multifactorial

considerada una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Se estima que 1.5 millones de personas en el mundo tienen HAS (Chopra H.K. y Ram C. Venkata S. 2019). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tensión arterial está elevada cuando se detectan niveles de presión arterial sistólica (PAS) iguales o mayores a 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) igual o superior a 90 mmHg. El origen de la HAS está determinado por factores genéticos y/o ambientales tales como, edad, género, raza, dieta y estilo de vida (Chopra H.K. y Ram C. Venkata S. 2019). Distintos estudios realizados en animales y en poblaciones humanas sugieren que ~40-60% de la variación en la presión sanguínea está determinada por la influencia de factores genéticos heredables (Zhang et al. 2019); sin embargo, el número de genes implicados en la HAS se mantiene sin esclarecerse por completo. Además, la HAS representa un importante y modificable factor de riesgo de EAC, enfermedad cerebro vascular, falla cardíaca congestiva, enfermedad renal en etapa terminal y enfermedad arterial periférica (FUJIMAKI et al. 2015). Por esta razón, el conocimiento sobre la fisiología de la HAS es un importante factor en la prevención, el tratamiento, control y diagnóstico de todas estas enfermedades (Costa-Urrutia et al. 2017).

A pesar de que en años recientes los investigadores han hecho grandes esfuerzos por mejorar el entendimiento de la fisiopatología de la HAS, se han tenido limitaciones significativas en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Estudios con nuevos enfoques teóricos y prácticos son necesarios para mejorar el entendimiento de los procesos biológicos involucrados en su origen y desarrollo.

La genómica ha contribuido en la identificación de nuevos mecanismos, biomarcadores y blancos terapéuticos de gran importancia en estudios de HAS (Zhang et al. 2019).

La tensión sanguínea es un rasgo cuantitativo que muestra una gran variabilidad en las poblaciones humanas. Los principales factores importantes que aportan a la variabilidad de la tensión arterial son edad, sexo, ritmos circadianos, IMC, actividad física, estrés psicológico, estatus hormonal, ingesta de sodio y potasio. La PAS tiende a incrementar progresivamente tanto en hombres como mujeres de 20 a 80 años, mientras que la PAD el pico más alto es ~50 años y después decrece progresivamente. Estos cambios son típicos de poblaciones humanas que viven con una dieta occidental (Rossier, Bochud, y Devuyst 2017). También hay una correlación casi lineal entre el IMC y la presión sanguínea (Nakajima et al. 2004). A nivel individual, el ritmo circadiano y la presión sanguínea tienen una relación bien establecida. Los valores más bajos se han identificado durante la noche (~3 a.m.) y los más altos durante el periodo de actividad más elevado en la mañana. El ritmo circadiano, la actividad física, la actividad sexual, el estrés psicológico y el estatus hormonal son determinantes importantes de la presión sanguínea (Nemec, Mansfield, y Kennedy 1976; Xue-Rui et al. 2008). Al nivel de la población, el factor más importante de control de largo plazo es la ingesta de sodio y potasio (Juraschek et al. 2016).

1.5. Hipótesis del genotipo ahorrador

Con el fin de explicar la causa por la que ciertos grupos étnicos presentan una prevalencia elevada de obesidad y DMT2 en la época actual, James Neel propuso la hipótesis del “genotipo ahorrador” (Neel 1962). Esta hipótesis considera a un grupo de genes involucrados en el ahorro de energía, que fueron seleccionados en la época pre-agrícola. Durante esta época ciertas poblaciones humanas fueron principalmente cazadoras-recolectoras, cursaron periodos de festines y hambrunas que dependieron de distintos factores (la estación del año, las migraciones estacionales de los animales, así como la habilidad y la fortuna del cazador). La oscilación en la disponibilidad de alimento y las hambrunas son fuerzas selectivas relevantes de la evolución humana, que incrementaron la prevalencia de genes que promueven el ahorro de energía (Prentice 2005).

El genotipo ahorrador permitió a los organismos fijar grasa rápidamente en tiempos de exceso de alimentos. Este proceso selectivo pudo ocurrir con los periodos intermitentes de escasez absoluta de nutrientes que se aplica a cualquier especie y se caracteriza por varias fases que incluyen desnutrición, emaciación y muerte (Chacín et al. 2011); donde las adaptaciones del genotipo ahorrador fueron una ventaja de supervivencia para periodos de hambruna (Prentice 2005). Sin embargo, la agricultura marcó un cambio, que se observó con el crecimiento sustancial en las poblaciones humanas. En parte, esto se debió al incremento en la disponibilidad y la disminución en la diversidad de los alimentos (Prentice 2005). Aunado a otros factores, estos cambios modificaron el comportamiento y estilo de vida de estas poblaciones, permitiendo que el genotipo ahorrador se tornara adverso al

incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades del metabolismo energético (Aguilar-Salinas et al. 2009). Diversos estudios han sugerido que poblaciones mestizas y nativas de América presentan mayor prevalencia de DM2, obesidad y dislipidemia, y se estima que esto se debe en parte al componente genético amerindio presente en estas poblaciones (Aguilar-Salinas et al. 2009; Lorenzo et al. 2001).

Estudios previos han propuesto a la variante *R230C* del gen *ABCA1* como un alelo privado de poblaciones nativas y mestizas de América. Además, el alelo *230C* tiene un efecto funcional disminuyendo el eflujo de colesterol en aproximadamente el 30% (*in vitro*) y muestra evidencia de selección positiva reciente (Acuña-Alonzo et al. 2010). Esta variante genética tiene una frecuencia alélica de 0.109 en mestizos mexicanos, tan solo la mitad de la frecuencia encontrada en los grupos nativos de América (0.280 en Mayas, 0.214 en Purépechas, 0.203 en Yaquis, 0.179 en Teenek) (Acuña-Alonzo et al. 2010). En contraste, el mismo alelo ha sido encontrado en muy bajas frecuencias en poblaciones africanas, europeas y asiáticas. Esto sugiere que la selección positiva ocurrió en América. Se ha detectado a la variante genética *R230C* del gen *ABCA1* asociada a un efecto negativo sobre los niveles de colesterol-HCL (-4.2%) (Acuña-Alonzo et al. 2010). Los autores proponen que éste puede ser un hallazgo relevante, ya que podría ser resultado del efecto de la supervivencia. Esta variante puede haber aumentado su frecuencia alélica en estas poblaciones debido a que probablemente proporcionó alguna ventaja en el pasado.

La comprensión del impacto que tiene la selección natural sobre algunos genes, en particular en poblaciones humanas, puede proporcionar información sobre la etiología de la enfermedad humana (Acuña-Alonzo et al. 2010). En una consulta realizada en la base de datos del HGDP (Human Genome Diversity Project) "Selection Browser" (Pickrell et al. 2009), se indagó la presencia de evidencias de selección positiva reciente (15,000-20,00 años) en la variante genética rs2980869 cercana al gen *TRIB1*, variante que se encuentra en estrecho desequilibrio de ligamiento con rs17321515 (*TRIB1*) (variante genética asociada a rasgos metabólicos). Se encontró que estas dos variantes genéticas presentan evidencia de selección positiva reciente en algunas poblaciones europeas y americanas por el método de Homocigocidad de Haplotipos Extendidos (EHH) encontrado de la base de datos del "HGDP Selection Browser".

1.6. Gen *TRIB1*

La familia de las proteínas tribbles son reconocidas como moduladoras de distintas vías de señalización como la CEBP A/B, las JUN-K y la de las MAP cinasas, entre otras, procesos biológicos y enfermedades (Kiss-Toth 2011; Lohan y Keeshan 2013). En los últimos 15 años de investigación se han revelado otras funciones activas de estas proteínas. Se sabe, por ejemplo, que estas moléculas participan en procesos de regulación celular fundamentales, tales como la progresión del ciclo celular y proliferación, por ello se ha incrementado el reconocimiento potencial como blancos terapéuticos. Una gran cantidad de estudios se ha centrado en tribbles-1 (*TRIB1*) en el desarrollo y progresión de leucemia (Liang, Rishi, y Keeshan 2013).

Sin embargo, recientemente se han centrado en el rol de *TRIB1* en el metabolismo de las lipoproteínas humanas y la enfermedad cardiovascular (Global Lipids Genetics Consortium et al. 2013; Teslovich et al. 2010; Willer et al. 2009). En dichos estudios se han encontrado variantes genéticas en el gen *TRIB1* asociadas a distintos rasgos metabólicos que incrementan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, como: niveles de TG, lipoproteínas LDL, HDL, así como asociaciones a EAC (Tabla V).

Tabla V. SNP seleccionado para el estudio.

GEN	FUNCIÓN GEN/PROTEÍNA	VARIANTE	Frecuencia del alelo derivado en población mexicana	SELECCIÓN POSITIVA
<i>TRIB1</i>	Familia de genes <i>TRIB1-3</i> que codifican pseudocinasas. Participan en metabolismo energético. <i>TRIB1</i> se ha asociado a enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardiovascular (Hegedeus <i>et al.</i> , 2006; Yokoyama & Nakamura, 2011; Naiki <i>et al.</i> , 2007).	rs2980869	0.383	EHH >2 Población Asiática, Europea y Americana

1.6.1. Asociaciones genéticas del locus *TRIB1* con rasgos metabólicos

Las dislipidemias son factores de riesgo de la EAC, en particular los niveles altos de C-LDL y lipoproteínas que contienen apo-B, así como de triglicéridos en circulación (Glass y Witztum 2001). A pesar de la existencia de tratamientos que disminuyen los niveles de colesterol como las estatinas, se mantiene el interés en desarrollar terapias novedosas que podrían tratar y/o prevenir de una mejor forma la dislipidemia y eventos cardiovasculares en humanos. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) son un enfoque que asocia variaciones genéticas específicas con ciertas enfermedades, se han utilizado para identificar

novedosas vías biológicas involucradas en la regulación de lípidos plasmáticos, estas podrían servir como objetivos terapéuticos. Mediante estudios de GWAS se han identificado *loci* asociados con niveles de lípidos plasmáticos, enfermedad arterial coronaria y otros fenotipos relacionados (Smith, Humphries, y Talmud 2015). El SNP rs17321515 (en casi perfecto LD con rs2980869) cercano al gen *TRIB1* ha sido robustamente asociado a triglicéridos en plasma, lipoproteínas de baja (LDL) y alta densidad (HDL) (Asselbergs et al. 2012; Schunkert et al. 2011; Waterworth et al. 2010; Willer et al. 2008). Otros estudios como el “Global Lipids Genetics Consortium” (GLGC) (GLGC 2010), en el que se publicó un estudio de GWAS para distintos rasgos de lípidos plasmáticos y EAC en una población de >100,000 individuos, encontraron 95 *loci* independientes asociados con al menos uno de los principales rasgos lipídicos, más de dos tercios están asociados con LDL y/o TG. El número de *loci* novedosos asociados a lípidos plasmáticos incrementó a 59 y de estas novedosas asociaciones, solo el *locus* de *TRIB1* se asoció con cinco de los rasgos examinados: colesterol total (TC), colesterol LDL, HDL, TG y enfermedad cardiovascular (Teslovich et al. 2010). Incluso, el GWAS del estudio GLGC identificó 157 *loci* asociados con lípidos plasmáticos en humanos y el gen *TRIB1* se mantiene como uno de los cuatro *loci* asociados a todos los rasgos lipídicos analizados (Global Lipids Genetics Consortium et al. 2013).

El gen *TRIB1* también ha mostrado asociación a niveles circulantes de ALT en humanos (Chambers et al. 2011). Los niveles elevados de ALT pueden sugerir

daño hepatocelular (Pratt y Kaplan 2000). Esto incluso podría utilizarse como un marcador de hígado graso (Nugent y Younossi 2007). En un GWAS previo se encontró asociación de SNPs en la región de *TRIB1* con esteatosis hepática. Aun cuando se identificó daño hepático, los resultados no alcanzan significancia estadística después de corregir por múltiples análisis (Nugent y Younossi 2007). Recientemente, un estudio identificó asociaciones significativas de tres SNPs con HGNA en ~5,000 mujeres japonesas (Ishizuka et al. 2014). Sin embargo, hay estudios que encontraron asociación de otros genes, pero no de *TRIB1* con HGNA diagnosticado mediante tomografía computarizada. Se cree que estas incongruencias en los resultados pueden deberse a los métodos utilizados que son no invasivos, o debido a diferencias en los tamaños de la muestra. Los estudios de GWAS con mayor poder estadístico apoyan la asociación de *TRIB1* con HGNA en humanos (Bauer, Yenilmez, y Rader 2015).

1.6.2. Validación *in vivo* de Tribbles-1 como un regulador del metabolismo de lípidos plasmáticos

La proteína Tribbles-1 es codificada por el gen *TRIB1* y se han utilizado modelos *knockout* (*TRIB1*^{-/-}) y sobreexpresión del gen tejido-específico en hígado de murinos para estudiar la función de esta proteína. Estas técnicas aportan evidencia de un rol de la proteína Tribbles-1 en la homeostasis de los lípidos y en la regulación de la glucosa (Burkhardt et al. 2010; Ishizuka et al. 2014). Si bien las proteínas TRIB tienen características de Ser/Thr cinasa, no parecen tener tales funciones debido a la sustitución de residuos clave. La familia de las proteínas tribbles incluye dos

miembros adicionales TRIB2 y TRIB3 (Hegedus, Czibula, y Kiss-Toth 2007). Las tres proteínas interactúan con MEK1 y la ubiquitina ligasa COP1 (Proteína constitutiva morfogenética 1) vía un carbono terminal conservado, promueven la ubiquitinación y degradación de blancos afines, incluidos C/EBP α (CEBPBA) (Dedhia et al. 2010; Kiss-Toth 2011).

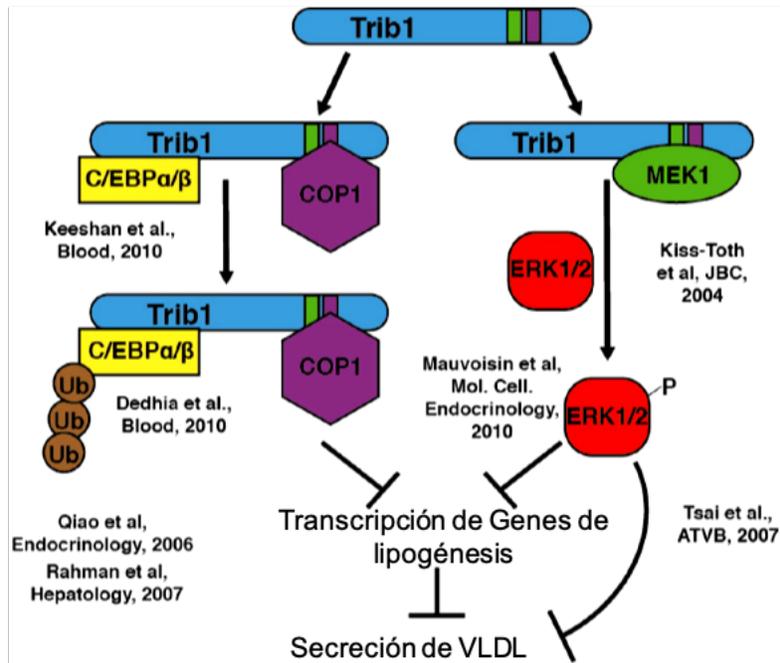


Figura 4. Esquema sobre los mecanismos propuestos de TRIB1 en la regulación de lípidos plasmáticos en humanos (Dedhia et al., 2010; Kiss-Toth, 2011).

El gen *TRIB1* codifica para la proteína Tribbles (TRIB1) que es una pseudo-cinasa. Este locus se ha asociado con rasgos lipídicos como TG en plasma, LDL, HDL, enfermedad cardiovascular y otros fenotipos relacionados (Smith, Humphries, y Talmud 2015).

La proteína tribbles 1 tiene dos funciones bien definidas en regulación. En primer lugar, la ubiquitinación y la tasa de cambio en la transcripción del factor CCAAT/proteína de unión a potenciador (*enhancer*) alfa (*C/EBP α*), promoviendo su degradación. En segundo lugar, la fosforilación y activación de tirosina treonina cinasa (ERK1/2) vía la fosforilación de la señal extracelular map-cinasa cinasa 1 (MEK1) (Figura 4). Ambas vías tienen el potencial de modular los lípidos plasmáticos en el ser humano. Sin embargo, ninguna de estas vías ha sido analizada en tejido hepático con la modulación del transcrito o la proteína TRIB1.

1.6.3. SNP rs2980869 cercano al gen *TRIB1*

La variante genética rs2980869 localizada en una región adyacente a *TRIB1* (Tabla V) tiene un papel importante en el metabolismo energético, particularmente en el metabolismo de lípidos. El alelo menor de este SNP (alelo “T”) tiene una frecuencia alélica de 0.383 en población mexicana (Ensembl 2020). El SNP rs2980869 se encuentra en estrecho desequilibrio de ligamiento con la variante rs17321515 en población mexicana ($r=0.976$) (International HapMap Consortium 2003), cual se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular (Douvris et al. 2014). Considerando el estrecho desequilibrio de ligamiento encontrado en ambos SNPs, al analizar el SNP rs2980869 se puede tomar como referencia para inferir con un 97% de certeza las frecuencias alélicas y los genotipos del SNP rs17321515 en la población del estudio “Genómica de la Enfermedad Aterosclerosa” (GEA). Además, el SNPrs2980869 cercano al gen *TRIB1* presenta huellas de selección positiva de acuerdo con el análisis de homocigidad de haplotipos extendidos encontrados en la base de datos del “HGDP Selection Browser”. Los datos de EHH sugieren que la variante

genética rs2980869 (*TRIB1*) pudo estar sujeta a selección positiva reciente en poblaciones africanas, europeas y americanas (<http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/gbrowse/HGDP>) (Voight et al. 2006) como se muestra en la Tabla V y las figuras 5 y 6.

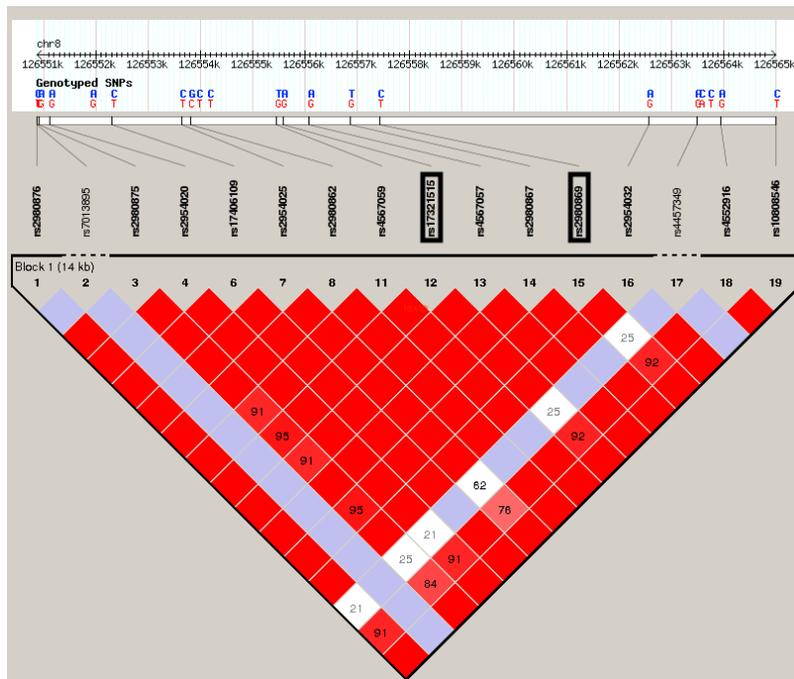


Figura 5. Gráfica del desequilibrio de ligamiento presente en el gen *TRIB1*, se muestra un bloque de 14 kb, en donde puede observarse el estrecho desequilibrio de ligamiento entre el SNP rs17321515 y el SNP rs2980869 ($r^2= 0.97$).

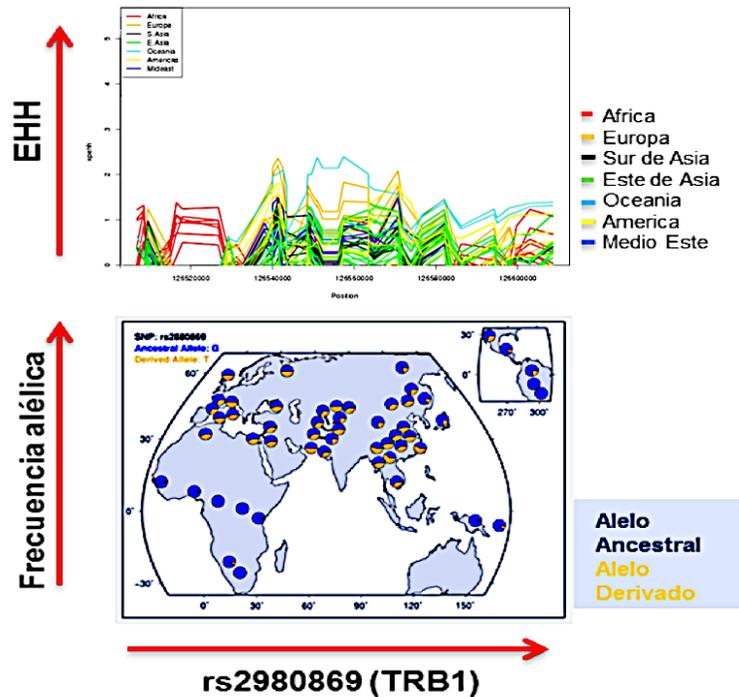


Figura 6. Arriba se muestran los gráficos de Homocigocidad de Haplotipos Extendidos (EHH, Por sus siglas en inglés) en las distintas poblaciones del mundo para el rs2980869 de *TRIB1*. Abajo se muestran las frecuencias alélicas de los SNPs y su distribución en el mundo.

1.7. Homocigocidad de Haplotipos Extendidos (EHH, por sus siglas en inglés)

El EHH es un método que identifica haplotipos con una extensión mayor y es una estrategia confiable utilizada para identificar regiones del genoma bajo presión selectiva reciente (<30,000 años). Esta estrategia fue desarrollada por Sabeti y colaboradores en el 2006, para su aplicación en estudios de genética humana (Sabeti et al. 2006). Bajo un modelo de evolución neutral, el supuesto considera que los cambios en las frecuencias alélicas se deben solo a la deriva génica. En este escenario, una variante genética nueva requerirá mayor cantidad de generaciones para alcanzar una alta frecuencia en la población y el desequilibrio de ligamiento (LD) circundante decaerá debido a eventos de recombinación. Por el contrario, en

el caso de una selección positiva, un aumento rápido de la frecuencia de una mutación beneficiosa en relativamente pocas generaciones preservará la estructura original del haplotipo (núcleo del haplotipo), considerando que el número de eventos de recombinación estaría limitado. Por lo tanto, con base en el EHH, una huella de selección positiva se define como una región de menor frecuencia en la población que es caracterizada por un fuerte DL y de mayor longitud comparado con el alelo ancestral (Bomba et al. 2015).

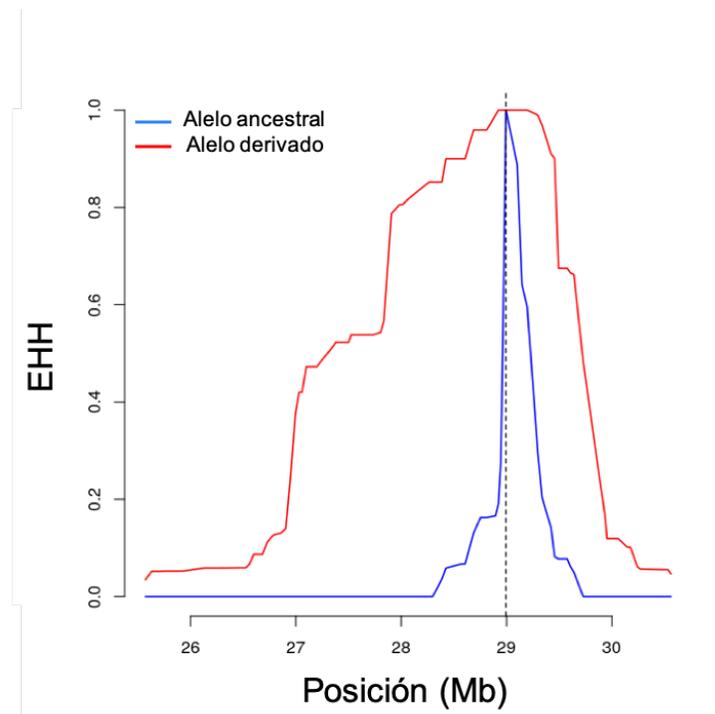


Figura 7. La Homocigidad de Haplotipos Extendidos (EHH por sus siglas en inglés): se denomina EHH a la distancia x de la región central, es la probabilidad de que dos cromosomas elegidos al azar porten un haplotipo central en el cual ambos sean homocigotos en todos los SNP para el intervalo completo desde la región central a la distancia x (<https://jinseob2kim.github.io/PopGene.html>, 2017).

2. JUSTIFICACIÓN

La alta incidencia de enfermedades metabólicas es el resultado de procesos complejos debido a la interacción entre factores genéticos y ambientales. Por ello, es importante identificar las variantes genéticas que se asocian con el riesgo de padecer enfermedades metabólicas, con el fin de proporcionar información base que pudiera llevar al desarrollo de investigación dirigida e incrementar la especificidad y la eficacia de los tratamientos enfocados a prevenir y atender dichas enfermedades en estas poblaciones.

La identificación de variantes genéticas con evidencia de selección positiva es una estrategia para identificar los SNPs que pudieran conferir riesgo de padecer enfermedades metabólicas (Hancock et al. 2008). En estudios previos, se identificó el alelo *R230C* del gen *ABCA1* asociado con los niveles de C-HDL en suero y otros rasgos del síndrome metabólico. Mediante estudios de homocigidad de haplotipos extendidos y la integral del puntaje del haplotipo (EHH e iHS por sus siglas en inglés respectivamente) se encontró que este alelo tiene huellas de selección positiva y se ha sugerido que este alelo podría ser un “genotipo ahorrador”. Mediante este abordaje, el presente estudio seleccionó la variante genética rs2980869 (cercana al gen *TRIB1*), para evaluar su participación en el desarrollo de las enfermedades metabólicas que tienen una alta prevalencia en población mestiza mexicana.

3. Hipótesis

La variante genética rs2980869 cercana al gen *TRIB1*, que presenta evidencia de selección positiva reciente, se asocia con el riesgo de presentar enfermedades metabólicas como obesidad, DMT2, dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis subclínica y EAC en la población mexicana.

4. Objetivo General

Determinar asociación de la variante genética rs2980869 que muestra evidencia de selección positiva reciente con la presencia de enfermedades metabólicas como la obesidad, DMT2, dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis subclínica y EAC, en población mexicana.

4.1. Objetivos Particulares

- a. Determinar asociación del SNP rs2980869 con la presencia de obesidad, DMT2, dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis subclínica y EAC.
- b. Determinar la asociación del SNP rs2980869 con rasgos antropométricos y metabólicos que aumentan el riesgo de padecer enfermedades metabólicas en el grupo control.

5. Metodología

5.1. Diseño del estudio

Este estudio está anidado dentro del estudio GEA (Genética de la Enfermedad Aterosclerosa), diseñado con el fin de identificar variantes genéticas que confieren susceptibilidad a la enfermedad arterial coronaria y sus principales factores de riesgo en la población mexicana (Villarreal-Molina et al. 2012). Se diseñó como un estudio observacional, transversal, con una muy fina caracterización fenotípica, incluyendo un total de 1200 casos de EAC y 1600 controles sin EAC y sin antecedentes familiares de EAC prematura.

El reclutamiento del grupo control permite hacer estudios poblacionales de asociaciones genéticas para factores de riesgo cardiovascular. Puesto que se midió el índice de calcio coronario en todos los controles, se pudo hacer un subgrupo de estudio llamado aterosclerosis subclínica (AS) que incluye pacientes que, sin tener manifestaciones clínicas de aterosclerosis, presentan calcio positivo en sus arterias coronarias, indicador bien establecido de aterosclerosis. Para el presente estudio se incluyeron 888 casos de EAC y 1180 controles. De estos controles, 317 tenían calcio coronario positivo y por lo tanto se denominaron como individuos con AS.

5.1.1. Población de estudio

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y el estudio GEA fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICh) y el Comité de Ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) (Villarreal-Molina et al., 2012).

Todos los participantes del estudio GEA son individuos no relacionados que se identifican a sí mismos como mestizos mexicanos de tres generaciones. La EAC prematura fue definida por historia de infarto de miocardio, angioplastia, cirugía de revascularización o estenosis coronaria >50% en angiografía, diagnosticados antes de los 55 años en hombres y antes de los 65 años en mujeres. Todos los casos fueron reclutados del Departamento de Hemodinamia de la clínica de paciente externo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH) de la Ciudad de México. Los pacientes con evento cardiovascular agudo previo tres meses antes fueron excluidos del estudio. Los controles fueron individuos asintomáticos aparentemente sanos, sin historia familiar de EAC prematura, reclutados de individuos donadores del banco de sangre y mediante invitación por folletos informativos. Se consideraron como criterios de exclusión en controles a individuos con falla cardíaca congestiva y enfermedades sistémicas como trastornos tiroideos, hepáticos, renales u oncológicos. A todos los participantes se les realizaron cuestionarios estandarizados y validados para obtener información sobre su historia familiar y médica, consumo de alcohol, tabaco, hábitos de dieta y actividad física.

5.1.2. Parámetros antropométricos

Las mediciones fueron realizadas por personal de enfermería del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, e incluyen la circunferencia de cintura y el IMC, calculado como el peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros al cuadrado (kg/m^2). La tensión arterial se midió en posición sedente, después de por lo menos cinco minutos de reposo, utilizando un esfigmomanómetro digital Welch

Allyn, series 52000 (Skaneateles Falls, N.Y, E.U.A.), y el promedio de las dos últimas de tres mediciones consecutivas se utilizaron en el análisis. La obesidad fue definida como IMC ≥ 30 kg/m² utilizando los criterios diagnósticos del “Centres of Disease Control and Prevention” (CDC) (Jack, Boseman, y Vinicor 2004). La obesidad central se definió como el perímetro de cintura ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, la hipoalfalipoproteinemia se definió como C-HDL ≥ 40 H, ≥ 50 M, la hipertrigliceridemia se definió como TG ≥ 150 , la hipercolesterolemia se definió como colesterol total ≥ 200 mg/dL. La HAS fue definida como la presión sistólica ≥ 140 mmHg y/o la presión diastólica ≥ 90 mmHg o el uso de terapia oral hipertensiva. La DMT2 (definida como ≥ 126 mg/dL de glucosa en sangre) fue diagnosticada de acuerdo a los criterios de la OMS (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2003).

5.1.3. Parámetros bioquímicos

Las muestras de sangre fueron obtenidas después de 12 horas de ayuno y las mediciones fueron hechas usando procedimientos estandarizados en el Laboratorio de Endocrinología del INCICH, certificado para la estandarización de los análisis por el Centro de Control de Enfermedades en Atlanta (EVA). Los niveles de glucosa en plasma, colesterol total (CT), triglicéridos (TG) se realizaron en un auto-analizador Hitachi 902 (Boheringer Mannheim), utilizando kits enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania y Wako Chemicals, E.U.A). El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se determinó mediante un método enzimático homogéneo (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania) (Sugiuchi et al. 1995). Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-

LDL) se estimaron usando la fórmula de Friedewald's modificada de DeLong [$LDLc = CT - (HDLc + TG/5)$] (DeLong et al. 1986). Las concentraciones de insulina en suero se determinaron por radioinmunoanálisis (Milipore, RIA Kit, USA) y el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) fue calculado a partir de mediciones de glucosa e insulina en ayuno (Matthews et al. 1985).

5.1.4. Tomografía computarizada de tórax y abdomen

La tomografía computarizada de pecho y abdomen fue hecha usando un multidetector helicoidal computarizado de 64 canales (Somatom Sensation, Siemens) e interpretado por radiólogos experimentados. A partir de la tomografía se analizaron y cuantificaron los siguientes parámetros: 1) el puntaje de calcificación de las arterias coronarias (CAC) usando el método de Agatston; 2) las áreas de tejido adiposo abdominal subcutáneo (SAT) y visceral (VAT), con el objetivo de calcular la relación de tejido adiposo visceral/subcutáneo (relación VAT/SAT) (Kvist et al. 1988); y 3) el índice de atenuación hepática/bazo (LSAR por sus siglas en inglés) como lo describe Longo y colaboradores mediante tomografía computarizada (Longo et al. 1993). La aterosclerosis subclínica fue definida por la presencia de calcio coronario ($iCAC > 0$) y la esteatosis hepática fue definida como $LSAR \leq 1.0$ (McKimmie et al. 2008).

5.2. Selección de la variante genética rs2980869

La estrategia para seleccionar la variante genética a evaluar consistió en seleccionar un SNP que cumplieran con al menos tres de las siguientes

características: 1) variante genética asociada previamente (i.e., en otras poblaciones) con alguna de las enfermedades de riesgo cardiometabólico; 2) localizado en un gen que presentara evidencia de selección positiva reciente por los siguientes métodos: Homocigocidad de Haplotipos extendidos y/o el puntaje de la integral del haplotipo (EHH, iHS por sus siglas en inglés correspondientemente) utilizando las bases de datos reportadas en el Haploter (Pickrell et al. 2009) y/o la HGDP selection browser [(herramienta usada para explorar marcas genéticas de selección natural en el genoma humano) (<http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/gbrowse/HGDP/>) (Voight et al. 2006)]; 3) frecuencia mayor al 5% reportado en las bases de datos del proyecto HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) (International HapMap Consortium 2003) y dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) en la población mexicana; 4) evidencia funcional estudiada.

5.3. Análisis genético

Se extrajo DNA genómico a partir de células blancas usando el total de la sangre con un “kit” comercial de desalinización (QIAmp DNA Blood Midi kit, QIAGEN). Los SNPs seleccionados se determinaron por ensayos de PCR tiempo real con sondas Taqman (Applied biosystems) y ensayo de discriminación alélica, utilizando un sistema Light Cycler 480 II (Roche). La genotipificación de las muestras superó el 95% y no se observaron genotipos discordantes en 279 muestras duplicadas. Las muestras previamente genotipificadas por secuenciación directa se usaron como controles positivos.

5.4. Análisis estadístico

Para descripción de los parámetros cualitativos se utilizaron medidas de tendencia central. La prueba *T* de Student o ANOVA se usaron para comparar las medias entre los diferentes grupos de estudio. Los rasgos lipídicos, la relación HOMA-IR y la relación del VAT/ SAT se transformaron logarítmicamente debido a que no presentan una distribución normal. Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg utilizando la prueba de chi cuadrada. Se usaron las pruebas de regresión logística para determinar las asociaciones entre la variante genética rs2980869 y las variables metabólicas, para variables cuantitativas y categóricas, ajustando por IMC, edad y género, utilizando los modelos dominante, recesivo y aditivo. Todos los cálculos fueron hechos con el programa de análisis estadístico SPSS v25.0 (SPSS Chicago II). El poder estadístico para calcular asociaciones con los principales parámetros metabólicos y la EAC de la muestra fue mayor a 0.80 estimado con el “Software Genetic Power Calculator” (Purcell et al. 2007).

Para analizar el efecto de la variante genética sobre el riesgo de padecer EAC se hicieron comparaciones entre 3 diferentes grupos: EAC, AS (individuos reclutados como controles que presentaron calcio coronario >0), y controles (individuos reclutados como controles calcio coronario =0). Para la búsqueda de asociaciones con factores de riesgo cardiovascular, se analizó en la población reclutada como control incluyendo individuos con y sin AS. No se analizaron estos parámetros en los grupos de EAC y AS puesto que estos grupos concentran los factores de riesgo que se busca analizar y pueden sesgar el análisis de asociaciones genéticas.

6. Resultados

6.1. Población de estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA)

Entre la población control reclutada (n=1093), 405 (37.05%) presentaron calcio coronario positivo, y formaron el grupo de aterosclerosis subclínica. Las características antropométricas y bioquímicas en los 3 diferentes grupos (EAC, AS y controles) se comparan en las Tablas VI y VII.

Dentro de los parámetros antropométricos, se observó los grupos Control y EAC prematura tienen una edad promedio menor a 55 años, mientras que el grupo de AS presenta un promedio de edad mayor (58 años). Los casos AS y EAC presentan un mayor porcentaje de individuos del género masculino. Observando las diferencias en el porcentaje de individuos con obesidad, el porcentaje es significativamente mayor en los AS y EAC comparados con los controles. En la relación de grasa VAT/SAT se observó que existe una mayor proporción de grasa visceral en los casos (AS y EAC). La presión arterial sistólica y diastólica se presentaron aumentadas en AS con respecto al grupo control; sin embargo, en el grupo de EAC se observaron una disminución que se debe probablemente a que una alta proporción de ellos está bajo tratamiento anti-hipertensivo (Tabla VI).

Tabla II. Comparación de parámetros antropométricos entre los grupos control, AS y EAC prematura.

	Controles	AS	EAC Prematura	Valor de P
	CAC = 0 (n= 888)	CAC > 0 (n= 317)	(n= 863)	
Edad (años)	51.27±8.94	58.81±8.26	53.80±7.77	<0.0001
Género (% hombres)	40.9	74.1	80.5	<0.0001
IMC (kg/m ²)	28.33±4.35	28.9±4.37	28.88±4.25	0.09
Obesidad (%)	30.4	34.2	36.1	0.01
Sobrepeso (%)	47.1	48.7	46.7	0.01
Relación de grasa visceral/subcutánea	0.54±0.28	0.70±0.28	0.73±0.33	<0.0001
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	70.99±8.88	75.67±10.12	72.78±9.99	<0.0001
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	114.42±15.88	125.10±19.26	119.02±18.60	<0.0001

Los datos son expresados como la media ± la desviación estándar (DS). Los valores de la proporción de grasa subcutánea/visceral, se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de *P* fueron estimados usando la prueba de ANOVA para variables continuas y la chi-cuadrada de Pearson para analizar las variables categóricas. Abreviaturas: AS= aterosclerosis subclínica, EAC= enfermedad arterial coronaria, IMC= índice de masa corporal.

Por otra parte, en los parámetros bioquímicos se observaron niveles más altos de CT y C-LDL en el grupo AS con respecto al grupo control, mientras que en EAC fueron considerablemente menores probablemente debido a que más del 80% de los individuos del grupo control se encontraban bajo tratamiento con estatinas (Tabla VII). Sin embargo, los niveles de C-HDL se observa una disminución progresiva, siendo EAC el grupo con los niveles más bajos. Respecto a los triglicéridos, se observan niveles más altos en los casos (AS y EAC). Los niveles de glucosa en sangre y el índice de HOMA-IR se observan más altos en los casos, y la frecuencia de individuos con SM y DMT2 incrementó significativamente con la progresión de la enfermedad (Control, AS y EAC). Por otro lado, las diferencias

entre el porcentaje de individuos que presenta esteatosis hepática entre los grupos de estudio no fueron significativas. Las enzimas hepáticas mantienen niveles similares en los tres grupos a excepción de GGT que aumenta en AS y aún más en la EAC (Tabla VII).

Tabla IIIII. Comparación de parámetros bioquímicos en individuos con enfermedad arterial coronaria prematura, aterosclerosis subclínica y controles.

	Controles	AS	EAC	P
	CAC = 0	CAC > 0		
	(n= 888)	(n= 317)	(n= 863)	
Colesterol total (mg/dL)	191.62±36.71	197.34±40.01	168.15±47.90	<0.0001
CT ≥200 (%)	37.3	48.6	21.9	<0.0001
HDL-C (mg/dL)	46.61±13.80	44.31±11.80	40.23±10.59	<0.0001
Hipoalfalipoproteinemia (%)	52.3	46.3	55.4	0.007
LDL-C (mg/dL)	116.56±31.37	122.98±32.85	97.14±39.37	<0.0001
Triglicéridos (mg/dL)	173.34±130.87	184.78±176.46	191.65±121.17	<0.0001
Hipertrigliceridemia (%)	47.6	53.3	57.5	<0.0001
Diabetes Mellitus tipo 2 (%)	10.3	22.2	35.3	<0.0001
Glucosa (mg/dL)	96.62±30.79	106.80±39.97	112.38±44.10	<0.0001
HOMA-IR	4.87±7.55	5.39±3.61	6.65±5.74	<0.0001
Hígado Graso No Alcohólico (%)	32.5	38.4	34.3	NS
Alanina Transaminasa (IU/L)	29.43±19.30	27.74±17.04	29.56±17.96	NS
Aspartato Transaminasa (IU/L)	27.40±11.57	27.95±12.48	27.97±10.90	NS
Fosfatasa Alcalina (IU/L)	83.90±24.52	81.10±29.78	80.80±26.05	0.015
Gamma-glutamil transpeptidasa (IU/L)	37.18±38.63	38.93±32.47	44.35±42.38	<0.0001
SM	41.5	55.8	58.5	<0.0001

Los datos son expresados como la media ± la DS. Algunos de los valores como triglicéridos, HOMA-IR, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de P fueron estimados usando la prueba de ANOVA para variables continuas y la chi-cuadrada de Pearson para analizar las variables categóricas. Abreviaturas: EAC= enfermedad arterial coronaria, AS= aterosclerosis subclínica.

6.1.1. Parámetros antropométricos y bioquímicos por género

En la Tabla VIII se muestran las comparaciones de los parámetros antropométricos y bioquímicos divididos por género. El análisis realizado en el grupo reclutado como control (Controles + AS) reveló diferencias significativas entre hombres y mujeres. Una de las principales diferencias es la distribución de grasas. Las mujeres presentaron una mayor proporción de grasa subcutánea, a diferencia de los hombres que presentaron una mayor proporción de grasa visceral. Los promedios de PAS, PAD se encontraron más altos en hombres, aunque las diferencias más grandes se encuentran en los niveles séricos de C-HDL (más bajos en hombres) y TG (niveles más altos en los hombres). Por el contrario, el promedio del CT sérico se encontraron valores más altos en mujeres. Con relación al metabolismo hepático, los hombres presentaron niveles séricos mayores de ALT, AST y GGT a excepción de la ALP que tiene valores más altos en el género femenino. También se observó una diferencia significativa en cuanto a la ocurrencia de HGNA, con un porcentaje mayor en hombres. Con respecto a los promedios de glucosa fueron más elevados en hombres, junto con un promedio más alto de HOMA-IR y DMT2.

Tabla VIII. Parámetros antropométricos y bioquímicos de la población del estudio GEA dividida por género.

	Controles+AS			EAC		
	Mujeres n= 539	Hombres n= 558	P	Mujeres n= 227	Hombres n= 895	P
Edad (años)	53.42±8.90	53.08±9.79	0.374	57.81±7.58	52.79±7.45	<0.001
IMC (kg/m ²)	28.68±4.81	28.33±3.86	0.122	28.64±5.26	28.94±3.96	0.353
Obesidad (%)	34.5	29.5	0.004	37.0	36.1	0.159
VATSATR	0.43±0.17	0.75±0.3	<.0001	0.52±0.22	0.78±0.33	0.151
PAS (mmHg)	113.82±17.69	120.71±16.57	<.0001	125.0044±23.23	117.3294±16.87	<.0001
PAD (mmHg)	69.75±8.6	74.75±9.61	<.0001	71.54±10.46	72.983±9.87	<.0001
Colesterol total (mg/dL)	195.44±37.42	190.8±37.83	0.016	177.91±56.65	165.44±44.83	0.053
Hipercolesterolemia (%)	41.1	38.9	0.198	27.8	20.2	0.010
C-HDL (mg/dL)	50.54±14.06	41.41±10.79	<.0001	46.724±12.40	38.656±9.40	<.0001
hipo alfa lipoproteinemia (%)	51.6	50.1	0.286	31.7	61.2	<.0001
C-LDL (mg/dL)	118.31±31.93	118.21±31.87	0.952	100.56±42.62	96.18±38.33	0.136
TG (mg/dL)	157.76±83.52	195.2±184.9	<.0001	180.05±104.13	193.30±123.75	0.138
Hipertrigliceridemia (%)	43.2	55.5	<.0001	56.4	57.4	0.417
Glucosa (mg/dL)	97.49±33.34	101.16±34.08	0.033	123.91±57.91	109.21±39.45	<.0001
HOMA	4.8±3.26	5.24±9.15	0.243	7.8345±6.64	6.3519±5.43	0.002
DMT2 (%)	12.3	14.1	0.161	50.2	30.9	<.0001
TGP IU/L	26.41±18.72	31.61±18.42	<.0001	22.8097±12.61	31.2023±18.65	<.0001
TGO IU/L	26.74±12.4	28.38±11.16	0.007	26.2247±9.78	28.407±11.13	0.007
ALP IU/L	86.34±28.31	79.93±23.1	<.0001	92.6541±31.21	77.9422±23.59	<.0001
GGT IU/L	30.88±34.23	44.55±38.62	<.0001	37.735±41.77	46.186±42.75	0.008
HGNA (%)	30.8	37.1	0.005	22.5	31.0	0.009
SM (%)	46.7	53.3	0.002	64.3	54.8	0.006

Los datos son expresados como la media ± la DS. Los valores de TG se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de P fueron estimados usando la prueba de t student para variables continuas y la chi-cuadrada de Pearson para analizar las variables categóricas. Abreviaturas: IMC= índice de masa corporal, VAT/SAT= Relación grasa visceral/subcutánea, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, CT= colesterol total, C-HDL= colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL= colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. TG= triglicéridos, HOMA-IR= evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina. DT2M= diabetes mellitus tipo 2, ALT= alanina amino transpeptidasa, AST= aspartato transaminasa, ALP= fosfatasa alcalina, GGT= gamma-glutamil transferasa, HGNA= hígado graso no alcohólico, SM= síndrome metabólico.

6.2. Asociación con EAC prematura y con Aterosclerosis Subclínica (AS)

El SNP rs2980869 no se asoció con AS y EAC prematura de manera significativa en población la general, al ajustar por distintas variables como edad, género e IMC (Tabla IX).

Tabla IX. Asociación de la variante rs2980869 con Enfermedad Arterial Coronaria y Aterosclerosis Subclínica.

a)

	CC	CT	TT	FAM
CONTROL (n=863)	0.393	0.465	0.142	0.374
AS (n=317)	0.366	0.473	0.161	0.398
EAC (n=888)	0.419	0.447	0.134	0.358

b)

Modelo	Control-AS vs EAC	Control vs EAC	Control vs AS
Dominante	RM 0.875	RM 0.865	RM 1.069
	IC (0.785 - 1.456)	IC (0.698 - 1.073)	IC (0.785 - 1.456)
	P= 0.163	P= 0.187	P= 0.670
Recesivo	RM 0.977	RM 1.049	RM 1.255
	IC (0.748 - 1.275)	IC (0.770 - 1.428)	IC (0.826 - 1.908)
	P= 0.863	P= 0.762	P= 0.287
Aditivo	RM 1.077	RM 1.064	RM 0.910
	IC (0.942 - 1.232)	IC (0.912 - 1.242)	IC (0.732 - 1.132)
	P= 0.279	P= 0.427	P= 0.397

a) Se muestran los datos en proporciones. CC, CT, TT= frecuencias de genotipos; FAM= frecuencia del alelo menor. b) RM= razón de momios; IC= intervalo de confianza. El valor de *P* que compara los grupos se obtuvo mediante modelos lineales generalizados ajustado por IMC, edad y género. Abreviaturas: AS= aterosclerosis subclínica, EAC= enfermedad arterial coronaria.

Se evaluó el efecto del alelo T en la población de estudio dividida por género. En el caso de las mujeres, no se encontró asociación a enfermedades como AS y EAC, esto debido a que las frecuencias del alelo de riesgo son muy similares entre los grupos control, AS y EAC (Tabla X).

Tabla X. Asociación de la variante rs2980869 con Enfermedad Arterial Coronaria y Aterosclerosis Subclínica en mujeres del estudio GEA.

a)

	CC	CT	TT	FAM
CONTROL (n=506)	0.425	0.429	0.146	0.366
AS (n=84)	0.310	0.512	0.179	0.380
EAC (n=175)	0.383	0.474	0.143	0.375

b)

Modelo	Control-AS vs EAC	Control vs EAC	Control vs AS
Dominante	RM 1.045	RM 1.32	RM 1.506
	IC (0.733 - 1.490)	IC (0.784 - 1.635)	IC (0.886 - 2.560)
	P= 0.807	P= 0.508	P= 0.131
Recesivo	RM 0.922	RM 0.938	RM 1.113
	IC (0.564 - 1.506)	IC (0.562 - 1.564)	IC (0.571 - 2.169)
	P= 0.746	P= 0.806	P= 0.753
Aditivo	RM 0.999	RM 0.956	MR 0.805
	IC (0.780 - 1.281)	IC (0.740 - 1.236)	IC (0.566 - 1.144)
	P= 0.996	P= 0.733	P= 0.226

a) Se muestran los datos en proporciones. (CC, CT, TT) = Frecuencias de genotipos; FAM= Frecuencia del alelo menor. b) RM= Razón de Momios; IC= Intervalo de confianza. El valor de *P* que compara los grupos se obtuvo mediante modelos lineales generalizados ajustado por IMC y edad. Abreviaturas: AS= Aterosclerosis Subclínica, EAC= Enfermedad Arterial Coronaria.

Al dividir por género se detectó en hombres, se encontró una asociación significativa de rs2980869 con EAC por el modelo dominante. La asociación se observó al comparar a EAC contra el grupo Control ($P_{DOM} = 0.027$) (Tabla XI), lo que sugiere que este alelo podría ser un alelo protector de EAC en el género masculino.

Tabla XI. Asociación de la variante rs2980869 con Enfermedad Arterial Coronaria y Aterosclerosis Subclínica en hombres del estudio GEA.

a)

	CC	CT	TT	FAM
CONTROL (n=357)	0.371	0.500	0.129	0.379
AS (n=233)	0.378	0.459	0.162	0.392
EAC (n=711)	0.428	0.441	0.131	0.352

b)

MODELO	Control-AS vs EAC	Control vs EAC	Control vs AS
Dominante	RM 0.809	RM 0.736	RM 0.887
	IC (0.646 - 1.013)	IC (0.562 - 0.965)	IC (0.603 - 1.305)
	P= 0.064	P= 0.027*	P= 0.543
Recesivo	RM 1.006	RM 1.117	RM 1.358
	IC (0.730 - 1.387)	IC (0.752 - 1.660)	IC (0.788 - 2.343)
	P= 0.969	P= 0.583	P= 0.271
Aditivo	RM 1.113	RM 1.140	RM 0.983
	IC (0.948 - 1.308)	IC (0.941 - 1.383)	IC (0.744 - 1.299)
	P= 0.190	P= 0.181	P= 0.905

a) Se muestran los datos en proporciones. CC, CT, TT= frecuencia de genotipo; FAM= frecuencia del alelo menor. b) RM= razón de momios; IC= intervalo de confianza. El valor de *P* que compara los grupos se obtuvo mediante modelos lineales generalizados ajustado por IMC y edad. Abreviaturas: AS= aterosclerosis subclínica, EAC= enfermedad arterial coronaria.

6.3. Asociación con parámetros antropométricos

La variante genética rs2980869 no se asoció con parámetros antropométricos en el análisis de individuos reclutados como controles independientemente de CAC (Tabla XII). De forma interesante, cabe mencionar que no se encontraron diferencias de acuerdo a los genotipos en el IMC, la distribución de las grasas (la relación grasa visceral/subcutánea), así como la presión arterial sistólica y diastólica; mientras que, aun cuando no es significativa, la única variable que muestra una ligera diferencia es la de obesidad central (según perímetro de cintura) que fue más baja en individuos con el alelo T; sin embargo, las diferencias no son significativas.

Tabla IVII. Asociación de rs2980869 con medidas antropométricas de individuos reclutados como controles (incluyendo individuos con CAC).

a)	CC n= (463)	CT n= (549)	TT n= (168)	β	IC	Valor de P
IMC (kg/m ²)	28.8±4.67	28.4±4.23	28.3±4.24	Dom 0.429	(-0.080 - 0.937)	0.098
				Rec 0.356	(-0.354 - 1.065)	0.326
				Add -0.308	(-0.669 - 0.052)	0.094
Circunferencia de Cintura (cm)	95.2±11.69	95±11.49	94.8±11.76	Dom -0.228	(-0.840 - 0.383)	0.464
				Rec -0.434	(-1.285 - 0.418)	0.318
				Add 0.222	(-0.206 - 0.662)	0.303
Relación VAT/SAT	0.5±0.21	0.5±0.2	0.5±0.2	Dom 0.007	(-0.037 - 0.010)	0.614
				Rec -0.025	(-0.047 - 0.019)	0.220
				Add 0.003	(-0.017 - 0.027)	0.789
PAS (mmHg)	116.8±17.04	117.8±18.05	117.6±16.4	Dom -0.163	(-2.026 - 1.420)	0.864
				Rec -0.173	(-2.969 - 2.700)	0.896
				Add 0.127	(-1.099 - 1.783)	0.851
PAD (mmHg)	72.4±9.72	72.4±9.49	72.1±9.57	Dom 0.408	(-0.670 - 1.542)	0.437
				Rec 0.271	(-0.955 - 1.136)	0.712
				Add -0.276	(-1.159 - 0.413)	0.459
b)						
	CC	CT	TT	RM	IC	Valor de P
Obesidad según IMC (%)	32.3	32.3	30.9	Dom -0.152	(0.420 - 1.125)	0.511
	n= (154)	n= (173)	n= (48)	Rec 0.912	(0.922 - 1.142)	0.671
				Add -0.206	(0.871 - 1.032)	0.100
Obesidad Central (%)	78.5	74.2	73.9	Dom 0.849	(0.623 - 1.158)	0.301
	n= (354)	n= (400)	n= (122)	Rec 0.916	(0.604 - 1.390)	0.681
				Add 1.109	(0.894 - 1.377)	0.347

Los datos son expresados como la media \pm DS. VAT/SAT (grasa visceral/grasa subcutánea. Los valores de P fueron estimados usando la prueba de modelos lineales generalizados para variables lineales a) y regresión logística multinomial para variables categóricas b), ajustando por edad y género. Abreviaturas: β = valor de beta, RM= razón de momios, IC= intervalo de confianza, IMC= índice de masa corporal, VAT/SAT= relación grasa visceral/subcutánea, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica.

Al dividir el análisis por género, las mujeres presentaron un patrón similar en obesidad central al que presenta el grupo control independiente de CAC (Tabla XIII).

La presencia del alelo de riesgo T no se asoció con ninguna variable antropométrica en mujeres.

Tabla VIII. Asociación de rs2980869 con medidas antropométricas de mujeres reclutadas como controles (incluyendo individuos con CAC).

a)

	CC n= (241)	CT n= (260)	TT n= (89)	β	IC	Valor de P
IMC	28.97±5.26	28.75±4.55	28.5±4.59	Dom 0.388	(-0.419 - 0.829)	0.332
				Rec 0.405	(-0.548 - 1.287)	0.460
				Add -0.296	(-0.826 - 0.270)	0.291
Circunferencia de Cintura (cm)	92.07±12.41	92.11±11.55	91.8±12.19	Dom -0.296	(-1.530 - 2.357)	0.530
				Rec -0.692	(-0.2.597 - 2.742)	0.284
				Add 0.326	(-1.582 - 1.139)	0.324
Relación VAT/SAT	0.5±0.3	0.60±0.3	0.6±0.3	Dom -0.005	(-0.042 - 0.014)	0.715
				Rec -0.011	(-0.057 - 0.020)	0.564
				Add 0.005	(-0.008 - 0.031)	0.582
PAS (mmHg)	113.77±17.41	114.13±18.48	114.21±15.7	Dom 0.181	(-3.338 - 2.453)	0.894
				Rec 0.834	(-03.647 - 0.027)	0.654
				Add -0.306	(-1.897 - 2.158)	0.747
PAD (mmHg)	70.44±9.07	69.59±8.86	69.22±7.74	Dom 0.819	(-0.553 - 2.271)	0.231
				Rec 1.218	(-0.651 - 3.226)	0.194
				Add -0.720	(-01.743 - 0.232)	0.133

b)

	CC	CT	TT	RM	IC	Valor de P
Obesidad según IMC (%)	35.9	36.5	31.8	Dom 0.340	(0.088 - 1.155)	0.586
	n= (85)	n= (89)	n= (26)	Rec 0.581	(0.108 - 1.225)	0.493
				Add 0.322	(0.117 - 1.053)	0.465
Obesidad central (%)	77.1	71.0	71.8	Dom 0.832	(0.566 - 1.223)	0.350
	n= (175)	n= (180)	n= (61)	Rec 0.915	(0.547 - 1.531)	0.735
				Add 1.119	(0.857 - 1.460)	0.408

Los datos son expresados como la media \pm DS, los valores de la relación VAT/SAT se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de *P* fueron estimados usando la prueba de modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por edad y género. Abreviaturas: β = valor de beta, RM= Razón de momios, IC = intervalo de confianza, IMC= índice de masa corporal, VAT/SAT= relación grasa visceral/subcutánea, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica.

En el caso del género masculino, el SNP rs2980869 se asoció con los parámetros antropométricos, ya que los promedios de todas las variables se encontraron muy similares en los distintos genotipos (Tabla XIV).

Tabla XIV. Medidas antropométricas de hombres reclutados como control (incluyendo individuos con CAC).

a)	CC n= (222)	CT n= (289)	TT n= (79)	β	IC	Valor de P
IMC (kg/m²)	28.53±3.94	28.08±3.89	28.09±3.85	Dom 0.490	(-0.099 - 1.188)	0.133
				Rec 0.326	(-0.548 - 1.287)	0.483
				Add -0.338	(-0.842 - 0.086)	0.150
Circunferencia de Cintura (cm)	98.61±9.85	97.66±10.8	98.05±10.44	Dom -0.205	(-0.793 - 2.637)	0.611
				Rec -0.692	(-1.833 - 3.042)	0.284
				Add 0.152	(-1.870 - 0.602)	0.600
Relación VAT/SAT	0.76±0.33	0.74±0.27	0.79±0.39	Dom 0.021	(-0.049 - 0.057)	0.415
				Rec -0.041	(-0.127 - 0.022)	0.253
				Add -0.0008	(-0.026 - 0.049)	0.996
PAS (mmHg)	119.92±16.08	121.23±16.97	121.11±16.47	Dom -0.466	(-3.051 - 2.411)	0.724
				Rec -1.187	(-5.023 - 2.747)	0.526
				Add 0.549	(-1.510 - 2.428)	0.565
PAD (mmHg)	74.48±9.97	74.93±9.36	75.14±10.4	Dom -0.005	(-1.289 - 1.941)	0.995
				Rec -0.744	(-2.820 - 1.775)	0.510
				Add 0.195	(-1.200 - 1.130)	0.735

b)

	CC	CT	TT	RM	IC	Valor de P
Obesidad según IMC (%)	28.6	28.3	30.0	Dom 0.480	(0.067 - 1.163)	0.412
	n= (69)	n= (84)	n= (22)	Rec 0.103	(0.174 - 1.153)	0.903
				Add 0.220	(0.105 - 1.535)	0.596
Obesidad central (%)	80.7	80.7	77.2	Dom 0.934	(0.511 - 1.710)	0.826
	n= (179)	n= (225)	n= (61)	Rec 0.824	(0.364 - 1.869)	0.644
				Add 1.089	(0.712 - 1.667)	0.694

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de PAS y PAD se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de *P fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por edad y género. Abreviaturas: β = valor de beta, RM= razón de momios, IC= intervalo de confianza, IMC= índice de masa corporal, VAT/SAT= relación grasa visceral/subcutánea, PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, VAT/SAT (grasa abdominal visceral/grasa abdominal subcutánea).

6.4. Asociación con metabolismo de lípidos

Se encontraron tendencias de asociación del SNP rs2980869 con los niveles de lípidos, éstos no alcanzaron la significancia estadística, de acuerdo con los genotipos en el grupo reclutado como control independiente de CAC. Por ejemplo, con relación a los parámetros bioquímicos del metabolismo lipídico, la presencia del alelo T parece estar asociado a menores niveles séricos de CT, C-LDL, TG y APO B. En el caso del C-HDL los promedios aumentan en presencia de dos alelos de riesgo de riesgo (genotipo TT) con un valor $P= 0.043$ por el modelo recesivo, siendo consistente con un mejor perfil cardiometabólico (Tabla XV). Por su parte, en las enfermedades del metabolismo lipídico no se observó asociación con el porcentaje de individuos con hipertrigliceridemia ($TG>150$ mg/dL) (TABLA XV).

Tabla VII. Comparación de los parámetros bioquímicos del metabolismo de lípidos entre los genotipos (CC, CT, TT) en individuos reclutados como controles (incluyendo individuos con CAC).

a)		CC n= (463)	CT n= (549)	TT n= (168)	β	IC	Valor de P
Colesterol mg/dL	Total	195±39.62	192.1±35.86	189±36.13	Dom -2.654	(-1.684 - 6.992)	0.230
					Rec -2.933	(-0.008 - 0.019)	0.342
					Add -1.876	(-4.961 - 1.208)	0.233
C-HDL mg/dL		45.8±12.91	45.5±12.89	47.5±13.14	Dom 0.871	(-1.392 - 1.643)	0.871
					Rec 2.064	(0.051 - 4.179)	0.043
					Add 0.471	(-0.607 - 1.548)	0.392
C-LDL mg/dL		119.9±31.66	117.9±31.36	114.5±31.52	Dom -0.006	(-0.008 - 0.719)	0.396
					Rec -0.011	(-0.008 - 0.031)	0.266
					Add -0.006	(-0.016 - 0.004)	0.242
TG mg/dL		185.5±204.44	171.6±87.83	161.9±90.27	Dom -0.013	(-0.012 - 0.037)	0.313
					Rec -0.026	(-0.008 - 0.061)	0.135
					Add -0.013	(-0.031 - 0.004)	0.140
ApoB (mg/dL)		97.3±27.38	95.4±27.82	94.7±28.85	Dom -0.007	(-0.010 - 0.024)	0.409
					Rec -0.003	(-0.021 - 0.026)	0.814
					Add -0.004	(-0.016 - 0.008)	0.481
ApoA (mg/dL)		140.7±35.15	137.1±38.76	141.1±39.92	Dom -0.010	(-0.002 - 0.023)	0.105
					Rec -0.008	(-0.025 - 0.010)	0.378
					Add -0.003	(-0.012 - 0.006)	0.486
b)		CC	CT	TT	RM	IC	Valor de P
Hipertigliceridemia (%)		49.4 n= (235)	50.2 n= (281)	43 n= (73)	Dom 0.034	(0.749 - 1.212)	0.780
					Rec 0.270	(0.542 - 1.063)	0.117
					Add 0.087	(0.927 - 1.306)	0.318
Hipercolesterolemia (%)		40.9 n= (185)	40.5 n= (221)	36.4 n= (61)	Dom 0.962	(0.756 - 1.223)	0.749
					Rec 0.835	(0.594 - 1.173)	0.298
					Add 1.068	(0.716 - 1.143)	0.402
Hipo- α - lipoproteinemia (%)		52.3 n= (239)	49.8 n= (282)	44.2 n= (76)	Dom 0.987	(0.780 - 1.261)	0.914
					Rec 0.809	(0.576 - 1.125)	0.216
					Add 1.064	(0.736 - 1.174)	0.479

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de TG se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de *P* fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y la prueba de regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por IMC, edad y género. Abreviaturas: Abreviaturas: β = valor de beta, RM= razón de momios, IC= intervalo de confianza, C-HDL= colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL= colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, TG= triglicéridos, ApoB= apolipoproteína B, ApoA= apolipoproteína A.

Al hacer la evaluación de parámetros lipídicos por género, en el caso de las mujeres no se encontraron asociaciones significativas con los niveles séricos de las variables lipídicas (CT, C-HDL, C-LDL, TG, Apo A o Apo B) así como en el caso de la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia. Se pueden observar en estas variables promedios y porcentajes más bajos, sin embargo, no hay diferencias significativas en la asociación con la variante genética rs2980869 (Tabla XVI).

Tabla VIII. Comparación de los parámetros bioquímicos del metabolismo de lípidos entre los genotipos (CC, CT, TT) en mujeres reclutadas como controles (incluyendo individuos con CAC).

a)

	CC n= (241)	CT n= (260)	TT n= (89)	β	IC	Valor de P
Colesterol total (mg/dL)	195.66±37.92	195.56±36.52	191.67±33.13	Dom 0.002	(-0.014 - 0.013)	0.731
				Rec 0.0001	(-0.018 - 0.018)	0.991
				Add 0.0004	(-0.009 - 0.010)	0.950
C-HDL (mg/dL)	50.13±13.95	50.02±13.29	51.95±14.02	Dom 0.001	(-0.022 - 0.019)	0.166
				Rec 0.016	(-0.044 - 0.012)	0.266
				Add 0.005	(-0.009 - 0.019)	0.507
C-LDL (mg/dL)	118.31±32.67	118.34±30.1	115.14±29.87	Dom -0.003	(-0.022 - 0.015)	0.718
				Rec -0.001	(-0.025 - 0.027)	0.929
				Add -0.001	(-0.012 - 0.015)	0.836
TG (mg/dL)	164.11±105.1	157.93±71.25	149.27±72.69	Dom -0.005	(-0.026 - 0.107)	0.744
				Rec -0.018	(-0.025 - 0.060)	0.422
				Add -0.007	(-0.029 - 0.407)	0.523
apoB (mg/dL)	94.23±26.93	92.85±26.2	92.95±27.72	Dom -0.002	(-0.020 - 0.023)	0.872
				Rec -0.006	(-0.035 - 0.023)	0.679
				Add -0.001	(-0.014 - 0.016)	0.921
apoA (mg/dL)	148.5±34.79	146.87±42.05	150.13±38.99	Dom 0.006	(-0.011 - 0.023)	0.473
				Rec 0.007	(-0.030 - 0.017)	0.568
				Add 0.011	(-0.013 - 0.011)	0.834

b)

	CC	CT	TT n= (89)	RM	IC	Valor de P
Hipertrigliceridemia (%)	42.6	43.7	36.5	Dom 1.022	(0.729 - 1.432)	0.902
	n= (104))	n= (118)	n= (34)	Rec 0.776	(0.485 - 1.241)	0.289
				Add 1.057	(0.834 - 1.339)	0.648
Hipercolesterolemia (%)	42.6	40.1	40.0	Dom 0.906	(0.646 - 1.272)	0.569
	n= (100)	n= (105)	n= (36)	Rec 0.935	(0.587 - 1.489)	0.778
				Add 1.068	(0.842 - 1.355)	0.587
Hipoalfalipoproteinemia (%)	52.5	50.8	45.9	Dom 0.923	(0.771 - 1.520)	0.647
	n= (124)	n= (138)	n= (43)	Rec 0.909	(0.572 - 1.446)	0.688
				Add 0.986	(0.778 - 1.250)	0.908

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de TG se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de P fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por IMC y edad. Abreviaturas: β = valor de beta, RM= Razón de momios, IC= Intervalo de Confianza, C-HDL= Colesterol asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad, C-LDL= Colesterol asociado a Lipoproteínas de Baja Densidad, TG= Triglicéridos, ApoB= Apolipoproteína B, ApoA= Apolipoproteína A.

El análisis hecho para el género masculino muestra que en presencia del alelo de riesgo T se pueden observar tendencias más marcadas entre los genotipos para variables las lipídicas (CT, C-LDL y TG) y para los trastornos lipídicos (hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia). Los niveles de TG en encontraron cambios de mayor magnitud; sin embargo, no las diferencias no alcanzan significancia estadística ($P_{dom} = 0.056$ y $P_{add} = 0.072$). Esto puede deberse al tamaño de la muestra, que es muy reducido debido a la división por género (Tabla XVII).

Tabla IXII. Comparación de los parámetros bioquímicos del metabolismo de lípidos entre los genotipos (CC, CT, TT) en hombres reclutados como controles (*incluyendo individuos con CAC*).

a)

	CC n= (222)	CT n= (289)	TT n= (79)	β	IC	Valor de P
Colesterol total (mg/dL)	194.32±41.43	188.9±35.01	186.08±39.07	Dom -0.010	(-0.004 - 0.024)	0.160
				Rec -0.011	(-0.009 - 0.031)	0.263
				Add -3.659	(-0.018 - 0.002)	0.114
C-HDL (mg/dL)	41.14±9.8	41.3±10.99	42.71±10.24	Dom 0.494	(-0.021 - 0.016)	0.791
				Rec 0.190	(-0.046 - 0.005)	0.133
				Add 3.659	(-0.007 - 0.904)	0.329
C-LDL (mg/dL)	121.64±30.52	117.4±32.53	113.91±33.37	Dom -0.016	(-0.005 - 0.037)	0.128
				Rec -0.021	(-0.007 - 0.051)	0.140
				Add -0.014	(-0.029 - 0.001)	0.065
TG (mg/dL)	208.28±271.39	184.28±99.2	175.28±104.62	Dom 0.886	(0.628 - 1.105)	0.204
				Rec 0.305	(0.455 - 1.196)	0.217
				Add 0.262	(0.900 - 1.476)	1.152
apoB (mg/dL)	100.55±27.54	97.71±29.1	96.54±30.06	Dom -0.014	(-0.012 - 0.039)	0.298
				Rec -0.011	(-0.025 - 0.048)	0.540
				Add -0.010	(-0.029 - 0.009)	0.289
apoA (mg/dL)	132.43±33.68	127.99±32.97	131.56±38.89	Dom -0.006	(-0.011 - 0.023)	0.473
				Rec -0.005	(-0.029 - 0.019)	0.682
				Add -0.004	(-0.017 - 0.008)	0.499

b)

	CC n= (222)	CT n= (289)	TT n= (79)	RM	IC	Valor de P
Hipertrigliceridemia (%)	58.5 n= (131)	57.2 n= (163)	52.7 n= (39)	Dom 0.886	(0.628 - 1.251)	0.493
				Rec 0.737	(0.455 - 1.196)	0.217
				Add 0.868	(0.677 - 1.111)	0.262
Hipercolesterolemia (%)	27.9 n= (85)	27.9 n= (165)	26.3 n= (25)	Dom 1.013	(0.718 - 1.429)	0.941
				Rec 0.719	(0.433 - 0.192)	0.203
				Add 1.078	(0.841 - 1.383)	0.552
Hipoalfalipoproteinemia (%)	58.2 n= (115)	56.5 n= (144)	50.3 n= (33)	Dom 0.904	(0.643 - 1.272)	0.564
				Rec 0.717	(0.440 - 1.168)	0.182
				Add 0.871	(0.681 - 1.115)	0.273

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de TG se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de *P* fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b). Abreviaturas: β = valor de beta, RM= Razón de momios, IC= Intervalo de Confianza, C-HDL= Colesterol asociado a Lipoproteínas de Alta Densidad, C-LDL= Colesterol asociado a Lipoproteínas de Baja Densidad, TG= Triglicéridos, ApoB= Apolipoproteína B, ApoA= Apolipoproteína A.

6.5. Asociación con metabolismo de glucosa

En el caso del metabolismo de glucosa, se observaron promedios muy similares en insulina y glucosa con los distintos genotipos CC, CT, TT (Tabla XVIII). Además de esto, el análisis de asociación indicó un incremento en el porcentaje de individuos que portan el alelo T con DMT2, el porcentaje más alto lo alcanzó el grupo heterocigoto (CT) y se observaron diferencias significativas por los modelos dominante y aditivo ($P_{dom}= 0.006$ y $P_{add}= 0.031$).

Tabla XIII. Comparación de parámetros bioquímicos del metabolismo de glucosa entre los genotipos (CC, CT, TT) en individuos reclutados como controles (incluyendo individuos con CAC).

a)						
	CC n= (463)	CT n= (549)	TT n= (168)	β	IC	Valor de P
Glucosa (mg/dL)				Dom 2.686	(-6.442 - 3.070)	0.161
	89.71±8.94	89.82±9.31	91.23±11.07	Rec 1.609	(-6.860 - 3.643)	0.548
				Add 1.772	(-0.897 - 4.441)	0.193
INSULINA (mg/dL)				Dom 0.062	(-1.338 - 1.462)	0.931
	19.16±10.15	18.94±9.37	19.08±11.88	Rec 0.548	(-1.354 - 2.450)	0.572
				Add -0.176	(-1.155 - 0.804)	0.725
HOMA-IR				Dom 0.125	(-0.049 - 0.001)	0.560
	4.29±2.49	4.23±2.35	4.39±3.26	Rec 0.008	(-0.059 - 0.011)	0.632
				Add 0.015	(-0.002 - 0.032)	0.092

b)						
	CC n= (41)	CT n= (83)	TT n= (23)	RM	IC	Valor de P
DMT2 (%)				Dom 1.736	(1.174 - 2.568)	0.006
	10.4	16.4	13.9	Rec 1.099	(0.671 - 1.798)	0.708
				Add 0.755	(0.585 - 975)	0.031

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de HOMA se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de P fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por IMC, edad y género. Abreviaturas: β = valor de beta, Intervalo de Confianza, RM= Razón de Momios, HOMA-IR= Evaluación del Modelo de Homeostasis de Resistencia a la Insulina, DMT2= Diabetes Mellitus Tipo 2.

Al dividir por género, los parámetros del metabolismo de glucosa mantienen un patrón similar entre el grupo de mujeres y la población general (control

independiente de CAC), se observaron promedios similares en insulina, HOMA-IR y glucosa para los distintos genotipos. Incluso, en el caso de individuos con DTM2 también se observó que el genotipo CT concentra el mayor porcentaje. Sin embargo, las diferencias no alcanzan la significancia estadística (Tabla XIX).

Tabla XIX. Comparación de parámetros bioquímicos del metabolismo de glucosa entre los genotipos (CC, CT, TT) en mujeres reclutadas como controles (*incluyendo individuos con CAC*).

a)

	CC n= (241)	CT n= (260)	TT n= (89)	β	IC	Valor de P
Glucosa (mg/dL)	97.90±36.58	97.89±33.57	97.18±27.98	Dom -1.867	(-7.900 - 4.165)	0.544
				Rec -3.695	(-12.001 - 4.611)	0.383
				Add 1.883	(-2.354 - 6.120)	0.384
INSULINA (mg/dL)	19.89±11.61	20.02±11.08	18.47±9.99	Dom -0.997	(-3.011 - 1.018)	0.332
				Rec -1.038	(-1.681 - 3.756)	0.454
				Add -0.205	(-1.193 - 1.603)	0.774
HOMA-IR	4.87±3.39	4.89±3.45	4.45±2.63	Dom -0.015	(-0.062 - 0.031)	0.516
				Rec -0.008	(-0.071 - 0.054)	0.799
				Add -0.010	(-0.023 - 0.042)	0.561

b)

	CC n= (21)	CT n= (36)	TT n= (11)	RM	IC	Valor de P
DMT2 (%)	9.1	13.4	12.9	Dom 1.546	(0.885 - 2.700)	0.126
				Rec 1.022	(0.503 - 2.077)	0.952
				Add 0.815	(0.566 - 1.174)	0.272

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de HOMA se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de P fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por IMC y edad. Abreviaturas: β = valor de beta, Intervalo de Confianza, RM= Razón de Momios, HOMA-IR= Evaluación del Modelo de Homeostasis de Resistencia a la Insulina, DMT2= Diabetes Mellitus Tipo 2.

Los resultados bioquímicos entre los genotipos en hombres presentaron diferencias más evidentes (Tabla XX). En presencia del alelo T se encontraron niveles más altos de glucosa y HOMA-IR, siendo estadísticamente significativo para ambas variables cuando se ajusta por IMC y edad. Además, se encontró asociación de la

variante rs2980869 con DMT2 por el modelo dominante con una $P= 0.019$ en el género masculino.

Tabla XII. Comparación de parámetros bioquímicos del metabolismo de glucosa entre los genotipos (CC, CT, TT) en hombres reclutados como controles (*incluyendo individuos con CAC*).

a)

	CC n= (222)	CT n= (289)	TT n= (79)	β	IC	Valor de P
Glucosa mg/dL	96.95±28.18	101.92±32.72	102.83±36.41	Dom 5.278	(0.117 - 10.439)	0.045
				Rec 3.684	(-11.027 - 4.659)	0.325
				Add 3.694	(-0.028 - 7.416)	0.052
INSULINA mg/dL	19.53±10.72	19.13±9.86	19.69±13.47	Dom 0.733	(-2.932 - 0.089)	0.422
				Rec 1.000	(-3.473 - 1.474)	0.428
				Add 0.492	(-02.15 - 2.270)	0.445
HOMA-IR	4.66±2.83	4.85±3.15	5.02±4.01	Dom 0.556	(1.097 - 0.016)	0.044
				Rec 0.297	(-1.033 - 0.440)	0.430
				Add 0.357	(-0.025 - 0.738)	0.067

b)

	CC n= (20)	CT n= (47)	TT n= (12)	RM	IC	Valor de P
DMT2 (%)	5.5	9.8	7.6	Dom 1.937	(1.115 - 3.362)	0.019
				Rec 1.178	(0.593 - 2.339)	0.641
				Add 0.701	(0.489 - 1.004)	0.053

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de HOMA se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de P fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por IMC y edad. Abreviaturas: β = valor de beta, Intervalo de Confianza, RM= Razón de Momios, HOMA-IR= Evaluación del Modelo de Homeostasis de Resistencia a la Insulina, DMT2= Diabetes Mellitus Tipo 2.

6.6. Asociación con el metabolismo hepático

En el análisis de las enzimas hepáticas se observan promedios muy parecidos entre los genotipos en el grupo control (independiente de CAC). A excepción de ALP y GGT que presentan valores más bajos en genotipos con el alelo T, estas diferencias se hacen más grandes cuando se tienen dos copias del alelo (Tabla XXI). Sin embargo, solo en ALP existen diferencias significativas con el modelo aditivo ($P=0.046$). No se encontró asociación del alelo de menor T con hígado graso.

Tabla XIII. Comparación de enzimas hepáticas entre los genotipos (CC, CT, TT) en individuos reclutados como controles población general (*incluyendo individuos con CAC*).

a)	CC n= (463)	CT n= (549)	TT n= (168)	β	IC	Valor de P
ALT IU/L	29.2±18.67	29.4±19.76	29.7±19	Dom 0.003	(-0.017 - 0.022)	0.776
				Rec 0.012	(-0.039 - 0.015)	0.390
				Add 0.002	(-0.012 - 0.015)	0.816
AST IU/L	28±12.32	27.8±12.5	27.5±12.1	Dom -0.008	(-0.005 - 0.020)	0.232
				Rec 0.0003	(-0.018 - 0.017)	0.967
				Add -0.004	(.0.003 - 0.005)	0.407
ALP IU/L	85.5±25.37	81.8±27.88	78.2±21.99	Dom -4.706	(-8.111 - -1.302)	0.007
				Rec -5.411	(-10.093 - -0.729)	0.024
				Add -3.763	(-6.760 - -1.365)	0.002
GGT IU/L	39.8±42.09	37.5±37	33.6±24.57	Dom -2.570	(-1.660 - 6.799)	0.234
				Rec -0.002	(-0.036 - 0.031)	0.895
				Add -2.665	(-5.659 - 0.330)	0.081
b)						
	CC n= (165)	CT n= (175)	TT n= (50)	RM	IC	Valor de P
HGNA (%)	42.30%	43.60%	14.10%	Dom 0.857	(0.659 - 1.114)	0.250
				Rec 0.859	(0.592 - 1.677)	0.425
				Add 0.769	(0.594 - 0.996)	0.046

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de ALT, AST, ALP y GGT se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de *P* fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por IMC y Género. Abreviaturas: β = valor de beta, RM = razón de momios, IC= intervalo de confianza, ALT= alanina aminotransferasa, AST= aspartato transaminasa, ALP= fosfatasa alcalina, GGT= gamma glutamil transpeptidasa.

En el caso del género femenino, se conservó el patrón observado en población general para las enzimas ALT y AST con promedios similares entre los genotipos. Los niveles de ALP presentaron valores más bajos en presencia de dos copias de alelo T, mientras que para la GGT se encontró con niveles más bajos en forma progresiva con la aparición del número de copias del alelo T. Sin embargo, no hubo diferencias significativas y tampoco para HGNA (Tabla XXII).

Tabla XIVII. Comparación de enzimas hepáticas entre los genotipos (CC, CT, TT) en mujeres reclutadas como controles (*incluyendo individuos con CAC*).

a)

	CC n= (241)	CT n= (260)	TT n= (89)	β	IC	Valor de P
ALT IU/L	26.82±17.53	26.65±20.25	27.54±16.9	Dom 0.008	(-0.040 - 0.025)	0.638
				Rec 0.001	(-0.045 - 0.044)	0.974
				Add 0.004	(-0.019 - 0.027)	0.729
AST IU/L	26.64±12.31	27.02±13.4	27.55±12.22	Dom 0.002	(-0.020 - 0.024)	0.839
				Rec 0.008	(-0.038 - 0.022)	0.603
				Add 0.001	(-0.015 - 0.017)	0.901
ALP IU/L	87.69±25.83	87.12±33.78	81.29±24.52	Dom -3.347	(-2.243 - 8.937)	0.241
				Rec -5.884	(-1.717 - 13.486)	0.129
				Add -3.171	(-7.064 - 0.722)	0.110
GGT IU/L	33.12±45.51	29.81±31.21	28.41±22.15	Dom -4.033	(-0.027 - 0.053)	0.195
				Rec -0.029	(-0.026 - 0.083)	0.306
				Add -0.014	(-0.042 - 0.014)	0.338

b)

	CC n= (76)	CT n= (81)	TT n= (27)	RM	IC	Valor de P
HGNA (%)	33.6%	30.9%	33.3%	Dom 1.007	(0.695 - 1.460)	0.970
				Rec 0.996	(0.599 - 1.656)	0.986
				Add 0.998	(0.769 - 1.294)	0.986

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de ALT, AST, ALP y GGT se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de *P* fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), ajustando por IMC y edad. Abreviaturas: β = valor de beta, RM = razón de momios, IC= intervalo de confianza, ALT= alanina aminotransferasa, AST= aspartato transaminasa, ALP= fosfatasa alcalina, GGT= gamma glutamil transpeptidasa.

En el caso del género masculino se obtienen diferencias interesantes (Tabla XXIII). Aunque, las enzimas hepáticas ALT y AST no presentan diferencias entre sus promedios, al igual que lo observado en el grupo control y en mujeres. Sin embargo, de nueva cuenta ALP y GGT muestran niveles más bajos en presencia del alelo T y estas diferencias también aumentan en presencia de dos copias de este alelo. Sin embargo, las diferencias entre los genotipos solo son significativas para ALP ($P_{dom}=0.003$, $P_{rec}=0.035$ y $P_{add}=0.002$). La variante genética rs2980869 se asoció con un menor riesgo de padecer HGNA ($P_{dom}=0.044$, $P_{add}^{**}=0.36$). Considerando como HGNA positivos a los individuos con una relación hígado/bazo >1 . Sin embargo, cuando se realizó el ajuste por IMC, edad y género se pierde la significancia en la asociación del alelo de menor T con HGNA en hombres.

Tabla XVIII. Comparación de enzimas hepáticas entre los genotipos (CC, CT, TT) en hombres reclutados como controles (*incluyendo individuos con CAC*).

a)						
	CC n= (222)	CT n= (289)	TT n= (79)	β	IC	Valor de P
ALT IU/L	31.76±19.54	31.96±18.98	32.01±20.84	Dom 0.009	(-0.015 - 0.033)	0.479
				Rec 0.020	(-0.054 - 0.015)	0.264
				Add 0.0005	(-0.017 - 0.051)	0.957
AST IU/L	29.38±12.21	28.46±11.57	27.51±12.04	Dom -0.011	(-0.004 - 0.026)	0.161
				Rec -0.004	(-0.018 - 0.026)	0.719
				Add -0.007	(-0.018 - 0.004)	0.236
ALP IU/L	83.06±24.71	76.98±19.88	75.06±18.69	Dom -5.589	(-9.283 - -1.895)	0.003
				Rec -5.301	(-10.419 - -0.182)	0.035
				Add -4.245	(-6.872 - -1.618)	0.002
GGT IU/L	47.04±36.84	44.6±40.43	39.04±25.94	Dom -1.987	(-3.703 - 7.678)	0.494
				Rec -0.023	(-0.065 - 0.019)	0.287
				Add -0.009	(-0.130 - 0.012)	0.416
b)						
	CC n= (89)	CT n= (94)	TT n= (23)	RM	IC	Valor de P
HGNA (%)	36.5	30.3	32.3	Dom 0.730	(0.502 - 1.061)	0.099
				0.699	(0.492 - 0.991)	0.044**
				Rec 0.738	(0.425 - 0.103)	0.281
				0.711	(0.423 - 1.195)	0.198**
Add 0.784	(0.599 - 1.031)	0.083	0.759	(0.586 - 0.982)	0.036**	

Los datos son expresados como la media \pm la DS, los valores de ALT, AST, ALP y GGT se transformaron con logaritmo para el análisis estadístico. Los valores de P fueron estimados usando modelos lineales generalizados para variables continuas (a) y regresión logística multinomial para variables categóricas (b), la P se obtuvo ajustando por IMC y edad, la P** se obtuvo sin ajuste. Abreviaturas: β = valor de beta, RM = razón de momios, IC= intervalo de confianza, ALT= alanina aminotransferasa, AST= aspartato transaminasa, ALP= fosfatasa alcalina, GGT= gamma glutamil transpeptidasa.

7. Discusión

El presente trabajo es el primero que analiza las asociaciones de la variante genética rs2980869, cercana al gen *TRIB1*, con enfermedades metabólicas en población mestiza mexicana. Dicha variante se encuentra en estrecho desequilibrio de ligamiento (DL) con el SNP rs17321515 ($D'=1$, $r^2=0.97$, HapMap) que ha sido ampliamente reportado por su asociación a niveles séricos de lípidos y a EAC (Douvris et al., 2014). La variante rs2980869 que se analizó en este estudio se ha reportado por tener un papel importante en el metabolismo de lípidos y glucosa, además de tener una frecuencia alélica $> 5\%$ en población mexicana y presentar resultados positivos en el análisis de EHH >2 . Estos datos sugieren que este SNP (rs2980869) pudo estar sujeto a selección positiva reciente en distintas poblaciones (africana, europea y americana) (<http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/gbrowse/HGDP>, Voight et al., 2006). Para este estudio se utilizaron las muestras del estudio GEA (Genética de la Enfermedad Aterosclerosa) (Villarreal-Molina et al., 2012) diseñado para buscar factores de riesgo genéticos asociados con la enfermedad arterial coronaria prematura y la aterosclerosis subclínica. Debido al diseño de esta cohorte y a su caracterización clínica, el proyecto GEA también puede ser usado para estudiar factores metabólicos de riesgo cardiovascular, los cuales, tienen una alta prevalencia en la población mestiza mexicana (Murguía-Romero et al. 2015; Romero-Velarde et al. 2016).

En el presente estudio no se detectó asociación de la variante genética rs2980869 con las enfermedades metabólicas EAC, AS, HGNA y o hipertrigliceridemia en población mexicana, en contraste con lo reportado previamente para otras

poblaciones europeas y asiáticas (Douvris et al. 2014; IBC 50K CAD Consortium 2011; Wang et al. 2015; Zhou et al. 2011). Al revisar la base de datos del HapMap, encontramos que las frecuencias alélicas del alelo de menor "T" en otras poblaciones (Europeos 0.460, Asiáticos del Éste 0.553) son más altas que en la población mexicana, incluso, en poblaciones asiáticas el alelo identificado como el alelo de riesgo, ha sido el alelo "C" (frecuencia alélica 0.383, población HAN, China) por ser el alelo menor para esa población (Zhou et al. 2011) y ha sido considerado como un alelo que incrementa el riesgo de padecer EAC. Interesantemente, las frecuencias alélicas del alelo derivado T en las poblaciones nativas al norte del territorio mexicano tienen frecuencias alélicas parecidas a las de las poblaciones europeas (Pima, Sonora= 0.40) mientras que al sur (Mayas, Yucatan= 0.214) tienen frecuencias alélicas más parecidas a las que encontramos en la población mestiza mexicana del proyecto GEA (0.374). Al parecer las poblaciones nativas proporcionan una menor frecuencia del alelo protector "T" y un aumento en la frecuencia del alelo reportado como de riesgo "C" en poblaciones Europeas y Asiáticas (Douvris et al. 2014; Wang et al. 2015; Zhou et al. 2011).

Sin embargo, en el presente estudio se encontraron asociaciones tanto de protección como de riesgo metabólico en población general, y, mientras que algunos resultados coinciden con lo reportado previamente en la literatura, otros son contrastantes. Por ejemplo, aunque no se encontraron asociaciones significativas de la variante genética rs2980869 (*TRIB1*) con EAC (Cai et al. 2019; Wang et al. 2015; Zhou et al. 2011) y con los niveles séricos de TG, CT, y C-LDL, se observan tendencias de asociación consistentes con un perfil metabólico favorable (niveles

séricos más bajos de TG, CT y C-LDL). Sin embargo, solo se encontraron diferencias significativas con niveles más altos de C-HDL ($P_{rec}= 0.043$) (Tabla XV), resultado consistente con un perfil metabólico protector de riesgo de EAC. Por otro lado, se obtuvieron resultados contrastantes cuando se hizo el análisis de asociación de este SNP (alelo “T”) con variables del metabolismo de glucosa. Se detectó que los individuos con el alelo “T” tienen un mayor riesgo de DMT2 ($P_{dom}=0.006$), así como con valores más altos de HOMA-IR ($P_{add}=0.092$, Tabla XVIII). Sin embargo, los niveles de glucosa e insulina no tienen diferencias significativas entre los grupos. También, se encontró asociación del alelo menor “T” con un menor riesgo de HGNA ($P_{add}= 0.046$) y con menores concentraciones de ALP ($P_{add}= 0.002$) en sangre (Tabla XXI). Cabe mencionar que éste es el primer estudio que detecta asociación del SNP rs2980869 (cercano a *TRIB1*) con niveles séricos de ALP, C-HDL, HOMA-IR y DMT2 en población mexicana. Se sabe que en ratones el gen *TRIB1* afecta el almacenamiento de lípidos en el hígado y tiene un papel en la regulación de múltiples genes involucrados en la síntesis de TG y glucosa (Ishizuka et al. 2014). Aunque, las diferencias encontradas con lo reportado previamente en poblaciones europeas y asiáticas pueden deberse a diferentes interacciones gen-ambiente tal como lo reporta un estudio que evalúa variantes genéticas de *TRIB1* en dos poblaciones (Mulao y Han) de China (Aung et al. 2011). Es probable que al incrementar el tamaño de la muestra del presente estudio podrían detectarse asociaciones con EAC y niveles de TG principalmente tal como lo han hecho otros estudios con una muestra de mayor tamaño.

7.1. Asociación con EAC prematura

En el presente estudio no se encontró asociación significativa de rs2980869 con EAC en población general. Sin embargo, al analizar las diferencias estadísticas entre los genotipos y dividiendo por género, se detectó asociación del alelo T con un menor riesgo de padecer EAC prematura en hombres (RM= 0.736, P_{dom} = 0.027) (Tabla XI). Esta asociación es consistente con lo reportado en diversas poblaciones asiáticas y europeas (CARDIoGRAMplusC4D Consortium et al., 2013; Waterworth et al., 2010; Willer et al., 2008; Zhou et al., 2011). Aunque en ninguno de estos estudios ha reportado diferencias de género, otros grupos como el de Wang et al. (2015) encontraron asociación de la variante rs17321515 (*TRIB1*) con incremento en el riesgo de padecer EAC en género masculino en población Han de China [RM= 0.178, P_{rec} = 0.03] (Wang et al., 2015). Esto es consistente con el presente estudio porque además de esto, ellos tampoco detectaron asociación en población general (analizando ambos sexos en conjunto). Las diferencias de género encontradas en este estudio son consistentes con un análisis hecho en 16 poblaciones europeas que detectó estas diferencias en la asociación de rs17311515 con CT y TG (Aulchenko et al. 2009). Estos resultados, en conjunto, sugieren que puede deberse a la necesidad de un mayor tamaño de muestra como las usadas en los meta-análisis antes citados (>10,000 individuos), para obtener mayor poder estadístico. Sin embargo, es importante considerar que el poder estadístico de la cohorte del presente estudio basado en la cohorte del estudio GEA 0.80 fue suficiente para detectar el efecto protector con EAC del alelo derivado "T" en hombres. Los resultados observados sugieren que el papel de *TRIB1* en la EAC podría estar mediado vía el metabolismo hepático de lípidos, principalmente de los TG y el C-

HDL (Tabla XV). Además de ser las dos variables que presentan mayor tendencia (TG, en hombres) o asociación (C-HDL, población general) con el alelo (T) protector de riesgo de EAC, también presentan diferencias significativas de género en población mexicana. Otra posible explicación podrían ser las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión, ya que mientras los estudios de asociación previos se han realizado en individuos con EAC, el presente estudio incluyó individuos con EAC prematura. Por ello, será necesario realizar estudios que ayuden a clarificar el motivo de estas diferencias y a buscar los mecanismos que intervienen en las interacciones gen-gen y gen-ambiente (Aung et al. 2011).

7.2. Asociación con niveles de lípidos en suero

Entre las variables lipídicas analizadas, se encontró asociación del genotipo TT (rs2980869) con niveles más altos de C-HDL ($\beta= 2.064$, $P_{rec}= 0.043$) en población general (Tabla XII). Esta asociación ha sido previamente reportada en poblaciones asiáticas (Asselbergs et al. 2012; Aung et al. 2011). Aunque el perfil encontrado en el presente estudio de los niveles séricos de C-HDL es consistente con un menor riesgo cardiovascular, hay estudios que han cuestionado si la asociación de los niveles de C-HDL con EAC tiene un efecto causal, debido a que se ha encontrado que las variantes genéticas que se asocian con niveles de C-HDL no necesariamente se asocian con esta patología (Voight et al. 2012). Sin embargo, en el presente estudio se encontró un perfil más alto de C-HDL junto con valores más bajos en otras variables lipídicas (TG, CT y C-LDL) y menor riesgo de EAC en hombres. Estos resultados en conjunto podrían sugerir que la variante rs2980869 se asocia con un menor riesgo cardiovascular, consistente con los perfiles lipídicos

que proponen Gotto 1998 y Peters et al. 2016, en el 2016. Interesantemente, aunque no se obtuvo significancia estadística, los niveles séricos de TG, CT y C-LDL fueron más bajos en individuos con los genotipos con el alelo de T en población general. Las tendencias encontradas son consistentes con lo encontrado en otros estudios que han observado la asociación de variantes genéticas cercanas al gen *TRIB1* con niveles de TG, CT y C-LDL en suero (Aulchenko et al. 2009; Aung et al. 2011; Kathiresan et al. 2008; Waterworth et al. 2010; Willer et al. 2008). Aun cuando el efecto encontrado de la variante genética rs2980869 en los lípidos sea consistente con un menor riesgo cardiovascular, no podemos saber si el papel de la variante genética en la EAC se lleve a cabo únicamente vía el metabolismo de lípidos como lo menciona Wang et al. (2015), o bien, que también se deba en parte a otras vías metabólicas en las que tienen participación *TRIB1* y están involucradas en el desarrollo de aterosclerosis como la inflamación (Kraja et al. 2014) o mediante MAPK vía el mecanismo que regula la proliferación de células de músculo liso y la quimiotaxis mediante la vía de señalización JUNK-cinasa (Sung et al. 2007).

7.3. Asociación con DMT2

El presente estudio encontró asociación de la variante genética rs2980869 con un mayor riesgo de padecer DMT2 (incluso después de ajustar por IMC, edad y género) en población general (RM= 0.755, P_{dom} = 0.006) (Tabla XVIII) y en el género masculino (RM= 1.937, P_{dom} =0.019) (Tabla XX). También se encontró en el género masculino la asociación de esta variante genética con niveles séricos más altos de glucosa (β = 5.278, P = 0.045) y de la relación HOMA-IR (β = 0.556, P_{dom} = 0.044)

(Tabla XX). La asociación está relacionada con promedios más altos de estas variables en presencia de los genotipos con el alelo menor T. Existe un reporte previo de la asociación del SNP rs17321515 cercano a *TRIB1* con el riesgo de padecer DMT2 en población sueca (Fontaine-Bisson et al. 2010). Una posible explicación podría ser la evidencia encontrada por Ishizuka et al. 2014, quienes reportan que la sobreexpresión de *TRIB1* favorece la expresión de múltiples genes involucrados en la síntesis de glucogenólisis y suprime la expresión de genes involucrados en la síntesis de glucógeno hepático (Ishizuka et al., 2014). Estos podrían ser los mecanismos de regulación mediante los cuales *TRIB1* tiene su participación en el metabolismo de glucosa. Sin embargo, será necesario realizar más estudios para determinar si esta variante genética favorece o reprime la expresión de *TRIB1*, así como identificar las interacciones genotipo-ambiente que puedan estar participando en el desarrollo de la DMT2.

7.4. Asociación con hígado graso no alcohólico (HGNA)

De manera interesante, se encontró asociación de rs2980869 con un menor riesgo de padecer HGNA en población general (RM= 0.769, P_{add} = 0.046) (Tabla XXI), además en individuos del género masculino también se encontró asociación con HGNA (RM=.759, P_{add} = 0.036) (Tabla XXIII). Este resultado es consistente con la asociación de los SNPs cercanos al gen *TRIB1* con HGNA reportado anteriormente (Grove et al. 2016; Kahali, Halligan, y Speliotes 2015), aunque, se perdió la significancia cuando se ajustó por IMC y edad en el género masculino del presente estudio. Se sabe que el hígado es el principal órgano que regula los niveles séricos de CT y TG. La asociación reportada de *TRIB1* con los niveles de lípidos en plasma

y con HGNA sugiere que *TRIB1* está involucrado en el metabolismo de CT y TG, principalmente a nivel hepático como lo sugiere (Ishizuka et al. 2014). Además, se sabe que el gen *TRIB1* afecta lipogénesis hepática y exportación de VLDL vía interacción de proteínas, mediando sus efectos promotores en el desarrollo de HGNA (Burkhardt et al. 2010; Ishizuka et al. 2014; Makishima et al. 2015). Existen distintas vías que podrían explicar el papel de *TRIB1* en el metabolismo hepático. Un ejemplo es mediante el regulador maestro de lipogénesis hepática (MLXIPL), debido a que cuando *TRIB1* no está activo se activa MLXIPL (Burkhardt et al., 2010). Otra vía de interacción ya descrita, podría ser la de *TRIB1* con la proteína asociada-Sin3A (SAP18), ya que cuando ésta se inactiva (Knockdown) acentúa la disminución de los niveles de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTTP) e incrementa los niveles de lípidos hepáticos, mientras que los niveles de lípidos en suero disminuyen. Lo anterior se debe a que MTTP transfiere lípidos a APOB como parte de la formación de VLDL, resultando en la exportación de VLDL al hígado y causando un incremento en la esteatosis hepática (Kahali et al., 2015). Por otro lado, es interesante destacar la correlación encontrada entre el alelo menor T con niveles más bajos de fosfatasa alcalina (ALP) en plasma, asociación que se conserva incluso después del ajuste por IMC, edad y género. Esto es consistente con lo reportado por Chambers et al. 2011. Los niveles séricos de ALP en hombres son más bajos en comparación con las mujeres en la población general del grupo control (CAC= 0) con diferencias significativas entre los grupos (Tabla VIII). Se sabe que los niveles séricos elevados de ALP pueden sugerir daño hepatocelular (Pratt y Kaplan 2000). Además, la presencia de niveles más altos de ALP sérico sumado a otras enzimas hepáticas (ALT, AST y GGT), sugieren una enfermedad hepática

progresiva, ya sea debido a HGNA o a otras causas (Sattar, Forrest, y Preiss 2014). Aunque se observan tendencias en el caso de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) con promedios más bajos en individuos con los genotipos que contienen el alelo T, es importante mencionar que las enzimas hepáticas ALT y AST no mostraron diferencias por genotipo. En conjunto estos resultados sugieren que posiblemente el mecanismo por el cual *TRIB1* tiene un papel en el HGNA sea a través de la regulación de los niveles de los lípidos, así como, del metabolismo de ALP y no de las enzimas hepáticas ALT y/o AST.

7.5. RNA largo no codificante *TRIBAL*

La relevancia de las asociaciones encontradas está relacionada con el hecho de que la variante rs2980869 del SNP se localiza río abajo del gen *TRIB1* en la región no codificante que ha sido identificada como un novedoso gen denominado *TRIBAL*. Este gen codifica para múltiples variantes de empalme (*splicing*) de un RNA largo no codificante (lncRNA, por sus siglas en inglés). Este lncRNA se ha asociado con la expresión del RNA mensajero de *TRIB1* y una menor expresión (20%) de este gen en pacientes del Ottawa Heart Study (Asselbergs et al. 2012; Douvris et al. 2014). Por ello, partiendo del hecho de que la variante rs2980869 se asoció con ciertas enfermedades metabólicas, ahora faltará determinar cómo esta variante genética interviene en el desarrollo de las mismas, y que factores ambientales pueden modular su efecto.

7.6. Fortalezas y limitaciones

El presente trabajo se encuentra anidado dentro de un proyecto mayor llamado GEA, diseñado específicamente para buscar factores genéticos asociados con EAC y sus factores de riesgo. Hasta ahora, este estudio es el único en su tipo en América Latina, diseñado como un estudio de casos y controles. Además, cuenta con una caracterización muy fina de fenotipos, que permite buscar asociaciones con una gran variedad de factores de riesgo cardiovascular. Usando el grupo control del estudio GEA pueden hacerse análisis de asociación con DMT2, HGNA, hipertensión, dislipidemias y obesidad. También es útil para evaluar asociación con rasgos metabólicos y bioquímicos que tienen una participación en cada una de estas enfermedades metabólicas. Otra ventaja es que se les ha dado seguimiento a los participantes, pudiendo considerarse como una cohorte.

Si bien los participantes del estudio tienen una gran cantidad de mediciones antropométricas, bioquímicas y de gabinete, el tamaño de la muestra es relativamente reducido. La “*n*” podría ser mucho mayor para poder incrementar el poder estadístico y detectar el efecto de variantes genéticas que tengan un efecto más modesto. Otra limitante, es que, al ser un estudio de asociación, los resultados encontrados no implican causalidad. Además, el presente estudio solo se analizó una variante genética, en el futuro se debe ampliar a un panel más amplio. Sin embargo, estos estudios contribuyen en la comprensión de cómo se presenta la EAC y sus comorbilidades.

7.7. Perspectivas

Los resultados del presente estudio contribuyen al mejor entendimiento del papel de la variante rs2980869 (cercana al gen *TRIB1*) en la manifestación de las enfermedades metabólicas. Sin embargo, es solo el comienzo para entender como esta variante genética afecta el riesgo de padecer EAC, HGNA y/o DMT2.

Será necesario realizar estudios que permitan determinar la influencia de este SNP (rs2980869) en relación con la regulación de la expresión del gen *TRIBAL* y si esta influencia tiene un efecto que module la expresión del gen *TRIB1*, con esto, determinar el mecanismo mediante el cual esta variante genética afecta el riesgo de padecer estas enfermedades metabólicas. Así mismo, será necesario determinar las interacciones que existen entre: 1) los genes *TRIBAL* y *TRIB1*; 2) con otros genes que tienen un papel importante; 3) y las interacciones gen-ambiente que participan en el desarrollo de estas patologías metabólicas de alta prevalencia en la población mexicana.

El complejo entendimiento de las enfermedades metabólicas (factor de riesgo de padecer EAC) merece abordajes cada vez más amplios. Es decir, será importante analizar a las entidades patológicas desde una perspectiva que integre los hallazgos encontrados, dejando de lado la idea de que estas enfermedades se desarrollan de forma independiente.

8. Conclusiones

El presente estudio provee los primeros hallazgos sobre el papel que tiene la variante genética rs2980869 (cercana al gen *TRIB1*) con las enfermedades metabólicas de alta prevalencia en la población mexicana (EAC, DMT2 y HGNA), así como, su asociación con los niveles séricos de C-HDL, ALP, glucosa y el HOMA-IR. Es importante resaltar que estas asociaciones difieren de acuerdo al género, debido a que esta variante parece tener un papel más importante en el género masculino.

9. Referencias Bibliográficas

1. Abraham, Gad, Aki S. Havulinna, Oneil G. Bhalala, Sean G. Byars, Alysha M. De Livera, Laxman Yetukuri, Emmi Tikkanen, et al. 2016. “Genomic Prediction of Coronary Heart Disease”. *European Heart Journal* 37 (43): 3267–78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw450>.
2. Acuña-Alonzo, Víctor, Teresa Flores-Dorantes, Janine K. Kruit, Teresa Villarreal-Molina, Olimpia Arellano-Campos, Tábita Hünemeier, Andrés Moreno-Estrada, et al. 2010. “A Functional ABCA1 Gene Variant Is Associated with Low HDL-Cholesterol Levels and Shows Evidence of Positive Selection in Native Americans”. *Human Molecular Genetics* 19 (14): 2877–85. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq173>.
3. Aguilar-Salinas, Carlos A., Samuel Canizales-Quinteros, Rosalba Rojas-Martínez, Roopa Mehta, Ma Teresa Villarreal-Molina, Olimpia Arellano-Campos, Laura Riba, Francisco J. Gómez-Pérez, y Ma Teresa Tusié-Luna. 2009. “Hypoalphalipoproteinemia in Populations of Native American Ancestry: An Opportunity to Assess the Interaction of Genes and the Environment”. *Current Opinion in Lipidology* 20 (2): 92–97.
4. Alberti, K. George M. M., Paul Zimmet, Jonathan Shaw, y IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. 2005. “The Metabolic Syndrome--a New Worldwide Definition”. *Lancet* 366 (9491): 1059–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8).
5. American Gastroenterological Association. 2002. “American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease”. *Gastroenterology* 123 (5): 1702–4.

6. Angulo, Paul. 2002. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease". *The New England Journal of Medicine* 346 (16): 1221–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMra011775>.
7. Ashley, Euan A., y Josef Niebauer. 2004. "Cardiology Explained". *Cardiology Explained*, 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2204/>.
8. Asselbergs, Folkert W., Yiran Guo, Erik P. A. van Iperen, Suthesh Sivapalaratnam, Vinicius Tragante, Matthew B. Lanktree, Leslie A. Lange, et al. 2012. "Large-Scale Gene-Centric Meta-Analysis across 32 Studies Identifies Multiple Lipid Loci". *American Journal of Human Genetics* 91 (5): 823–38. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.032>.
9. Assmann, Gerd, Paul Cullen, y Helmut Schulte. 2002. "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* 105 (3): 310–15. <https://doi.org/10.1161/hc0302.102575>.
10. Aulchenko, Yurii S., Samuli Ripatti, Ida Lindqvist, Dorret Boomsma, Iris M. Heid, Peter P. Pramstaller, Brenda W. J. H. Penninx, et al. 2009. "Loci Influencing Lipid Levels and Coronary Heart Disease Risk in 16 European Population Cohorts". *Nature Genetics* 41 (1): 47–55. <https://doi.org/10.1038/ng.269>.
11. Aung, Lynn Htet Htet, Rui-Xing Yin, Dong-Feng Wu, Qing Li, Ting-Ting Yan, Yi-Ming Wang, Hui Li, Dai-Xun Wei, Yuan-Lu Shi, y De-Zhai Yang. 2011. "Association of the TRIB1 Tribbles Homolog 1 Gene Rs17321515 A>G Polymorphism and Serum Lipid Levels in the Mulao and Han Populations". *Lipids in Health and Disease* 10 (diciembre): 230. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-230>.
12. Bacon, B. R., M. J. Farahvash, C. G. Janney, y B. A. Neuschwander-Tetri. 1994.

- “Nonalcoholic Steatohepatitis: An Expanded Clinical Entity”. *Gastroenterology* 107 (4): 1103–9. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90235-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90235-6).
13. Bandeali, Salman, y John Farmer. 2012. “High-Density Lipoprotein and Atherosclerosis: The Role of Antioxidant Activity”. *Current Atherosclerosis Reports* 14 (2): 101–7. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0235-2>.
14. Bauer, Robert C., Batuhan O. Yenilmez, y Daniel J. Rader. 2015. “Tribbles-1: A Novel Regulator of Hepatic Lipid Metabolism in Humans”. *Biochemical Society Transactions* 43 (5): 1079–84. <https://doi.org/10.1042/BST20150101>.
15. Ben-Aicha, Soumaya, Lina Badimon, y Gemma Vilahur. 2020. “Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters”. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (3): 732. <https://doi.org/10.3390/ijms21030732>.
16. Bomba, Lorenzo, Ezequiel L Nicolazzi, Marco Milanesi, Riccardo Negrini, Giordano Mancini, Filippo Biscarini, Alessandra Stella, Alessio Valentini, y Paolo Ajmone-Marsan. 2015. “Relative extended haplotype homozygosity signals across breeds reveal dairy and beef specific signatures of selection”. *Genetics, Selection, Evolution : GSE* 47 (1). <https://doi.org/10.1186/s12711-015-0113-9>.
17. Braillon, A, J P Capron, M A Hervé, C Degott, y C Quenum. 1985. “Liver in obesity.” *Gut* 26 (2): 133–39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1432435/>.
18. Browning, Jeffrey D., Lidia S. Szczepaniak, Robert Dobbins, Pamela Nuremberg, Jay D. Horton, Jonathan C. Cohen, Scott M. Grundy, y Helen H. Hobbs. 2004. “Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity”. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 40 (6): 1387–95. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>.
19. Burkhardt, Ralph, Sue-Anne Toh, William R. Lagor, Andrew Birkeland, Michael

- Levin, Xiaoyu Li, Megan Robblee, et al. 2010. "Trib1 Is a Lipid- and Myocardial Infarction-Associated Gene That Regulates Hepatic Lipogenesis and VLDL Production in Mice". *The Journal of Clinical Investigation* 120 (12): 4410–14. <https://doi.org/10.1172/JCI44213>.
20. Cai, Wen, Di-hua Weng, Ping Yan, Yu-ting Lin, Zheng-hui Dong, Mailamuguli, y Hua Yao. 2019. "Genetic polymorphisms associated with nonalcoholic fatty liver disease in Uyghur population: a case-control study and meta-analysis". *Lipids in Health and Disease* 18 (enero). <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0877-3>.
21. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Panos Deloukas, Stavroula Kanoni, Christina Willenborg, Martin Farrall, Themistocles L. Assimes, John R. Thompson, et al. 2013. "Large-Scale Association Analysis Identifies New Risk Loci for Coronary Artery Disease". *Nature Genetics* 45 (1): 25–33. <https://doi.org/10.1038/ng.2480>.
22. Carvalho, Sylene Coutinho Rampche de, Maria Tereza Cartaxo Muniz, Maria Deozete Vieira Siqueira, Erika Rabelo Forte Siqueira, Adriana Vieira Gomes, Karina Alves Silva, Laís Carvalho Luma Bezerra, Vânia D’Almeida, Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira, y Leila Maria M. Beltrão Pereira. 2013. "Plasmatic higher levels of homocysteine in Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)". *Nutrition Journal* 12 (1): 37. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-37>.
23. Chacín, Maricarmen, Joselyn Rojas, Carlos Pineda, Dalia Rodríguez, Maryluz Nuñez Pacheco, María Márquez Gómez, Nilka Leal, Roberto Añez, Alexandra Toledo, y Valmore Bermúdez Pirela. 2011. "Predisposición humana a la Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes: El genotipo Ahorrador y la incorporación de los diabetogenes al genoma humano desde la Antropología Biológica". *Síndrome cardiometabólico* 1 (1): 11–24. <http://biblat.unam.mx/en/revista/sindrome->

cardiometabolico/articulo/predisposicion-humana-a-la-obesidad-sindrome-metabolico-y-diabetes-el-genotipo-ahorrador-y-la-incorporacion-de-los-diabetogenes-al-genoma-humano-desde-la-antropologia-biologica.

24. Chambers, John C., Weihua Zhang, Joban Sehmi, Xinzhong Li, Mark N. Wass, Pim Van der Harst, Hilma Holm, et al. 2011. "Genome-Wide Association Study Identifies Loci Influencing Concentrations of Liver Enzymes in Plasma". *Nature Genetics* 43 (11): 1131–38. <https://doi.org/10.1038/ng.970>.
25. Chen, Lei, Dianna J. Magliano, y Paul Z. Zimmet. 2012. "The Worldwide Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus--Present and Future Perspectives". *Nature Reviews. Endocrinology* 8 (4): 228–36. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>.
26. Chopra H.K., y Ram C. Venkata S. 2019. "Recent Guidelines for Hypertension". *Circulation Research* 124 (7): 984–86. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314789>.
27. Clark, Jeanne M. 2006. "The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults". *Journal of Clinical Gastroenterology* 40 Suppl 1 (marzo): S5-10. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000168638.84840.ff>.
28. Cornier, Marc-Andre, Dana Dabelea, Teri L. Hernandez, Rachel C. Lindstrom, Amy J. Steig, Nicole R. Stob, Rachael E. Van Pelt, Hong Wang, y Robert H. Eckel. 2008. "The Metabolic Syndrome". *Endocrine Reviews* 29 (7): 777–822. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0024>.
29. Costa-Urrutia, Paula, Carolina Abud, Valentina Franco-Trecu, Valentina Colistro, Martha Eunice Rodríguez-Arellano, Joel Vázquez-Pérez, Julio Granados, y Marilia Seelaender. 2017. "Genetic Obesity Risk and Attenuation Effect of Physical Fitness in Mexican-Mestizo Population: A Case-Control Study". *Annals of Human Genetics*

- 81 (3): 106–16. <https://doi.org/10.1111/ahg.12190>.
30. Dedhia, Priya H., Karen Keeshan, Sacha Uljon, Lanwei Xu, Maria E. Vega, Olga Shestova, Meirav Zaks-Zilberman, Candice Romany, Stephen C. Blacklow, y Warren S. Pear. 2010. “Differential Ability of Tribbles Family Members to Promote Degradation of C/EBPalpha and Induce Acute Myelogenous Leukemia”. *Blood* 116 (8): 1321–28. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-229450>.
31. Deedwania, P. C., y R. Gupta. 2006. “Management Issues in the Metabolic Syndrome”. *The Journal of the Association of Physicians of India* 54 (octubre): 797–810.
32. DeLong, D. M., E. R. DeLong, P. D. Wood, K. Lippel, y B. M. Rifkind. 1986. “A Comparison of Methods for the Estimation of Plasma Low- and Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study”. *JAMA* 256 (17): 2372–77.
33. Després, Jean-Pierre, y Isabelle Lemieux. 2006. “Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome”. *Nature* 444 (7121): 881–87. <https://doi.org/10.1038/nature05488>.
34. Douvris, Adrianna, Sébastien Soubeyrand, Thet Naing, Amy Martinuk, Majid Nikpay, Andrew Williams, Julie Buick, Carole Yauk, y Ruth McPherson. 2014. “Functional Analysis of the TRIB1 Associated Locus Linked to Plasma Triglycerides and Coronary Artery Disease”. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 3 (3). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000884>.
35. “ENCUESTA NACIONAL DE SALUD Y NUTRICIÓN (ENSANUT) 2018”. 2018, 2.
36. Ensembl. 2020. “Homo Sapiens - Ensembl Genome Browser 99”. Ensembl. 2020.

http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index.

37. Ervin, R. Bethene. 2009. "Prevalence of Metabolic Syndrome among Adults 20 Years of Age and over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003-2006". *National Health Statistics Reports*, núm. 13 (mayo): 1-7.
38. Escobedo-de la Peña, Jorge, Gabriela Rodríguez-Ábrego, y Luisa Virginia Buitrón-Granados. 2010. "Morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Estudio ecológico de tendencias en población amparada por el Instituto Mexicano del Seguro Social entre 1990 y 2008". *Archivos de cardiología de México* 80 (4): 242-48.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1405-99402010000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
39. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003. "Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus". *Diabetes Care* 26 Suppl 1 (enero): S5-20.
<https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>.
40. Fall, Tove, y Erik Ingelsson. 2014. "Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome". *Molecular and Cellular Endocrinology* 382 (1): 740-57.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.018>.
41. Fontaine-Bisson, B., F. Renström, O. Rolandsson, F. Payne, G. Hallmans, I. Barroso, y P. W. Franks. 2010. "Evaluating the discriminative power of multi-trait genetic risk scores for type 2 diabetes in a northern Swedish population". *Diabetologia* 53 (10): 2155-62. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1792-y>.
42. FUJIMAKI, TETSUO, MITSUTOSHI OGURI, HIDEKI HORIBE, KIMIHIKO KATO, REIKO MATSUOKA, SHINTARO ABE, FUMITAKA TOKORO, et al.

2015. “Association of a transcription factor 21 gene polymorphism with hypertension”. *Biomedical Reports* 3 (1): 118–22. <https://doi.org/10.3892/br.2014.371>.
43. Gagliano, Sarah A., Michael R. Barnes, Michael E. Weale, y Jo Knight. 2014. “A Bayesian Method to Incorporate Hundreds of Functional Characteristics with Association Evidence to Improve Variant Prioritization”. *PLOS ONE* 9 (5): e98122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098122>.
44. Ghattas, Angie, Helen R. Griffiths, Andrew Devitt, Gregory Y. H. Lip, y Eduard Shantsila. 2013. “Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis: Where Are We Now?” *Journal of the American College of Cardiology* 62 (17): 1541–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043>.
45. Giraldoni, Alain Francisco Morejón. 2011. “Metabolic Syndrome. How to address the problem?” *Revista Finlay* 1 (2): 70-74–74. <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/45>.
46. Glass, C. K., y J. L. Witztum. 2001. “Atherosclerosis. the Road Ahead”. *Cell* 104 (4): 503–16.
47. GLGC. 2010. “GLGC”. WEB. 2010. <http://lipidgenetics.org/>.
48. Global Lipids Genetics Consortium, Cristen J. Willer, Ellen M. Schmidt, Sebanti Sengupta, Gina M. Peloso, Stefan Gustafsson, Stavroula Kanoni, et al. 2013. “Discovery and Refinement of Loci Associated with Lipid Levels”. *Nature Genetics* 45 (11): 1274–83. <https://doi.org/10.1038/ng.2797>.
49. Gordon, D. J., J. L. Probstfield, R. J. Garrison, J. D. Neaton, W. P. Castelli, J. D. Knoke, D. R. Jacobs, S. Bangdiwala, y H. A. Tyroler. 1989. “High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease. Four Prospective American

- Studies". *Circulation* 79 (1): 8–15. <https://doi.org/10.1161/01.cir.79.1.8>.
50. Gordon, Tavia, William P. Castelli, Marthana C. Hjortland, William B. Kannel, y Thomas R. Dawber. 1977. "High Density Lipoprotein as a Protective Factor against Coronary Heart Disease: The Framingham Study". *The American Journal of Medicine* 62 (5): 707–14. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90874-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90874-9).
51. Gotto, A. M. 1998. "Triglyceride as a Risk Factor for Coronary Artery Disease". *The American Journal of Cardiology* 82 (9A): 22Q-25Q. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00770-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00770-x).
52. Grove, Jane I., Mark Austin, Jeremy Tibble, Guruprasad P. Aithal, y Sumita Verma. 2016. "Monozygotic Twins with NASH Cirrhosis: Cumulative Effect of Multiple Single Nucleotide Polymorphisms?" *Annals of Hepatology* 15 (2): 277–82. <https://doi.org/10.5604/16652681.1193726>.
53. Hancock, Angela M, David B Witonsky, Adam S Gordon, Gidon Eshel, Jonathan K Pritchard, Graham Coop, y Anna Di Rienzo. 2008. "Adaptations to Climate in Candidate Genes for Common Metabolic Disorders". *PLoS Genetics* 4 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0040032>.
54. Hara, Kazuo, Nobuhiro Shojima, Jun Hosoe, y Takashi Kadowaki. 2014. "Genetic architecture of type 2 diabetes". *Biochemical and Biophysical Research Communications, Genomic Aspects of Common Diseases*, 452 (2): 213–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.08.012>.
55. Harst, Pim van der, y Niek Verweij. 2018. "Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease". *Circulation Research* 122 (3): 433–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312086>.

56. Hegedus, Z., A. Czibula, y E. Kiss-Toth. 2007. "Tribbles: A family of kinase-like proteins with potent signalling regulatory function". *Cellular Signalling* 19 (2): 238–50. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2006.06.010>.
57. Herrera, Blanca M., y Cecilia M. Lindgren. 2010. "The Genetics of Obesity". *Current Diabetes Reports* 10 (6): 498–505. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0153-z>.
58. Howson, Joanna M. M., Wei Zhao, Daniel R. Barnes, Weang-Kee Ho, Robin Young, Dirk S. Paul, Lindsay L. Waite, et al. 2017. "Fifteen New Risk Loci for Coronary Artery Disease Highlight Arterial-Wall-Specific Mechanisms". *Nature Genetics* 49 (7): 1113–19. <https://doi.org/10.1038/ng.3874>.
59. IBC 50K CAD Consortium. 2011. "Large-Scale Gene-Centric Analysis Identifies Novel Variants for Coronary Artery Disease". *PLoS Genetics* 7 (9): e1002260. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002260>.
60. INEGI. 2018. "CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DURANTE 2017". En . México. <https://doi.org/NÚM.538/19>.
61. International HapMap Consortium. 2003. "The International HapMap Project". *Nature* 426 (6968): 789–96. <https://doi.org/10.1038/nature02168>.
62. Inzucchi, Silvio E., Richard M. Bergenstal, John B. Buse, Michaela Diamant, Ele Ferrannini, Michael Nauck, Anne L. Peters, Apostolos Tsapas, Richard Wender, y David R. Matthews. 2012. "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)". *Diabetes Spectrum* 25 (3): 154–71. <https://doi.org/10.2337/diaspect.25.3.154>.
63. Ishizuka, Yuumi, Kazuhiro Nakayama, Ayumi Ogawa, Saho Makishima, Supichaya

- Boonvisut, Atsushi Hirao, Yusaku Iwasaki, et al. 2014. “TRIB1 Downregulates Hepatic Lipogenesis and Glycogenesis via Multiple Molecular Interactions”. *Journal of Molecular Endocrinology* 52 (2): 145–58. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0243>.
64. Jack, Leonard, Letia Boseman, y Frank Vinicor. 2004. “Aging Americans and Diabetes. A Public Health and Clinical Response”. *Geriatrics* 59 (4): 14–17.
65. Jason M., Tarkin, Joshi Francis R., y Rudd James H. F. 2014. “PET imaging of inflammation in atherosclerosis”. *Nature Reviews Cardiology*, núm. 8: 443. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.80>.
66. Jensen, Majken K., Eric B. Rimm, Jeremy D. Furtado, y Frank M. Sacks. 2012. “Apolipoprotein C-III as a Potential Modulator of the Association Between HDL-Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease”. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 1 (2). <https://doi.org/10.1161/JAHA.111.000232>.
67. Juraschek, Stephen P., Allan C. Gelber, Hyon K. Choi, Lawrence J. Appel, y Edgar R. Miller. 2016. “Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid”. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68 (12): 3002–9. <https://doi.org/10.1002/art.39813>.
68. Kahali, Bratati, Brian Halligan, y Elizabeth K. Speliotes. 2015. “Insights from Genome-Wide Association Analyses of Nonalcoholic Fatty Liver Disease”. *Seminars in Liver Disease* 35 (4): 375–91. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1567870>.
69. Kathiresan, Sekar, Olle Melander, Candace Guiducci, Aarti Surti, Noël P. Burt, Mark J. Rieder, Gregory M. Cooper, et al. 2008. “Six New Loci Associated with Blood Low-Density Lipoprotein Cholesterol, High-Density Lipoprotein Cholesterol or Triglycerides in Humans”. *Nature Genetics* 40 (2): 189–97.

- <https://doi.org/10.1038/ng.75>.
70. Kaur, Jasbir, Manzoor Malik, Rishabh Gulati, Shorya Azad, y Sandeep Goswami. 2014. “kaur et al 2014”.
71. Kiss-Toth, Endre. 2011. “Tribbles: ‘puzzling’ Regulators of Cell Signalling”. *Biochemical Society Transactions* 39 (2): 684–87. <https://doi.org/10.1042/BST0390684>.
72. Kraja, Aldi T., Daniel I. Chasman, Kari E. North, Alexander P. Reiner, Lisa R. Yanek, Tuomas O. Kilpeläinen, Jennifer A. Smith, et al. 2014. “Pleiotropic Genes for Metabolic Syndrome and Inflammation”. *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (4): 317–38. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.04.007>.
73. Kvist, H., B. Chowdhury, U. Grangård, U. Tylén, y L. Sjöström. 1988. “Total and Visceral Adipose-Tissue Volumes Derived from Measurements with Computed Tomography in Adult Men and Women: Predictive Equations”. *The American Journal of Clinical Nutrition* 48 (6): 1351–61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.6.1351>.
74. Lee, Crystal Man Ying, Rachel R. Huxley, Rachel P. Wildman, y Mark Woodward. 2008. “Indices of Abdominal Obesity Are Better Discriminators of Cardiovascular Risk Factors than BMI: A Meta-Analysis”. *Journal of Clinical Epidemiology* 61 (7): 646–53. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.08.012>.
75. Liang, Kai Ling, Loveena Rishi, y Karen Keeshan. 2013. “Tribbles in Acute Leukemia”. *Blood* 121 (21): 4265–70. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-471300>.
76. Libby, Peter, Paul M. Ridker, y Göran K. Hansson. 2011. “Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis”. *Nature* 473 (7347): 317–25.

<https://doi.org/10.1038/nature10146>.

77. Lohan, Fiona, y Karen Keeshan. 2013. "The Functionally Diverse Roles of Tribbles". *Biochemical Society Transactions* 41 (4): 1096–1100. <https://doi.org/10.1042/BST20130105>.
78. Longo, R., C. Ricci, F. Masutti, R. Vidimari, L. S. Croc e, L. Bercich, C. Tiribelli, y L. Dalla Palma. 1993. "Fatty Infiltration of the Liver. Quantification by 1H Localized Magnetic Resonance Spectroscopy and Comparison with Computed Tomography". *Investigative Radiology* 28 (4): 297–302.
79. Lorenzo, Carlos, Manel Serrano-Rios, Maria T. Martinez-Larrad, Rafael Gabriel, Ken Williams, Clicerio Gonzalez-Villalpando, Michel P. Stern, Helen P. Hazuda, y Steven M. Haffner. 2001. "Was the Historic Contribution of Spain to the Mexican Gene Pool Partially Responsible for the Higher Prevalence of Type 2 Diabetes in Mexican-Origin Populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study". *Diabetes Care* 24 (12): 2059–64. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.12.2059>.
80. Lusic, Aldons J., Rebecca Mar, y Paivi Pajukanta. 2004. "Genetics of Atherosclerosis". *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 5: 189–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.5.061903.175930>.
81. Makishima, Saho, Supichaya Boonvisut, Yuumi Ishizuka, Kazuhisa Watanabe, Kazuhiro Nakayama, y Sadahiko Iwamoto. 2015. "Sin3A-Associated Protein, 18 KDa, a Novel Binding Partner of TRIB1, Regulates MTTP Expression". *Journal of Lipid Research* 56 (6): 1145–52. <https://doi.org/10.1194/jlr.M057802>.
82. Mani, Preethi, y Anand Rohatgi. 2015. "Niacin Therapy, HDL Cholesterol, and Cardiovascular Disease: Is the HDL Hypothesis Defunct?" *Current atherosclerosis*

- reports* 17 (8): 521. <https://doi.org/10.1007/s11883-015-0521-x>.
83. Manolio, Teri A., Francis S. Collins, Nancy J. Cox, David B. Goldstein, Lucia A. Hindorff, David J. Hunter, Mark I. McCarthy, et al. 2009. "Finding the Missing Heritability of Complex Diseases". *Nature* 461 (7265): 747–53. <https://doi.org/10.1038/nature08494>.
84. Marchesini, G., M. Brizi, A. M. Morselli-Labate, G. Bianchi, E. Bugianesi, A. J. McCullough, G. Forlani, y N. Melchionda. 1999. "Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance". *The American Journal of Medicine* 107 (5): 450–55. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00271-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00271-5).
85. Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, y R. C. Turner. 1985. "Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man". *Diabetologia* 28 (7): 412–19. <https://doi.org/10.1007/bf00280883>.
86. McKimmie, Ryan L., Kurt R. Daniel, J. Jeffrey Carr, Donald W. Bowden, Barry I. Freedman, Thomas C. Register, Fang-Chi Hsu, Kurt K. Lohman, Richard B. Weinberg, y Lynne E. Wagenknecht. 2008. "Hepatic Steatosis and Subclinical Cardiovascular Disease in a Cohort Enriched for Type 2 Diabetes: The Diabetes Heart Study". *The American Journal of Gastroenterology* 103 (12): 3029–35. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02188.x>.
87. McPherson, Ruth, y Anne Tybjaerg-Hansen. 2016. "Genetics of Coronary Artery Disease". *Circulation Research* 118 (4): 564–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306566>.
88. Monga, Satdarshan P. S. 2010. *Molecular Pathology of Liver Diseases*. Springer Science & Business Media.

89. Morales, Pablo Antonio Kuri, Marcela Guillermina Velasco González, y Manuel Mondragón Y Kalb. 2016. “JOSÉ MELJEM MOCTEZUMA”, 151.
90. Murguía-Romero, Miguel, J. Rafael Jiménez-Flores, Santiago C. Sigrist-Flores, Diana C. Tapia-Pancardo, Arnulfo Jiménez-Ramos, A. René Méndez-Cruz, y Rafael Villalobos-Molina. 2015. “PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN YOUNG MEXICANS: A SENSITIVITY ANALYSIS ON ITS COMPONENTS”. *Nutricion Hospitalaria* 32 (1): 189–95. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9031>.
91. Nakajima, Toshiaki, Stephen Wooding, Takuro Sakagami, Mitsuru Emi, Katsushi Tokunaga, Gen Tamiya, Tomoaki Ishigami, et al. 2004. “Natural Selection and Population History in the Human Angiotensinogen Gene (AGT): 736 Complete AGT Sequences in Chromosomes from around the World”. *American Journal of Human Genetics* 74 (5): 898–916. <https://doi.org/10.1086/420793>.
92. Navab, Mohamad, Srinivasa T. Reddy, Brian J. Van Lenten, G. M. Anantharamaiah, y Alan M. Fogelman. 2009. “The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis”. *Journal of Lipid Research* 50 (Suppl): S145–49. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800036-JLR200>.
93. Neel, James V. 1962. “Diabetes Mellitus: A ‘Thrifty’ Genotype Rendered Detrimental by ‘Progress’?” *American Journal of Human Genetics* 14 (4): 353–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1932342/>.
94. Nelson, Christopher P., Anuj Goel, Adam S. Butterworth, Stavroula Kanoni, Tom R. Webb, Eirini Marouli, Lingyao Zeng, et al. 2017. “Association Analyses Based on False Discovery Rate Implicate New Loci for Coronary Artery Disease”. *Nature Genetics* 49 (9): 1385–91. <https://doi.org/10.1038/ng.3913>.
95. Nemec, E. D., L. Mansfield, y J. W. Kennedy. 1976. “Heart Rate and Blood Pressure

- Responses during Sexual Activity in Normal Males”. *American Heart Journal* 92 (3): 274–77. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(76\)80106-8](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(76)80106-8).
96. Nikpay, Majid, Anuj Goel, Hong-Hee Won, Leanne M. Hall, Christina Willenborg, Stavroula Kanoni, Danish Saleheen, et al. 2015. “A Comprehensive 1,000 Genomes-Based Genome-Wide Association Meta-Analysis of Coronary Artery Disease”. *Nature Genetics* 47 (10): 1121–30. <https://doi.org/10.1038/ng.3396>.
97. Nugent, Clare, y Zobair M. Younossi. 2007. “Evaluation and Management of Obesity-Related Nonalcoholic Fatty Liver Disease”. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* 4 (8): 432–41. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0879>.
98. O’Neill, S., y L. O’Driscoll. 2015. “Metabolic Syndrome: A Closer Look at the Growing Epidemic and Its Associated Pathologies”. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>.
99. Otero Morales, Jorge, Ana María Suárez Conejero, Luis Céspedes Lantigua, y Waldo Reboredo. 2006. “Diabetes mellitus: Diagnóstico positivo”. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 22 (1): 0–0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252006000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
100. Peters, Sanne A. E., Yankuba Singhatheh, Diana Mackay, Rachel R. Huxley, y Mark Woodward. 2016. “Total Cholesterol as a Risk Factor for Coronary Heart Disease and Stroke in Women Compared with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Atherosclerosis* 248 (mayo): 123–31. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016>.

101. Pickrell, Joseph K., Graham Coop, John Novembre, Sridhar Kudaravalli, Jun Z. Li, Devin Absher, Balaji S. Srinivasan, et al. 2009. “Signals of Recent Positive Selection in a Worldwide Sample of Human Populations”. *Genome Research* 19 (5): 826–37. <https://doi.org/10.1101/gr.087577.108>.
102. “Population Genetics Index: 유전체역학 2017”. s/f. Consultado el 5 de febrero de 2020. <https://jinseob2kim.github.io/PopGene.html>.
103. Pratt, D. S., y M. M. Kaplan. 2000. “Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients”. *The New England Journal of Medicine* 342 (17): 1266–71. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004273421707>.
104. Prentice, Andrew M. 2005. “Early Influences on Human Energy Regulation: Thrifty Genotypes and Thrifty Phenotypes”. *Physiology & Behavior* 86 (5): 640–45. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.055>.
105. Purcell, Shaun, Benjamin Neale, Kathe Todd-Brown, Lori Thomas, Manuel A. R. Ferreira, David Bender, Julian Maller, et al. 2007. “PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses”. *American Journal of Human Genetics* 81 (3): 559–75. <https://doi.org/10.1086/519795>.
106. Reiner, Željko, Alberico L. Catapano, Guy De Backer, Ian Graham, Marja-Riitta Taskinen, Olov Wiklund, Stefan Agewall, et al. 2011. “ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias”. *European Heart Journal* 32 (14): 1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>.
107. Rhys Williams, Stephen Colagiuri, Almutairi Reem, Pablo Aschner Montoya, y Abdul Basit. 2019. “IDF Diabetes Atlas - Home”. <https://diabetesatlas.org/>. International Diabetes Federation. 2019. <https://diabetesatlas.org/>.

108. Rhys Williams, Stephen Colagiuri, Reem Almutairi, Pablo Aschner Montoya, Abdul Basit, David Beran, Stéphane Besançon, Christian Bommer, Wenche Borgnakke, y Edward Boyko. 2019. “International Diabetes Federation”. International Diabetes Federation. *IDF DIABETES ATLAS* (blog). 2019. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
109. Riggs, Kayla A., y Anand Rohatgi. 2019. “HDL and Reverse Cholesterol Transport Biomarkers”. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 15 (1): 39–46. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-39>.
110. Romero-Velarde, Enrique, Liuba Marina Aguirre-Salas, Yussani Arelhi Álvarez-Román, Edgar Manuel Vásquez-Garibay, Erika Casillas-Toral, y Salvador Fonseca-Reyes. 2016. “[Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity]”. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social* 54 (5): 568–75.
111. Rossier, Bernard C., Murielle Bochud, y Olivier Devuyst. 2017. “The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective”. *Physiology (Bethesda, Md.)* 32 (2): 112–25. <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2016>.
112. Sabeti, P. C., S. F. Schaffner, B. Fry, J. Lohmueller, P. Varilly, O. Shamovsky, A. Palma, T. S. Mikkelsen, D. Altshuler, y E. S. Lander. 2006. “Positive Natural Selection in the Human Lineage”. *Science* 312 (5780): 1614–20. <https://doi.org/10.1126/science.1124309>.
113. Sacks, Frank M., Chunyu Zheng, y Jeffrey S. Cohn. 2011. “Complexities of Plasma Apolipoprotein C-III Metabolism”. *Journal of Lipid Research* 52 (6): 1067–70. <https://doi.org/10.1194/jlr.E015701>.
114. Sakakura, Kenichi, Masataka Nakano, Fumiyuki Otsuka, Elena Ladich, Frank

- D. Kolodgie, y Renu Virmani. 2013. "Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression". *Heart, Lung & Circulation* 22 (6): 399–411. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001>.
115. Sanz, Javier, Pedro R. Moreno, y Valentin Fuster. 2012. "The Year in Atherothrombosis". *Journal of the American College of Cardiology* 60 (10): 932–42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.045>.
116. Sattar, Naveed, Ewan Forrester, y David Preiss. 2014. "Non-alcoholic fatty liver disease". *The BMJ* 349 (julio). <https://doi.org/10.1136/bmj.g4596>.
117. Sayols-Baixeras, Sergi, Carla Lluís-Ganella, Gavin Lucas, y Roberto Elosua. 2014. "Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants". *The Application of Clinical Genetics* 7 (enero): 15–32. <https://doi.org/10.2147/TACG.S35301>.
118. Schunkert, Heribert, Inke R. König, Sekar Kathiresan, Muredach P. Reilly, Themistocles L. Assimes, Hilma Holm, Michael Preuss, et al. 2011. "Large-Scale Association Analysis Identifies 13 New Susceptibility Loci for Coronary Artery Disease". *Nature Genetics* 43 (4): 333–38. <https://doi.org/10.1038/ng.784>.
119. Shen, Jia, Abhinav Goyal, y Laurence Sperling. 2012. "The Emerging Epidemic of Obesity, Diabetes, and the Metabolic Syndrome in China". *Cardiology Research and Practice* 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/178675>.
120. Smith, Andrew J. P., Steve E. Humphries, y Philippa J. Talmud. 2015. "Identifying Functional Noncoding Variants from Genome-Wide Association Studies for Cardiovascular Disease and Related Traits". *Current Opinion in Lipidology* 26 (2): 120–26. <https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000158>.
121. Sookoian, Silvia, y Carlos J. Pirola. 2011. "Metabolic Syndrome: From the

- Genetics to the Pathophysiology”. *Current Hypertension Reports* 13 (2): 149–57. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0164-9>.
122. Sorbi, D., J. Boynton, y K. D. Lindor. 1999. “The Ratio of Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase: Potential Value in Differentiating Nonalcoholic Steatohepatitis from Alcoholic Liver Disease”. *The American Journal of Gastroenterology* 94 (4): 1018–22. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x>.
123. Srinivasa Babu, Aparna, Michael L. Wells, Oleg M. Teytelboym, Justin E. Mackey, Frank H. Miller, Benjamin M. Yeh, Richard L. Ehman, y Sudhakar K. Venkatesh. 2016. “Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions”. *Radiographics* 36 (7): 1987–2006. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160042>.
124. Sugiuchi, H., Y. Uji, H. Okabe, T. Irie, K. Uekama, N. Kayahara, y K. Miyauchi. 1995. “Direct Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Serum with Polyethylene Glycol-Modified Enzymes and Sulfated Alpha-Cyclodextrin”. *Clinical Chemistry* 41 (5): 717–23.
125. Sung, H. Y., H. Guan, A. Czibula, A. R. King, K. Eder, E. Heath, S. K. Suvarna, et al. 2007. “Human Tribbles-1 Controls Proliferation and Chemotaxis of Smooth Muscle Cells via MAPK Signalling Pathways”. *The Journal of biological chemistry* 282 (25): 18379–87. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610792200>.
126. Tabas, Ira, y Christopher K. Glass. 2013. “Anti-Inflammatory Therapy in Chronic Disease: Challenges and Opportunities”. *Science (New York, N.Y.)* 339 (6116): 166–72. <https://doi.org/10.1126/science.1230720>.
127. Teslovich, Tanya M., Kiran Musunuru, Albert V. Smith, Andrew C.

- Edmondson, Ioannis M. Stylianou, Masahiro Koseki, James P. Pirruccello, et al. 2010. “Biological, Clinical and Population Relevance of 95 Loci for Blood Lipids”. *Nature* 466 (7307): 707–13. <https://doi.org/10.1038/nature09270>.
128. Verweij, Niek, Ruben N. Eppinga, Yanick Hagemeijer, y Pim van der Harst. 2017. “Identification of 15 Novel Risk Loci for Coronary Artery Disease and Genetic Risk of Recurrent Events, Atrial Fibrillation and Heart Failure”. *Scientific Reports* 7 (1): 2761. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03062-8>.
129. Villarreal-Molina, Teresa, Carlos Posadas-Romero, Sandra Romero-Hidalgo, Erika Antúnez-Argüelles, Araceli Bautista-Grande, Gilberto Vargas-Alarcón, Eric Kimura-Hayama, et al. 2012. “The ABCA1 Gene R230C Variant Is Associated with Decreased Risk of Premature Coronary Artery Disease: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study”. *PloS One* 7 (11): e49285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049285>.
130. Voight, Benjamin F, Sridhar Kudaravalli, Xiaoquan Wen, y Jonathan K Pritchard. 2006. “A Map of Recent Positive Selection in the Human Genome”. *PLoS Biology* 4 (3). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040072>.
131. Voight, Benjamin F., Gina M. Peloso, Marju Orho-Melander, Ruth Frikke-Schmidt, Maja Barbalic, Majken K. Jensen, George Hindy, et al. 2012. “Plasma HDL Cholesterol and Risk of Myocardial Infarction: A Mendelian Randomisation Study”. *Lancet (London, England)* 380 (9841): 572–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60312-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2).
132. Walker, A. R., y B. F. Walker. 1989. “The Surgeon General’s Report on Nutrition and Health.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 50 (4): 884–86. <http://ajcn.nutrition.org/content/50/4/884>.

133. Wang, Long, Jinjin Jing, Qianxi Fu, Xiaojun Tang, Li Su, Shishi Wu, Ge Li, y Li Zhou. 2015. “Association study of genetic variants at newly identified lipid gene TRIB1 with coronary heart disease in Chinese Han population”. *Lipids in Health and Disease* 14 (mayo). <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0043-0>.
134. Wanless, I. R., y J. S. Lentz. 1990. “Fatty Liver Hepatitis (Steatohepatitis) and Obesity: An Autopsy Study with Analysis of Risk Factors”. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 12 (5): 1106–10. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120505>.
135. Waterworth, Dawn M., Sally L. Ricketts, Kijoung Song, Li Chen, Jing Hua Zhao, Samuli Ripatti, Yurii S. Aulchenko, et al. 2010. “Genetic Variants Influencing Circulating Lipid Levels and Risk of Coronary Artery Disease”. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30 (11): 2264–76. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201020>.
136. WHO. 2019. “Hypertension”. Official. <https://www.who.int/health-topics/Hypertension/>. WHO de 2019. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/hypertension>.
137. WHO Expert Consultation. 2004. “Appropriate Body-Mass Index for Asian Populations and Its Implications for Policy and Intervention Strategies”. *Lancet (London, England)* 363 (9403): 157–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15268-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15268-3).
138. Willer, Cristen J., Serena Sanna, Anne U. Jackson, Angelo Scuteri, Lori L. Bonnycastle, Robert Clarke, Simon C. Heath, et al. 2008. “Newly Identified Loci That Influence Lipid Concentrations and Risk of Coronary Artery Disease”. *Nature Genetics* 40 (2): 161–69. <https://doi.org/10.1038/ng.76>.
139. Willer, Cristen J., Elizabeth K. Speliotes, Ruth J. F. Loos, Shengxu Li, Cecilia

- M. Lindgren, Iris M. Heid, Sonja I. Berndt, et al. 2009. "Six New Loci Associated with Body Mass Index Highlight a Neuronal Influence on Body Weight Regulation". *Nature Genetics* 41 (1): 25–34. <https://doi.org/10.1038/ng.287>.
140. Witztum, Joseph L., y Andrew H. Lichtman. 2014. "The Influence of Innate and Adaptive Immune Responses on Atherosclerosis". *Annual Review of Pathology* 9: 73–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163936>.
141. Xue-Rui, Tan, Lv Ying, Yang Da-Zhong, y Chen Xiao-Jun. 2008. "Changes of Blood Pressure and Heart Rate during Sexual Activity in Healthy Adults". *Blood Pressure Monitoring* 13 (4): 211–17. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e3283057a71>.
142. Yilmaz, Yusuf. 2012. "Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions?" *Alimentary pharmacology & therapeutics* 36 (9): 815–23. <https://doi.org/10.1111/apt.12046>.
143. Zhang, Qing-Hui, Rui-Xing Yin, Wu-Xian Chen, Xiao-Li Cao, y Jin-Zhen Wu. 2019. "TRIB1 and TRPS1 Variants, G × G and G × E Interactions on Serum Lipid Levels, the Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke". *Scientific Reports* 9 (1): 2376. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38765-7>.
144. Zheng, Chunyu, Veronica Azcutia, Elena Aikawa, Jose-Luiz Figueiredo, Kevin Croce, Hiroyuki Sonoki, Frank M. Sacks, Francis W. Luscinskas, y Masanori Aikawa. 2013. "Statins Suppress Apolipoprotein CIII-Induced Vascular Endothelial Cell Activation and Monocyte Adhesion". *European Heart Journal* 34 (8): 615–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs271>.
145. Zhou, Li, Hu Ding, Xiaomin Zhang, Meian He, Suli Huang, Yujun Xu, Ying

Shi, et al. 2011. “Genetic Variants at Newly Identified Lipid Loci Are Associated with Coronary Heart Disease in a Chinese Han Population”. *PLoS ONE* 6 (11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027481>.

146. Zimmet, Paul, Dianna Magliano, Yuji Matsuzawa, George Alberti, y Jonathan Shaw. 2005. “The Metabolic Syndrome: A Global Public Health Problem and a New Definition”. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 12 (6): 295–300.
<https://doi.org/10.5551/jat.12.295>.