



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

**VARIANTES ALÉLICAS DE LA POBLACIÓN INDÍGENA QUE CONTRIBUYEN AL
DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN MEXICANA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. EN C. CID SOTO MIGUEL ANGEL

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS:
DRA. LORENA SOFÍA OROZCO OROZCO
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENOMICA

COMITÉ TUTOR:

DRA. MARTA ALICIA MENJIVAR IRAHETA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

DRA. SELVA LUCIA RIVAS ARANCIBIA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

AGOSTO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

**VARIANTES ALÉLICAS DE LA POBLACIÓN INDÍGENA QUE CONTRIBUYEN AL
DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN MEXICANA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. EN C. CID SOTO MIGUEL ANGEL

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS:
DRA. LORENA SOFÍA OROZCO OROZCO
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENOMICA

COMITÉ TUTOR:

DRA. MARTA ALICIA MENJIVAR IRAHETA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

DRA. SELVA LUCIA RIVAS ARANCIBIA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

AGOSTO

2023

COORDINACIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
FACULTAD DE MEDICINA
OFICIO: CGEP/CPCB/FMED/0452/2023
ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
P r e s e n t e

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **21 de febrero de 2022** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **DOCTOR EN CIENCIAS** del estudiante **CID SOTO MIGUEL ANGEL** con número de cuenta **99062648** con la tesis titulada **"VARIANTES ALÉLICAS DE LA POBLACIÓN INDÍGENA QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN MEXICANA"**, realizada bajo la dirección de la **DRA. LORENA SOFÍA OROZCO OROZCO**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DRA. MARCIA HIRIART URDANIVIA
Vocal: DR. HÉCTOR QUEZADA PABLO
Vocal: DRA. MARÍA DE LOURDES SEGURA VALDEZ
Vocal: DRA. VILMA ARACELI MALDONADO LAGUNAS
Secretario: DRA. MARTA ALICIA MENJIVAR IRAHETA

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 30 de mayo de 2023

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



RCHT/EARR/rcht

Agradecimientos Institucionales

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM por darme la oportunidad de cursar el doctorado.

Agradezco al CONACYT por los apoyos económicos otorgados con el número de Becario 225563.

Agradezco a mi tutora principal la Dra. Lorena Sofía Orozco Orozco por todos los conocimientos y la gran oportunidad de realizar este trabajo de tesis, por todos los apoyos brindados durante todo este tiempo. Agradezco a los miembros del comité tutor: La Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta y la Dra. Selva Lucía Rivas Arancibia.

Agradecimientos personales

Agradezco al Instituto Nacional de Medicina Genómica por brindar la infraestructura necesaria, así como todo el apoyo académico y los elementos necesarios para la consolidación de este trabajo.

Agradezco a la Dra. Angélica Martínez Hernández por la oportunidad de realizar este trabajo de tesis y por todos los apoyos y el aporte de conocimientos durante este trabajo de tesis.

Agradezco a mi familia por todo el apoyo brindado.

A mi esposa Angélica Méndez por todo el amor y el apoyo durante este trabajo.

INDICE	
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
➤ Historia y definiciones del SMet	3
➤ Epidemiología del SMet	5
➤ Aspectos fisiopatológicos de los componentes del SMet	5
➤ Factores ambientales	7
➤ Factores genéticos	8
➤ Historia y utilidad de los GWAS para el conocimiento de enfermedades multifactoriales	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVO GENERAL	17
➤ Objetivos Particulares	17
HIPÓTESIS	17
METODOLOGÍA	18
➤ Población de estudio	18
➤ Datos antropométricos y bioquímicos	19
➤ Extracción de DNA	21
➤ Cohorte de descubrimiento (CoDe)	21
➤ Cohorte de replicación (CoRe)	22
➤ Análisis estadístico	24
RESULTADOS	26
➤ Características clínicas y demográficas de la población de estudio	27
➤ Estructura genética y análisis de componentes principales (PCA)	29
➤ Análisis de asociación	31
➤ Resultados del GWAS en la CoDe	34
➤ Resultados del estudio de asociación en las variantes seleccionadas a partir del GWAS para el estudio de validación (CoRe)	53
➤ Análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas de las seis variantes seleccionadas a partir del GWAS	57
➤ Estudio de asociación en las variantes del grupo e genes de lipoproteínas <i>APOC3/A5</i>	65

➤ Análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas de SNVs en <i>APOC3/A5</i>	67
➤ Análisis de desequilibrio de ligamiento en SNVs en <i>APOC3/A5</i>	69
➤ Estudio de asociación en haplotipos en <i>APOC3/A5</i>	70
➤ Estudio de asociación de SNVs en los genes candidato <i>AKT1, GCKR</i> y <i>SOCS3</i>	71
➤ Análisis de las frecuencias de los MAFs entre las poblaciones AM y MEZ con distintas poblaciones continentales de los SNVs en <i>AKT1, GCKR</i> y <i>SOCS3</i>	79
DISCUSIÓN	88
CONCLUSIÓN	99
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
ANEXO (Artículo requisito para la obtención del grado)	115

RESUMEN

El síndrome metabólico (SMet) es un desafío para la salud pública debido a que es padecido por aproximadamente la cuarta parte de la población mundial y más del 40% de la población mexicana. Esta entidad multifactorial está dada por la interacción de factores genéticos y ambientales. Se ha reportado que las poblaciones de origen amerindio como la mexicana presenta mayor susceptibilidad al desarrollo de SMet. En este estudio se analizó la prevalencia de SMet y sus componentes en población amerindia mexicana (AM) y mestizos mexicanos (MEZ) y se observó que fueron de las más altas reportadas a nivel mundial, predominando en ambas poblaciones los niveles bajos de colesterol-HDL y los niveles altos de triglicéridos. Estas prevalencias elevadas de enfermedades metabólicas reflejan la importancia de incluir a poblaciones indígenas en los estudios.

Este trabajo es uno de los GWAS que incluye individuos con mayor componente amerindio e incluye una de las muestras más grandes de población indígena con un componente amerindio mayor a 95%. Se reportaron asociaciones por primera vez con SMet y sus componentes en las variantes: rs2423366 en el gen *PLCB1* para diabetes mellitus tipo 2 (DT2), rs1355597 en el gen *TSHZ2* con niveles bajos de C-HDL, rs4766660 en *RPH3A* a niveles elevados de presión arterial diastólica, rs7165728 con niveles elevados de C-HDL en las poblaciones de la región Norte del país y rs2842352 en *RREB1* asociada con protección a presión arterial elevada en la región Sureste del País.

Por otro lado se estudiaron las variantes en *APOC3*: rs5128 y en *APOA5*: rs2266788, rs2072560 y rs651821, encontrándose asociadas a niveles bajos de C-HDL, hipertrigliceridemia y SMet por primera vez en la población indígena. Estas variantes forman el haplotipo con los alelos de riesgo (GTCG) que de igual manera se asociaron con hipertrigliceridemia SMet e hiperglucemia.

Finalmente se estudiaron variantes que se han asociado previamente en otras poblaciones. Estas se encontraron diferencialmente asociadas con rasgos metabólicos entre AM y MEZ. Las variantes estudiadas fueron en *AKT1*: rs1130214, rs10141867 y rs33925946; *GCKR*: rs1260326 y rs780094; *SOCS3*: rs4969168, rs7221341 y rs9914220. Las variantes en *AKT1* se asociaron con hipertensión en MEZ pero no en AM, rs780094 en *GCKR* se asoció con protección hacia DT2 en AM y con protección a niveles bajos de C-HDL en los MEZ. El haplotipo CAT en *SOCS3* se asoció con SMet en MEZ y con riesgo para circunferencia de cintura elevada y DT2 en AM. Este trabajo presenta variantes genéticas asociadas por primera vez a rasgos metabólicos en población indígena mexicana así como en mestizos mexicanos y muestra las diferencias étnicas en la arquitectura genética y una asociación genética diferencial entre las poblaciones estudiadas.

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MEts) is a challenge for public health because it is present in approximately a quarter of the world population and more than 40% of the Mexican population. This multifactorial condition is given by the interaction of genetic and environmental factors. It has been reported that populations of Amerindian origin such as the Mexican have greater susceptibility to the development of MEts. In this study, the prevalence of MEts and its components in the Mexican Amerindian (AM) and Mexican Mestizo (MEZ) populations were analyzed and it was observed that they were among the highest reported worldwide, with low cholesterol in high density lipoproteins HDL-C levels and high levels of triglycerides prevailing in both populations. This high prevalence of metabolic diseases reflects the importance of including indigenous populations in the studies.

This study is one of the GWAS that includes individuals with the highest Amerindian component and includes one of the largest samples of indigenous population with an Amerindian component greater than 95%. For the first time were reported associations of MEts and its components with variants: rs2423366 in the gene *PLCB1* with type two diabetes (T2D), rs1355597 in *TSHZ2* with low levels of HDL-C, and rs4766660 in *RPH3A* with high levels of diastolic blood pressure in the Southeast region of the country.

On the other hand, the variant in *APOC3*: rs5128 and the variants in *APOA5*: rs2266788, rs2072560 and rs651821 were studied, being associated with low levels of HDL-C, hypertriglyceridemia and MEts for the first time in the indigenous population. This is the first report about these associations, which form the haplotype with risk alleles (GTCCG) that were also associated with MEts, hypertriglyceridemia and hyperglycemia.

Finally, variants that have been previously associated in other populations were studied. These were found to be differentially associated with metabolic traits between AM and MEZ. The variants studied were in *AKT1*: rs1130214, rs10141867 and rs33925946; *GCKR*: rs1260326 and rs780094; *SOCS3*: rs4969168, rs7221341 and rs9914220. Variants in *AKT1* were associated with hypertension in MEZ but not in AM, rs780094 in *GCKR* was associated with protection against T2D in AM and with protection at low levels of HDL-C in MEZ. The CAT haplotype in *SOCS3* was associated with MetS in MEZ and with risk for elevated waist circumference and T2D in MA. This work presents genetic variants associated for the first time with metabolic traits in the Mexican indigenous population as well as in Mexican mestizos and shows the ethnic differences in the genetic architecture and a differential genetic association between the studied populations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SMet) es un desafío para la salud pública ya que, además de que aproximadamente la cuarta parte de la población mundial lo padece, es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedades cardiovasculares (ECV). Este síndrome se caracteriza por la aparición simultánea o secuencial de 3 o más desórdenes metabólicos tales como: dislipidemias (triglicéridos altos y lipoproteínas de alta densidad bajas (C-HDL)), presión arterial elevada o hipertensión, glucosa elevada y obesidad abdominal. Otras anomalías como el estado proinflamatorio crónico, estado protrombótico, hígado graso no alcohólico y la apnea del sueño son entidades agregadas como manifestaciones del SMet, haciendo su definición y abordaje clínico aún más complejo (Kassi et al., 2011).

Historia y definiciones del SMet

El concepto de SMet, tiene sus orígenes en 1920 cuando Kylin mostró la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota (Kylin et al., 1923). Posteriormente, en 1947 se agrega a esta definición, la obesidad visceral y su correlación con ECV y DT2 (Vague et al., 1996). Sin embargo, fue hasta 1988 cuando se propone por primera vez el nombre de “Síndrome X” a un conjunto de factores de riesgo que desempeñan un papel fundamental para el desarrollo DT2 y ECV, principalmente por el mecanismo de resistencia a la insulina (RI) en tejidos blanco. A finales de la década de los 80’ esta definición de “Síndrome X” es cambiada por lo que ahora conocemos como SMet (Reaven et al., 1988). Existen aproximadamente 6 organizaciones que definen a esta entidad y a pesar de que cada una de ellas posee criterios propios, también tienen características comunes (Kaur et al., 2014) (Tabla 1). Por ejemplo, las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) toman en cuenta como criterio principal a la RI, por el contrario, para el Tercer Reporte del Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP-ATPIII) y la Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (AHA/NHLBI), los 5 parámetros tienen el mismo valor. Una de las desventajas de la OMS y la NECP-ATPIII es la delimitación de los puntos de corte para obesidad y/o circunferencia de cintura, ya que estas organizaciones consideran un valor único para todas las poblaciones sin considerar que cada grupo étnico tiene características propias, al menos en estos dos

componentes (Grundy et al., 2006; Zimmet et al., 2005). En la actualidad, la NCEP-ATPIII y AHA/NHLBI es el criterio más utilizado para definir al SMet.

Tabla 1. Criterios que definen al síndrome metabólico

Parámetro clínico	OMS	EGIR	NCEP-ATPIII Tres o más	AACE	IDF	AHA/NHLBI Tres o más
Resistencia a insulina	DT2, TGA, GAA, RI más dos de los siguientes	Incremento del 25% de los valores de insulina en plasma en no diabéticos más dos de los siguientes	-	TGA, GAA más alguno de los siguientes	-	-
Peso	Relación cintura cadera > 0.9 en hombres > 0.09 en mujeres y/o IMC > 30 kg/m ²	Circunferencia de cintura ≥94 cm en hombres ≥80 cm en mujeres	Circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres	IMC ≥ 25 kg/m ²	Circunferencia de cintura (según el grupo étnico) más dos de los siguientes	Circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
Lípidos: Triglicéridos y C-HDL.	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o C-HDL < 35 mg/dl en hombre o <39 mg/dl en mujer	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o C-HDL <39 mg/dl	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl C-HDL < 40mg/dl en hombre. < 50 mg/dl en mujer	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl C-HDL < 40mg/dl en hombre. < 50 mg/dl en mujer	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o recibir tratamiento C-HDL < 40mg/dl en hombre. < 50 mg/dl en mujer o recibir tratamiento	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o recibir tratamiento C-HDL < 40mg/dl en hombre. < 50 mg/dl en mujer o recibir tratamiento
Presión arterial	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg o recibir tratamiento	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg o recibir tratamiento	≥ 130/85 mmHg o recibir tratamiento
Glucosa	DT2, TGA, GAA	TGA, GAA, pero no diabetes	110 mg/dl o diagnóstico de diabetes	TGA, GAA, pero no diabetes	100 mg/dl o diagnóstico de diabetes	100 mg/dl o recibir tratamiento
Otros	Excreción urinaria de albúmina ≥ 20 mg/min o relación albúmina/creatinina en orina ≥ 30 mg/g	-	-	Otras características de resistencia a insulina.	-	-

TGA: tolerancia a la glucosa alterada, GAA: Glucemia en ayuno anormal, IMC: Índice de masa corporal. RI: resistencia a insulina. OMS= Organización Mundial de la Salud. EGIR= Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina. NCEP-ATPIII= Tercer Reporte del Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol. AACE=Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos. IDF=Federación Internacional de Diabetes. AHA/NHLBI= Asociación Americana del corazón/Instituto Nacional del corazón, pulmón y sangre.

Epidemiología del SMet

México es uno de los países con mayor prevalencia de SMet, más del 40% de la población lo padece (Salas et al., 2014), es más frecuente en zonas metropolitanas (>100,000 habitantes) que en las rurales (<2,500 habitantes). La prevalencia del SMet varía de acuerdo con la edad, el sexo, el origen étnico, el estado socioeconómico, el estilo de vida (dieta y actividad física), los antecedentes familiares y el consumo de tabaco o alcohol (Rojas et al., 2010; Aguilar-Salinas et al., 2014).

Aspectos fisiopatológicos de los componentes del SMet

El SMet es una enfermedad compleja, donde la interacción entre factores genéticos y ambientales (estilo de vida, principalmente en hábitos alimenticios y actividad física) contribuye a su desarrollo (De Edelenyi et al., 2008). Los individuos con SMet también pueden presentar RI, disfunción endotelial, estado de hipercoagulabilidad y estrés crónico (Guo S et al., 2014).

La insulina, es una hormona producida por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas, cuya función es permitir que la glucosa, proveniente de los alimentos, entre de la sangre a las células para su metabolismo y así obtener energía. Cuando existe un defecto en la capacidad de la insulina para disminuir los niveles glucosa en plasma se dice que hay “resistencia a insulina”, esto es debido a la alteración en la señalización en los tejidos sensibles, lo que resulta como una hiperinsulinemia en ayuno y postprandial (Hiriart et al.,).

La RI también suprime la lipólisis en los adipocitos, conduciendo a la elevación de los niveles de ácidos grasos libres y del almacenamiento de triglicéridos. Esta disfunción, conlleva al incremento del estrés oxidativo y de la respuesta proinflamatoria, la cual puede desencadenar disfunción endotelial como evento inicial de la enfermedad aterosclerótica microvascular (Samuel S et al., 2013). Aunque la lipólisis varía entre los diferentes depósitos de grasa visceral, los niveles de ácidos grasos libres en plasma aumentan en el SMet, lo que refleja una alteración en la señalización de insulina en sus tejidos blanco, causando la absorción de ácidos grasos libres para exceder su oxidación. Esto produce una acumulación intracelular de lípidos derivados, incluyendo la acetil coenzima A, diacilglicerol y ceramidas, así como una mayor interrupción de la señalización de insulina.

Finalmente, el aumento de ácidos grasos libres permite la producción y liberación de VLDL, además durante la obesidad abdominal, el tejido adiposo produce en grandes cantidades la

proteína colesterol ester transferasa (CETP) que facilita la transferencia de HDL a VLDL, lo que contribuye a los bajos niveles de C-HDL (Hiriart et al., 2013). El almacenamiento anormal de triglicéridos por la RI, es generado por un aumento en los niveles de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), lo que a su vez, provoca una reducción del C-HDL y de las partículas de LDL (lipoproteínas de baja densidad). El incremento de los niveles de VLDL y la disminución de C-HDL y LDL se asocian directamente con el riesgo a desarrollar SMet y ECV (Ginsberg et al., 2005; Taskinen., 2003).

Otro de los componentes del SMet, es la circunferencia de cintura elevada, la cual acompaña frecuentemente a la obesidad abdominal que se define por una cantidad excesiva de grasa abdominal y/o hipertrofia celular (incremento del tamaño del adipocito), esto hace más importante a este que el IMC para la identificación de la obesidad central (Lau et al., 2005; Alberti et al., 2009). El tejido adiposo es un órgano endocrino que presenta interacciones con otros órganos mediante la liberación de biomoléculas sintetizadas en el adipocito. La expansión de este tejido, favorece la liberación de ácidos grasos y predispone a la acumulación de grasa ectópica en hígado, músculo y tejido visceral, convirtiéndose en un factor de riesgo cardiovascular (Halberg et al., 2008).

Finalmente, existe una clara relación entre la presencia de hipertensión y los diferentes componentes del SMet (Johansen et al., 2011; Lusic et al., 2008; Matfin et al., 2010; Morse et al., 2005). La hipertensión y la RI comparten procesos biológicos similares, como la inflamación y la disfunción endotelial. Adicionalmente, diversos estudios han sugerido que la hiperinsulinemia y la hiperglucemia activan el sistema renina-angiotensina por un incremento en la expresión de angiotensina II (*AGT*) y del receptor angiotensina I (*AGTR1*), los cuáles pueden contribuir al desarrollo de hipertensión. Aún más, existe evidencia de que la RI y la hiperinsulinemia activan el sistema nervioso simpático (SNS), lo que resulta en un incremento en la reabsorción de sodio por el riñón y por lo tanto del gasto cardiaco que conduce a una vasoconstricción que conlleva a hipertensión (Malhotra et al., 2001).

Factores ambientales

Dentro de los principales factores ambientales que conducen a la aparición de SMet o alguno de sus componentes se encuentran una dieta hipercalórica y la inactividad física. Diversos estudios han demostrado que el sedentarismo, en conjunto con el consumo frecuente de alimentos con alto contenido calórico (grasas saturadas, grasas trans, colesterol y carbohidratos refinados) y un menor consumo de frutas y verduras, conducen al desarrollo de desórdenes metabólicos como obesidad, dislipidemia e hiperglucemia. En este sentido, estudios epidemiológicos y de intervención sugieren que la orientación alimentaria es la mejor estrategia para reducir el riesgo cardiovascular y el SMet (Schulte et al., 2015).

Interesantemente, se ha demostrado que durante el desarrollo uterino se modula la función de diversos tejidos con actividad metabólica en la vida postnatal. Existen evidencias que una mala nutrición fetal induce a la disfunción de las células β pancreáticas y de los tejidos sensibles a la insulina que condicionan la aparición de SMet o alguno de sus componentes (Albornoz López et al., 2012). Además, se ha postulado que una restricción nutricional en recién nacidos genera una disminución de los niveles de insulina y factores de crecimiento como el IGF-1, que podría desencadenar una RI en la edad adulta. De la misma manera, se ha descrito que un incremento en el estrés oxidativo durante el crecimiento intrauterino conduce a un crecimiento fetal alterado y al desarrollo de SMet en la vida adulta. Finalmente, se ha demostrado una asociación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de enfermedades metabólicas, particularmente sobrepeso y obesidad en adolescentes (Barrera-Reyes et al., 2015; Velazquez-Bautista et al., 2017)

Factores genéticos

En el año 2003, gracias al Proyecto del Genoma Humano, se concluyó la secuenciación total del DNA humano, cuya finalidad fue descifrar la información contenida en los genes para dilucidar su significado, regulación y funcionamiento. Uno de los logros más significativos fue el de identificar la totalidad de las variantes que contribuyen a la individualidad genética, así como a la salud y a la enfermedad (Frazer et al., 2007). Las variantes de un solo nucleótido (SNVs) son las más frecuentes, ocupan aproximadamente el 90% de las variaciones genómicas y son las más distribuidas dentro del genoma (Hedman et al., 2014).

Estudios de ligamiento, asociación de gen candidato y de genoma completo (GWAS: del inglés Genome-Wide Association Studies), así como de epigenética, micro RNAs, RNA largos no codificantes, biología de sistemas y recientemente los de secuenciación de nueva generación (NGS), han contribuido para identificar factores genéticos asociados a SMet y a algunos de sus componentes (Dizaji, 2018). Principalmente los estudios de GWAS y NGS han tenido mayor auge en los últimos años y a partir de estos, una gran variedad de genes se han asociado con diferentes componentes del SMet. Algunos ejemplos de ellos son:

- a Dislipidemias en *ANGPTL3*, *DOCK7*, *ATG4C*, *GCKR*, *APOB*, *MLXPL*, *LPL*, *TRIB1*, *APOA1-C3-A4-A5*, *ZNF259*, *PLTP*, *ABCA1*, *CETP*, *PLTP* (Johansen C et al 2011; Kathiresan et al., 2008).
- b Presión arterial: *ADAMTS58*, *TBX3*, *ULK3*, *WNT3*, *CAPZA1*, *CYP17A1*, *ADRB1* (Ehret GB et al 2011; Fox ER et al., 2011).
- c Obesidad: *DNM/PIGC*, *FTO*, *PLXND1*, *PPARG*, *GRID1*, *GABRG1*, *ZNF608*, *LY86*, *PARK2* (Singh RK et al 2017; Goodarzi et al., 2018).
- d Niveles elevados de glucosa: *TCF7L2*, *SLC16A11*, *KCNQ1*, *TXNL4B*, *CDKAL1*, *CAMK1D*, *ANK1* (Ziki et al., 2016).

La interacción entre el medio ambiente y la genética han llevado a postular la teoría del “Genotipo ahorrador” que podría, en parte, explicar la aparición acelerada de las enfermedades metabólicas (EMet) en la época actual (Neel, 1999). Esta teoría se basa en la hipótesis de que durante el curso de la evolución, el ser humano estuvo expuesto a periodos de hambruna y escasez de recursos, lo que condujo a la selección natural que conllevó al enriquecimiento de

variantes genéticas que favorecieron un almacenamiento de energía y nutrientes más eficiente, otorgando una ventaja de supervivencia (Neel, 1962).

Sin embargo, en las sociedades modernas, con el estilo de vida donde es común el acceso a alimentos con alto contenido calórico y la baja actividad física, esta ventaja selectiva resulta en una alta incidencia de trastornos metabólicos (Genné-Bacon, 2014). En apoyo a esta hipótesis, las poblaciones indígenas cercanas a las áreas urbanas tienen una mayor presencia de trastornos metabólicos en comparación con su contraparte, con el mismo fondo genético, que permanecen en zonas rurales. Estudios recientes han identificado variantes genéticas que podrían haber sido seleccionadas y que tienen mayor frecuencia en poblaciones mestizas e indígenas, como es el caso de un haplotipo en el gen *SLC16A11* que confiere un mayor riesgo para desarrollar DT2, o de la variante funcional *ABCA1/R230C*, que se ha asociado de manera sistemática con niveles bajos de C-HDL.

Otros genes donde se han identificado variantes postuladas como ahorradoras son *LEPR*, *FTO*, *KSR2* y *MC4R*, los cuales han mostrado una correlación positiva con hiperfagia, obesidad y una disminución del gasto energético en adultos y niños de diferentes poblaciones (Dong et al., 2018; Pearce et al., 2013; Freathy R et al., 2008). Uno de los más estudiados es *FTO* (fat mass and obesity), el cual codifica para una proteína con homología a oxigenasa Fe(II)- y 2-oxoglutarato-dependientes, que catalizan la desmetilación de 3-metilamina en el DNA. Diversas variantes dentro de este gen (rs8550136, rs1421085, rs17817449 y rs9939609) se han asociado con un incremento en el índice de masa corporal (IMC), obesidad y sedentarismo en distintas poblaciones, incluyendo la mexicana (Chambers et al., 2008; Klimentidis et al., 2016; Saldaña-Alvarez et al., 2016; Castillo., et al 2017).

Historia y utilidad de los GWAS para el conocimiento de enfermedades multifactoriales.

Los GWAS analizan una gran cantidad de SNVs a lo largo del genoma con una estrategia libre de hipótesis o independientemente de la naturaleza y función de las variantes, encontrando relaciones directas con la patogénesis de estas entidades, lo que ha generado un gran avance en el conocimiento y la identificación de los riesgos genéticos a enfermedades complejas. El diseño más frecuente de los GWAS es el de casos y controles, donde la selección del número de individuos está dada por la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio. Una de las limitantes de este tipo de estudio, son los posibles falsos positivos, por lo que los resultados obtenidos deben ser replicados en otras poblaciones (Clarke et al., 2011). En algunos casos, las asociaciones genéticas encontradas pueden ser dadas por el desequilibrio de ligamiento (LD) de la variante asociada con la verdadera. El LD es la asociación no azarosa de distintas variantes génicas, o de otros tipos de secuencias de DNA y es producto de la no segregación independiente de las variantes en una población.

Cuando un conjunto de alelos de diferentes loci dentro un cromosoma son transmitidos juntos se dice que hay un haplotipo (Slatkin, 2008), cuando estos se encuentran en LD son de gran utilidad en los estudios de asociación, ya que con el estudio de una sola variante (tagSNVs) es posible sugerir que los resultados son iguales para todas las variantes involucradas en el LD, lo que permite tener una cobertura amplia del genoma de manera más eficiente y menos costosa.

En poblaciones europeas, los GWAS han permitido identificar una gran variedad de genes asociados a la susceptibilidad o protección al desarrollo de SMet y sus componentes, como lo son: *LPL*, *APOE*, *MC4R*, *FTO* y *TCFL72*, involucrados en los procesos de regulación de la lipólisis, termogénesis y metabolismo de la glucosa (Taylor et al., 2013; Frayling T et al., 2007). Otros estudios han identificado la variante *V103I* no sinónima dentro del gen *MC4R*, así como las variantes rs129700134, rs17782313 y rs17700633 en una región cercana al gen, asociadas con el riesgo a desarrollar obesidad, RI y circunferencia de cintura elevada en población indú, y en individuos del Reino Unido con ancestría indú y europea (Chambers et al., 2008). El gen *MC4R* codifica para una proteína receptora de membrana mediadora de señales hormonales en el tejido adiposo y juega un papel importante en la regulación del apetito y la saciedad (Beckers et al., 2103; Heid et al., 2008). Diferentes SNVs en *FTO* también han mostrado asociación con obesidad, IMC y SMet en diversas poblaciones como las europeas, asiáticas y mexicana (Attaoua et al., 2009; Saldaña-Alvarez., 2016).

Los GWAS han evidenciado una correlación de diversos genes asociados con distintas enfermedades metabólicas. Por mencionar algunos ejemplos, *TCF7L2*, *SLC308A*, *SLC16A11*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *HHEX-IDE*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *KCNJ11*, *WFS1*, *JAZF1*, *TSPAN8*, *CD123/CAMK1D* y *MTNR1B* han sido implicados con DT2, en las funciones de las células β -pancreáticas y en el metabolismo de la insulina (Saxena et al., 2007; Sladek et al., 2007; Takeuchi et al., 2010; Voight et al., 2010; Zeggini et al., 2008).

En relación a las dislipidemias, la correlación se ha observado con variantes en los genes *APOAV*, *APOAIV*, *APOCIII-APOAI* *APOAV* y *APOCIII*, *APOE*, *CETP*, *MLXIPL* *TRIB1*, *GCKR* y *LPL*, sin embargo, estas variantes, sólo explican aproximadamente el 10% de la etiología de las dislipidemias (Johansen et al., 2011). Por otra parte, en población de origen europeo se ha mostrado una correlación entre los niveles bajos de colesterol HDL y variantes en *GALNT2* y entre los niveles elevados de triglicéridos y los genes *TBL2*, *MLXIPL*, *TRIB1*, *GALNT2*, *ANGPTL3*, *APOA5*, *GCKR*, *LPL*, *APOB*, *MLXIPL*, *TRIB1*, *ANGPTL3* y *NCAN* (Kathiresan et al., 2008; Johansen et al., 2010). Finalmente, los GWAS también han permitido identificar diversos genes asociados con hipertensión tales como: *ADORA2A*, *ADM*, *AGT*, *NPR3*, *APOB*, *ARHGAP42*, *EDN*, *EDN1*, *EDNRA*, *GUCY1A3*, *GUCY1B3*, *HP*, *IL6R*, *LPL*, *NOS3*, *SH2B3*, *GNASEDN3*, *NPPA-NPPB* y *CYP17A1* (Ehret et al., 2013).

En población afroamericana, que tienen la peculiaridad de ser la de mayor prevalencia de hipertensión a nivel mundial (40%), además, se han observado fuertes asociaciones con *GPR98* y *ARRDC3* (Fox et al., 2011), resaltando la importancia de estudiar diferentes poblaciones, ya que cada una de ellas tienen variantes génicas propias con asociación diferencial para cada padecimiento. En relación a este último punto, las poblaciones latinas o con un gran componente amerindio han quedado rezagadas en estos conocimientos, ya que la mayoría de los GWAS han sido diseñados con variantes frecuentes en poblaciones europeas y asiáticas, por lo que es muy probable que existan variantes aún sin identificar en estas poblaciones. En este sentido, los primeros estudios fueron con el objetivo de encontrar SNVs relacionadas con DT2 en población mexicana. Por ejemplo, los genes *UBQNL*, *OR52H1*, *RALGSPS2* y *EGR2* se encontraron asociados a esta entidad en una población de México-americanos de la ciudad de Texas, EUA. En otros estudios de población mexicana se documentó la asociación de *PER3*, *PARD3B*, *EPHA4*, *TOMM7*, *PTPRD*, *RREB1*, *UBQNL*, *OR52H1* *RALGSPS2*, *EGR2* y *CAPN10* con esta patología (Below JE. et al 2011; Del Bosque-Plata et al., 2004; Hanis et al., 1996). Por otra parte, en el gen *MLXIPL*, la variante rs3812316 ha mostrado asociación con niveles altos de triglicéridos en individuos mexicanos, siendo el alelo de riesgo más frecuente en nuestra

población en comparación con los europeos, asiáticos y africanos, lo que se sugiere, la existencia de variantes enriquecidas en la población mexicana (Kooner et al., 2008). Otros genes que han mostrado asociación en población mexicana con concentraciones altas de triglicéridos son *RORA* y *SIK3*. Interesantemente, los individuos portadores del alelo de riesgo en *SIK3*, después de la ingesta rica en grasa, presentaron niveles más altos de triglicéridos en comparación con los individuos no portadores. Esta observación llevó a la conclusión de que la arquitectura genética de las poblaciones con una gran ancestría amerindia, como la mexicana, responden de manera diferencial ante un estímulo o comida rica en grasa y pudiera ser en parte, la explicación de la elevada prevalencia de dislipidemias y obesidad que se observa en los mexicanos (Ko et al., 2014).

En 2013 se realizó el primer GWAS en mexicanos en un grupo de individuos con dislipidemias. Las variantes más asociadas se identificaron en los genes *APOA5*, *GCKR*, *LPL*, *CILP2* y *NCP1* seguidos de *ANGPTL3*, *TIMD4*, *MLXIPL* (identificadas previamente). Interesantemente, las frecuencias de los alelos de riesgo en *APOA5*, *ANGPTL3*, *NCP1* y *TIMD4* fueron más altas en mexicanos que en las reportadas para otras poblaciones (Weissglas-Volkov et al., 2013), lo que nuevamente evidencia que en nuestra población existen variantes raras o exclusivas, las cuales no habían sido reveladas con anterioridad.

Aunque la población indígena ha sido poco estudiada, se ha demostrado la existencia de variantes enriquecidas o exclusivas con fuertes asociaciones a entidades metabólicas en esta población. El primer estudio fue en los Pimas de EUA donde se encontró una variante altamente frecuente, localizada en el gen *DNER*, asociada con DT2 (Hanson et al., 2014). Otro estudio reveló que la variante no sinónima R230C (cisteína por arginina) en el gen *ABCA1* está asociada con niveles bajos de C-HDL, obesidad, DT2 y SMet y es exclusiva de poblaciones indígenas de América. Esta variante juega un papel importante en el transporte de colesterol, principalmente en el hígado, y afecta la regulación y la secreción de la insulina (Acuña-Alonzo et al., 2010). En nuestro grupo de trabajo, como parte del consorcio SIGMA (del inglés: Slim Initiative in genomic medicine for the Americas) se reportó un haplotipo en el gen *SLC16A11* que explica aproximadamente el 20% del incremento de DT2 en los mexicanos. Este haplotipo se encontró con una elevada frecuencia en latinos, estuvo ausente en africanos y muy poco frecuente en poblaciones de origen asiático (12%) y europeo (2%). Funcionalmente, el haplotipo induce cambios en el metabolismo de los ácidos grasos y lípidos que se asocian directamente con el desarrollo de DT2 (Williams Amy et al., 2014). Se ha propuesto que la presencia de un *cis*-eQTL (loci que contribuye a la variación de los niveles de expresión de RNA o proteínas) reduce la

expresión de SLC16A11 en el hígado, por otro lado, la interrupción de una interacción con una proteína chaperona que provoca una disminución en la membrana plasmática y reduciendo los niveles y la función de SLC16A11. Por lo que se ha sugerido que *SLC16A11* es el gen causal en este locus. Esta proteína es un transportador y esa perturbación genética que afecta la función induce cambios en el metabolismo de ácidos grasos y lípidos que se asocia con un DT2. A partir de estos hallazgos, se ha propuesto que *SLC16A11* podría ser un excelente blanco terapéutico con grandes beneficios para los pacientes (Rusu et al., 2017). Otra variante enriquecida en poblaciones latinas es la pE508K (c.1522G>A) en el gen *HNF1A*, el la cual se ha relacionado con diabetes juvenil tipo 3 (MODY3) y en algunos estudios también se ha mostrado que tiene una implicación en DT2 en latinos (Estrada et al., 2014).

En las últimas décadas, México ha tenido un alarmante incremento de las enfermedades metabólicas (EMets), y actualmente tiene una de las mayores prevalencias en todo el mundo (Salas et al., 2014). Algunos estudios han sugerido que un antecedente genético amerindio juega un papel importante en la susceptibilidad a estas enfermedades (Aguilar Salinas et al., 2014). La gran mayoría de la población mexicana es mestiza con un fuerte componente amerindio (56%) (Silva-Zolezzi et al., 2009), y según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) se estima que en México existen 15.7 millones de indígenas distribuidos en 68 etnias diferentes (Tabla 2). En la actualidad, 6.6 millones hablan exclusivamente su lengua nativa y estas se catalogan y distribuyen en 11 familias lingüísticas (Fig 1) (INALI 2014).

Tabla 2. Familias lingüística y pueblos indígenas.

Familia Lingüística	Pueblo Indígena
I Álgica (1)	Kickapoo
II Yuto-Nahua (11)	Cora,Guarijío,Huichol,Mayo, Náhuatl,Pápago,Pima, Tarahumara,Tepehuano del Norte,Tepehuano del Sur y Yaqui
III Cochimí-Yumana (5)	Cucapá, Kiliwa,Kumiai,Ku'ahl,Paipai
IV Seri (1)	Seri
V Oto-Mangue (18)	Amuzgo,Cuicateco,Chatino,Chichimeco Jonaz,Chinanteco, Chocholteco,Ixcateco,Matlatzinca, Mazahua,Mazateco, Mixteco,Otomí,Pame,PopolocaTlahuica,Tlapaneco,Triqui, Zapoteco
VI Maya (20)	Akateko,Awakateco,Chontal De Tabasco,Chuj,Ch'ol,Huasteco,Ixil,Jakalteco,Kaqchikel,K'iche Lacandón,Mam,Maya,Qato'k,Q'anjob'al,Q'eqchi',Teko, Tojolabal,TSeltal,Tsotsil,
VII Totonaco-Tepehua (2)	Tepehua,Totonaco
VIII Tarasca (1)	Tarasco
IX Mixe-Zoque (7)	Ayapaneco, Mixe,Oluteco, Popoloca De La Sierra,Sayulteco, Texistepequeño,Zoque
X Chontal De Oaxaca (1)	Chontal De Oaxaca
XI Huave (1)	Huave

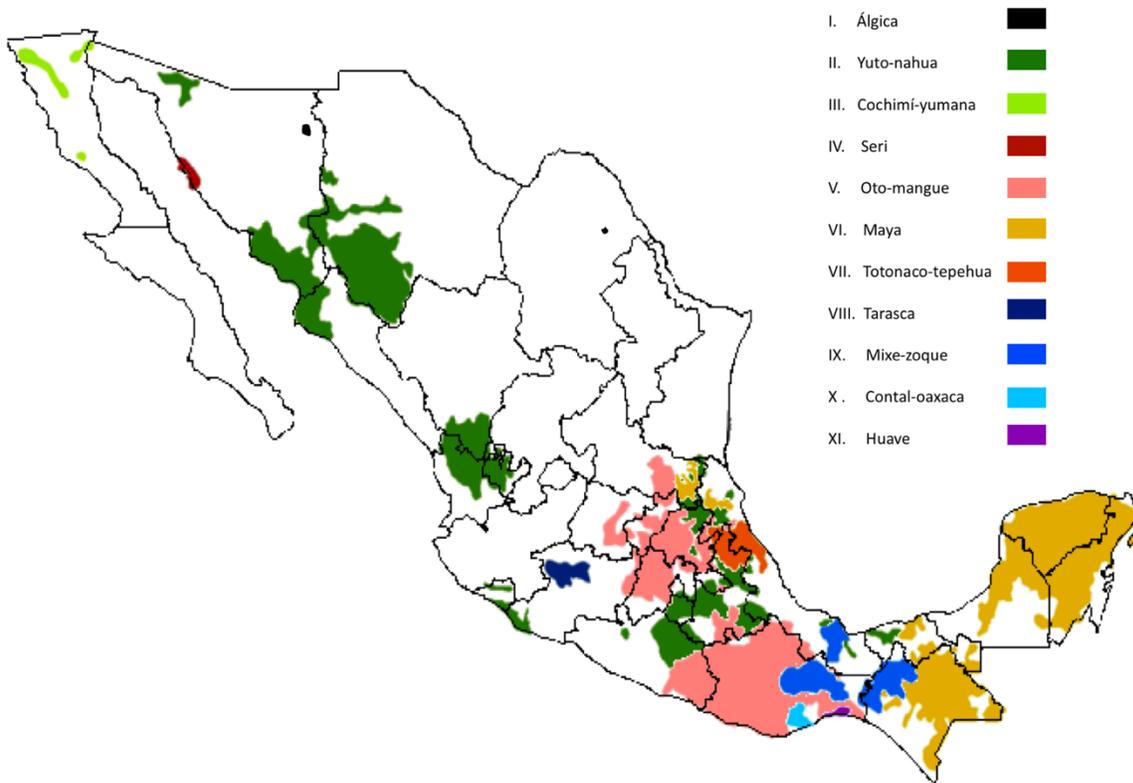


Figura1. Distribución geográfica de las 11 familias lingüísticas. <https://www.inali.gob.mx>

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El SMet se ha convertido en un problema de salud pública en el mundo y México no es la excepción, ya que presenta una de las prevalencias más elevadas a nivel mundial (Salas et al., 2014). La población mexicana está constituida en su mayoría por mestizos, grupo derivado de los habitantes nativos americanos que residían en México, inmigrantes europeos principalmente españoles y un grupo minoritario de africanos (Moreno-Estrada et al., 2014). Diversos estudios han mostrado que las poblaciones con un gran aporte de ancestría amerindia tienen elevadas prevalencias de EMets (Lorenzo et al 2003; Christian JB Et al., 2011; Toth P et al., 2012; Aguilar-Salinas et al., 2014; Toth P et al., 2012;), por lo tanto, este tipo de poblaciones no deben quedar al margen de las investigaciones genómicas, ya que la población mestiza proviene de poblaciones amerindias y en México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) estima una población de 15.7 millones de indígenas. Por lo anterior, es importante profundizar en el conocimiento genético de las poblaciones amerindias que, en conjunto con las herramientas de análisis genómico masivo, nos permitan identificar la contribución de los factores genéticos amerindios en la etiología del SMet y sus componentes, para que en combinación con el conocimiento genómico de las poblaciones mestizas, se obtenga un conocimiento más profundo de la fisiopatología de estas entidades en la población mexicana.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen variantes génicas frecuentes o exclusivas de la población amerindia que se encuentren asociadas a síndrome metabólico o a alguno de sus componentes y si estas contribuyen al desarrollo del padecimiento en la población mestiza mexicana.

Objetivos Particulares

- Identificar las EMets en un grupo de amerindios y mestizos.
- Identificar variantes alélicas y determinar si se encuentran asociadas a la susceptibilidad para desarrollar SMet o alguno de sus componentes en poblaciones indígenas y mestiza mexicanas.

Hipotesis

La composición genética de la población mexicana contiene variaciones frecuentes o propias de poblaciones amerindias que se encuentran asociadas a la susceptibilidad a síndrome metabólico y sus componentes.

METODOLOGÍA

Población de estudio

En este estudio se incluyeron un total de 2051 nativos mexicanos (AM) pertenecientes a 62 grupos indígenas mexicanos distribuidos en todo el territorio nacional y 855 individuos mestizos (MEZ) provenientes de la Ciudad de México. Los individuos AM pertenecen a la cohorte “Análisis metabólicos en población indígena” (MAIS por sus siglas en inglés) (Contreras-Cubas et al., 2016). El estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INMEGEN. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado y se les realizó una historia clínica completa.

- *Criterios de inclusión:*

- 1 Individuos mayores de 30 años, no relacionados y con carta de consentimiento informado.
- 2 Para los individuos amerindios (AM): nacidos en la localidad, que se auto reconocieran como indígenas y que sus padres y abuelos hablaran la misma lengua indígena.
- 3 Para los individuos Mestizos (MEZ): sin antecedentes extranjeros reconocidos (padres y abuelos nacidos en México) y que negaran pertenecer a un grupo indígena.

- *Criterios de exclusión :*

1. Individuos con muestra biológica insuficiente para el estudio genómico.
2. Análisis bioquímicos estuvieran incompletos.
3. Individuos con infección viral o bacteriana al momento de la toma de la muestra o que estuvieran tomando algún medicamento.
4. Individuos que decidieran retirarse del estudio

- *Criterios de eliminación:*

1. Individuos con historia clínica y bioquímicos incompletos.

Datos antropométricos y bioquímicos

Los datos antropométricos y la presión arterial se obtuvieron de la siguiente manera: la talla se midió con un estadímetro electrónico portátil (ADE Alemania) sin zapatos. El peso fue determinado con un monitor de composición corporal (OMRON modelo HEM-907XL) con el mínimo de ropa y la circunferencia de cintura fue medida en un plano horizontal a la mitad entre el margen inferior de las costillas y el borde de la cresta iliaca con una cinta métrica flexible.

La presión arterial se determinó con el promedio de tres mediciones como lo indica la NOM-030-SSA2-1999 usando un monitor de presión arterial (HEM-907XL model OMRON).

El índice de masa corporal (IMC) fue determinado con la ecuación del peso entre la talla al cuadrado
$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

Los datos bioquímicos (glucosa, triglicéridos y colesterol HDL) fueron obtenidos con el equipo Cholestech LDX Analyzer (Alere San Diego, CA, EUA) en el mismo lugar de la toma de la muestra. El diagnóstico para SMet, obesidad y DT2 se realizó siguiendo los criterios establecidos por la AHA-NHLBI (Tabla 3) (<http://www.nhlbi.nih.gov>).

Tabla 3.- Valores de corte para entidades metabólicas establecidos por la AHA-NHLB.

Componente	Parámetro
Circunferencia de cintura	≥ 88 cm en mujeres ≥ 102 cm en hombres
Glucosa en ayuno	≥ 100 mg/dl o tratamiento
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl o tratamiento
Colesterol HDL (C-HDL)	< 40mg/dl en hombres < 50mg/dl en mujeres o tratamiento
Presión arterial	≥ 130 mm Hg ≥ 85 mm Hg
Obesidad	≥ IMC 30
DT2	≥ 126 mg/dl
IMC	Valores grupo étnico

IMC: Índice de masa corporal. DT2: Diabetes tipo 2.

Extracción de DNA

El DNA genómico fue extraído a partir de linfocitos de sangre periférica de cada individuo con el Kit de extracción Puregene Gentra (QIAGEN systems Inc., Valencia, CA) siguiendo las instrucciones del proveedor. Se realizó el control de calidad del DNA en un gel de agarosa al 1% y la pureza en un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 UV-Vis a una longitud de onda 260/230 y 260/280 (Thermofisher, Wilmington, USA).

Cohorte de descubrimiento (CoDe)

GWAS (Estudio de Asociación Amplio de Genoma)

A partir de los 2051 indígenas y 855 mestizos se seleccionaron 500 AM y 115 MEZ al azar que constituyeron la CoDe. La genotipificación se realizó con el microarreglo Affymetrix 6.0 Human SNV array (Affymetrix, Santa Clara, CA), el cual contiene 892,723 SNVs en posiciones previamente asignadas en el genoma, para lo cual se utilizó el algoritmo BIRDSEED-v2 en la consola de genotipificación de Affymetrix. Los controles de calidad se realizaron por individuo y por marcador con el software Plink (v1.07) (Purcell et al., 2007). Se excluyeron a los individuos con información de sexo discordante, exceso en la pérdida de genotipificación, deficiencia en la tasa de heterocigocidad autosómica, parientes en primero y segundo grado, así como individuos que presentaron ancestría divergente.

Se eliminaron SNVs con una tasa de genotipificación <95%, con una desviación significativa del equilibrio de Hardy Weinberg ($p < 1 \times 10^{-4}$) y aquellos que presentaron una frecuencia del alelo menor (MAF: por sus siglas en inglés Minor Allele Frequency) < 1% (Anderson et al., 2010).

Cohorte de replicación (CoRe)

A partir de los estudios de asociación del GWAS en la CoDe, se seleccionaron 17 SNVs. Las seis primeras en *PLCB1*: 2423366, *TSHZ2*: rs1355597, *RPH3A*: rs4766660, *ATP10A*: rs7165728, *RREB1*: 2842352 y *APOC3*: rs5128 (Tabla 4), fueron seleccionadas con los siguientes criterios: a) aquellas que presentaron un valor de $P < 1 \times 10^{-5}$, b) y mostraron asociación con más de un rasgo metabólico analizado, c) candidatos como tag SNVs por formar un haplotipo y d) aquellos cuyas frecuencias alélicas mostraron enriquecimiento en la población indígena. Otras 3 variantes en *APOA5* (rs2266788, rs2072560 y rs651821) fueron seleccionadas debido a que los reportes previos han evidenciado que la variante rs5128_C en el gen *APOC3* se encuentra en LD y son fuertes candidatas para el desarrollo de dislipidemias y forman un haplotipo. Por último, se seleccionaron 8 variantes alélicas en *AKT1*: rs1130214, rs10141867 y rs33925946; *GCKR*: rs1260326 y rs780094; *SOCS3*: rs4969168, rs7221341 y rs9914220 (Cid-Soto et al., 2018) (Tabla 4), referidas en estudios previos como asociadas con glucosa y lípidos en otras poblaciones (Devane et al., 2001; Shen et al., 2013; De Castro-Orós et al., 2014; Kitamoto et al., 2014; Talbert et al., 2009; Li et al., 2014)

Estos 17 SNVs fueron genotipados en los 1551 AM y 740 MEZ° los que constituyen la CoRe. En esta cohorte la genotipificación fue por el método de discriminación alélica TaqMan® con el equipo ABI PRISM® 7900HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). También, se seleccionaron el 10% de las muestras al azar para validar y confirmar los genotipos por medio de secuenciación por el método de Sanger (genetic analyzer 3730 xl, Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Brevemente, la discriminación alélica es el proceso por el cual se identifican los dos alelos de la variante de interés. Para tal efecto, se utiliza una sonda Taqman® que es un sistema de sondas marcadas en su extremo 5' con dos fluoróforos (uno para cada alelo) y en el extremo 3' se encuentra una molécula o quencher que bloquea la emisión de fluorescencia. La fluorescencia se emite cuando la polimerasa se encuentra con la sonda y la hidroliza mediante su actividad exonucleasa 5' – 3', lo que provoca la separación del quencher y el fluoróforo. Las dos sondas presentes son complementarias a cada uno de los alelos del SNV seleccionada y cada uno está marcado con los fluoróforos VIC y FAM.

Tabla 4. Información de las 17 variantes y sondas TaqMan utilizadas en la CoRe.

Gen	Identificador	Secuencia VIC/FAM	Tipo de cambio
<i>PLCB1</i>	rs2423366 C__15807682_10	ACACAATCCCAAGCCAGCACAGATT[A/G]AAGG GGATGCAAGGGTAGACTCCTT	Transición, Sustitución: A/G
<i>TSHZ2</i>	rs1355597 C__7594721_10	TTCCAAGCATGATTTGTTTCAGCTCA[C/T]GGAATT GAAAGAAAAGCCAAAATGC	Transición, Sustitución: C/T
<i>RPH3A</i>	rs4766660 C__348332_10	GTGGGTGGCTTCATTCTGACCCCTC[A/G]TGGT GCACCAGAGCAGGTGCCTTCA	Transición, Sustitución: A/G
<i>ATP10A</i>	rs7165728 C__24876_10	CACATCCCAGTAGGCAATAGTGTTT[C/T]CTGAA GTCGAGTTCTTGCTTTCCTT	Transición, Sustitución: C/T
<i>RREB1</i>	rs2842352 C__15818098_10	TAATGAAAAGTGATATCTTCGCATA[C/T]GAAAAG GAAAAAAGGTTGAGGTATAT	Transición, Sustitución: C/T
<i>APOC3</i>	rs5128 C__8907537_1_	AAGTCCACCTGCCTATCCATCCTGC[C/G]AGCTC CTTGGGCTCTGCAATCTCCA	Transversión, Sustitución C/G
<i>APOA5</i>	rs2266788 C__8907619_10	ATTGGGGAGTCGCAGGAGGCTGGAT[A/G]TGCA GGAGACAGCAGCCCCTTTGGT	Transición, Sustitución: A/G
	rs2072560 C__16176893_10	TATCCAGGCCGTCAGACTGCTAGCC[C/T]CCATC ATCTCCTTTGCCCCAAGTC	Transición, Sustitución: C/T
	rs651821 C__2310401_20	AGCACGGCAGCCATGCTTGCCATTA[C/T]CTGCT CTGAGAAGACAGGTGGAGGG	Transición, Sustitución: C/T
<i>AKT1</i>	rs1130214 C__26352825_10	GAGTCCAGAGCCCTCCAGCGCAAGC[T/G]CAAA AACCTCCTGGGAGAAACCCCA	Transversión, Sustitución: T/G
	rs10141867 C__25927354_10	AAGAGTCAGACCAGGCCCTGGACCT[T/C]TCGTT GAAGTCTGGCCCAAGGCAGG	Transición, Sustitución: T/C
	rs33925946 C__229865_10	TGCCTCCTGCTGAGTTTGGACCAGT[C/A]CCCTG TCCTGCAGGGAGGCCCTCTC	Transición, Sustitución: C/A
<i>GCKR</i>	rs1260326 C__2862880_1_	CACAGCACCGTGGGTCAGACCTTGC[C/T]GGTG AGAGTCCAGCCGTGACAAAAGG	Transición, Sustitución: C/T
	rs780094 C__2862873_10	CTCAACAAATGTATTGATCAGCAA[C/T]ATGTGT CAGTCATGGTCTAAAAAAC	Transición, Sustitución: C/T
<i>SOCS3</i>	rs7221341 C__30953817_10	GTTAATAGCACCCCAGCCCCTCCA[C/T]CAGGC TCAAGGGGCTCTTTGCCTT	Transición, Sustitución: C/T
	rs4969168 C__1706397_20	AGGAGACCAGCTGACCAGCCCATCC[A/G]TCCC CTCCAAATGTTGCTTCCCCT	Transición, Sustitución: A/G
	rs9914220 C__30507543_10	CACCCCTGGTATGCACTGTGCCGTG[C/T]ACTGA TTCTTGGGCAAGTTCAAATA	Transición, Sustitución: C/T

El alelo de riesgo se muestra resaltado en negritas.

Análisis estadístico

Las características clínicas y demográficas de los AM y MEZ fueron analizadas con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon. Con los resultados de genotipificación del GWAS (500 AM y 115 MEZ) se realizó un análisis de ancestría global (Estructura genética) con el software ADMIXTURE 1.3 asumiendo tres poblaciones parentales K=3 [Mandenka de África (AFR), Franceses y Vascos de Europa (EUR), Mayas y Pimas de América (AMER) del Proyecto de Diversidad del Genoma Humano (HGDP por sus siglas en inglés <http://www.hagsc.org/hgdp/>), la K=3 se definió por el método de validación cruzada (Alexander E et al., 2015) El software EIGENSOFT v5.0 se utilizó para el análisis de componentes principales (PCA) con las mismas poblaciones de referencia (EUR, AFR, AMER). Todas las asociaciones en la CoDe fueron realizadas bajo un modelo tipo caso vs control para SMet y sus componentes mediante una regresión logística y para rasgos cuantitativos con una regresión lineal con el software PLINK (v1.07). Las asociaciones fueron analizadas bajo un modelo aditivo utilizando como covariables: el sexo, la edad, el IMC y los vectores resultantes del análisis de componentes principales de los distintos grupos étnicos (Clarke et al., 2011). El equilibrio de Hardy-Weinberg se analizó con la prueba de χ^2 .

Para la CoRe, se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas con el software Genepop 4.5 y se compararon con las poblaciones continentales: Yoruba de África (YRI por sus siglas en inglés), Residentes de Utah con ancestría del norte y oeste de Europa (CEU por sus siglas en inglés) y mexicanos residentes de Los Ángeles (MXL por sus siglas en inglés) (<http://www.internationalgenome.org>) (Raymond & Rousset, 1995). Se construyeron mapas de distribución espacial con las frecuencias alélicas en aquellas poblaciones indígenas o etnias con más de 5 individuos y se clasificaron en regiones geográficas (Tabla 5) de la misma manera que en Contreras-Cubas et al., 2016. El análisis de haplotipos, desequilibrio de ligamiento y frecuencia de los haplotipos fue estimada con el software Haploview 4.2 usando el valor de r^2 (Barrett et al., 2005). En todos los análisis, se consideró significativo un valor de $P < 0.05$.

Tabla 5.- Clasificación de las poblaciones AM de acuerdo a la región geográfica.

Región geográfica	Etnia	Estado
Norte	Seris, Yaquis, Mayos	Sonora
	Tarahumaras	Chihuahua
Centro oeste	Purépechas	Michoacán
Centro este	Totonaca , Náhuatl de Puebla	Puebla
	Pame, Huasteco, Náhuatl de San Luis Potosí	San Luis Potosí
	Popoluca de la Sierra	Veracruz
	Otomí	Estado de México/Veracruz/ Hidalgo/ CDMX
	Mazahua, Náhuatl del estado de México	Estado de México
	Náhuatl de Hidalgo	Hidalgo
	Náhuatl de Veracruz	Veracruz
	Náhuatl CDMX	CDMX
Náhuatl de Morelos	Morelos	
Sur	Mazateco, Zapoteco, Chinanteco, Chontal, Mixe, Mixteco, Huave	Oaxaca
Sur este	Mocho, Kanjobal, Kaqchikel, Chuj, Mam, Tojolabal, Tsotsil, Zoque, Jakalteko	Chiapas

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas de la población de estudio

Las características clínicas y demográficas de los AM y MEZ se muestran en la Tabla 6. En AM, 69% fueron mujeres y el 31% hombres. La edad promedio fue de 52 ± 16 corregir todos con un IMC de 28 ± 5 . En MEZ, de igual manera que en los AM, la mayoría de los participantes fueron mujeres con un 67 % y 33 % de hombres con una edad promedio de 43 ± 9 y un IMC de 28 ± 9 .

La prevalencia de SMet en las poblaciones de estudio fue de 56% en AM y de 53% en MEZ (Tabla 6). En ambas cohortes, los individuos con SMet (casos), mostraron niveles significativamente elevados de glucosa, triglicéridos, circunferencia de cintura, presión arterial y niveles bajos de C-HDL, en comparación con los individuos sin SMet (controles) (Tabla 6). Por componente de SMet, se observó, en ambas cohortes que el más frecuente fueron los niveles bajos de C-HDL (77%), seguido por los niveles altos de triglicéridos (60% en AM y 59% en MEZ). La DT2 y la hipertensión se presentaron en menor frecuencia en ambas cohortes (Tabla 7). La comparación de las frecuencias de cada entidad metabólica entre AM y MEZ mostró, que la obesidad central, la DT2 y la presión arterial elevada fueron significativamente menos frecuentes en MEZ que en los AM, en contraste, la hiperglucemia fue significativamente más frecuente en MEZ que en AM (Tabla 7).

Tabla 6- Características clínicas y demográficas de las poblaciones de estudio

	AM Caso vs Control			MEZ Caso Vs Control		
	Control n = 907 (44%)	Caso SMet N= 1144 (56%)	Total n = 2051	Control n = 400 (47%)	Caso SMet n = 455 (53%)	Total n = 855
Mujeres	60%	76 %	69 %	72.5 %	61.8 %	66.8 %
Hombres	40%	24 %	31 %	27.5 %	38.2 %	33.2 %
Edad (años)	48 ±17	54 ± 14*	51 ± 16	41 ± 10	45 ± 8	43 ± 9
IMC (kg/m²)	26 ± 4	29 ± 5*	28 ± 5	26 ± 12	30 ± 5	28 ± 9
Glucosa en ayuno (mg/dL)	90 ± 30	121 ± 62*	107 ± 53	97 ± 17	122 ± 46*	110 ± 37
Triglicéridos (mg/dL)	149 ± 99	232 ± 116 *	195 ± 117	145 ± 84	254 ± 173*	203 ± 149
Circunferencia de cintura (cm)	8 ±10	96 ± 10*	92 ± 11	86 ±10	98 ± 12*	93 ± 12
C-HDL (mg/dL)	43 ± 13	36 ± 10*	39 ± 12	46 ± 12	36 ± 8*	40 ± 11
Presión arterial sistólica (mm Hg)	119 ± 20	136 ± 22*	128 ± 23	104 ± 13	116 ± *	113 ± 14
Presión arterial diastólica (mm Hg)	69 ± 10	77 ± 12*	74 ± 12	72 ± 8	77 ± 11*	74 ± 10

Casos: individuos con tres o más componentes para SMet y controles sin SMet, . Los valores se presentan como: promedio ± desviación estándar. Prueba prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon *P<0.05, IMC= Índice de masa corporal, C-HDL = Colesterol HDL

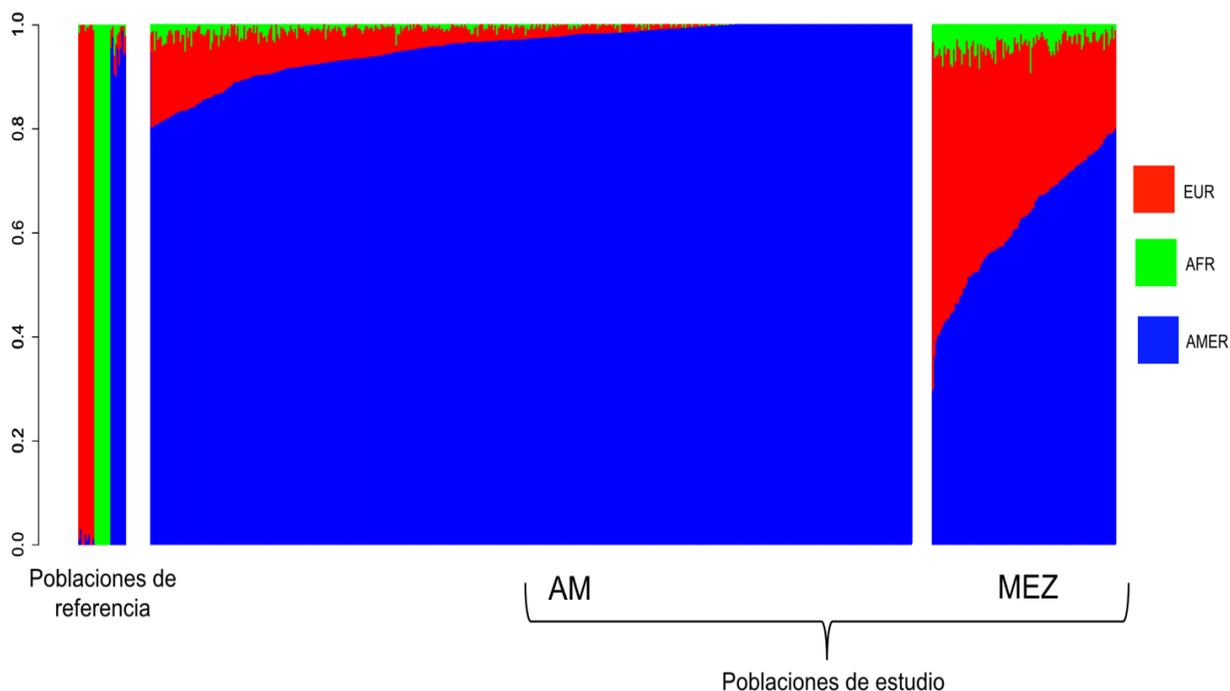
Tabla 7.- Porcentaje de individuos con enfermedades metabólicas en las poblaciones AM y MEZ

Enfermedades metabólicas	AM (%)	MEZ (%)
Colesterol HDL < 40mg/dl en hombres < 50mg/dl en mujeres	77	77
Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl o tratamiento	60	59
Obesidad central ≥ 88 cm en mujeres ≥ 102 cm en hombres	50	44*
Presión arterial elevada ≥ 130 mm Hg ≥ 85 mm Hg	48	19*
Hiperglucemia ≥ 100 mg/dl o tratamiento	35	59*
Obesidad IMC>30	27	27
Hipertensión ≥ 139 mm Hg ≥ 89 mm Hg	20	10*
Diabetes tipo 2 ≥ 126 mg/dl	22	11*

Proporción de individuos con enfermedades metabólicas. Las proporciones fueron analizadas con la prueba de χ^2 con una significancia de $P < 0.05^*$.

Estructura genética y análisis de componentes principales (PCA).

Se determinó la $K=3$ porque presentó el error más bajo por el método de validación cruzada. La estimación de ancestría global mostró, que los individuos AM son diferentes a las poblaciones continentales de referencia europea y africana, lo que sugiere, que las frecuencias alélicas entre los individuos tienen mucha similitud. Esta población (AM) tuvo un componente ancestral amerindio del $95\% \pm 5$, europeo del $3.8\% \pm 4$ y un componente africano del 0.007 ± 0.009 . Por el contrario, en los MEZ el componente amerindio fue de 61.4 ± 11.9 , seguido del europeo de 34.4 ± 10.8 y una pequeña proporción del africano de 4.1 ± 1.8 (Figura 2A). En relación al análisis de componentes principales, se observó que los AM (azules oscuro) se agruparon con la población amerindia de referencia (morados) y se localizaron distantes a las poblaciones de referencia (europea: rojos y africana, verdes). Por el contrario, los MEZ (azul claro), como era de esperarse, se encontraron distribuidos entre las poblaciones de amerindios y europeos (Figura 2B).



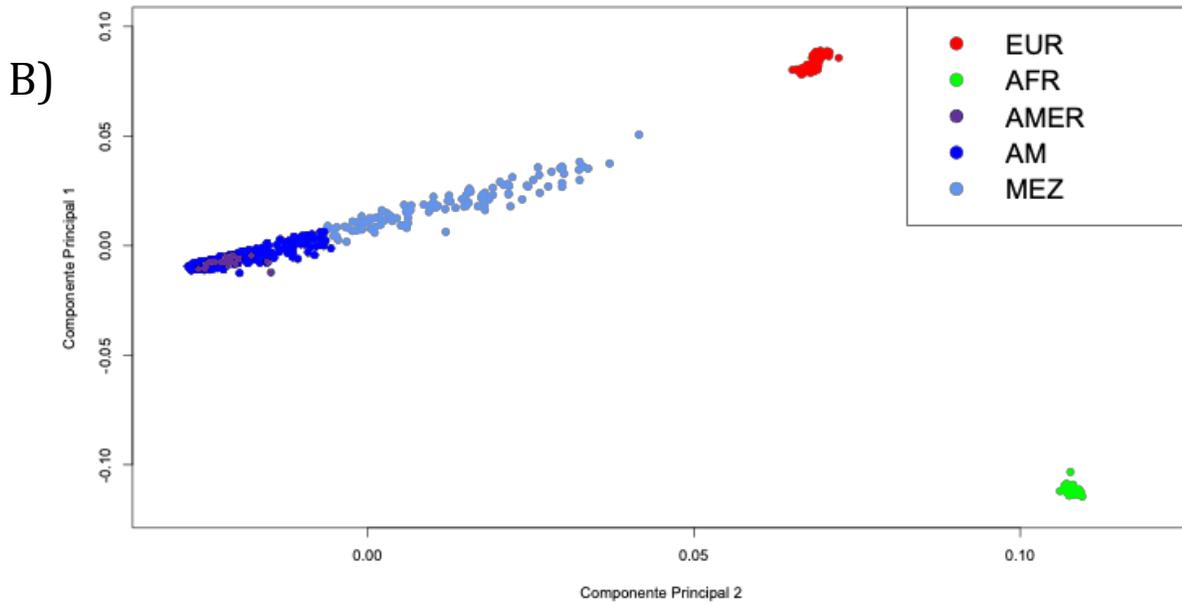


Figura 2. A) Proporción de ancestría global de las poblaciones AM (puntos azul oscuro) y de mestizos y las poblaciones de referencias (tomadas del HGDP) asumiendo un $K=3$. El color azul oscuro representa la ancestría amerindia (AMER), el rojo la ancestría europea (EUR) y el verde la ancestría africana (AFR). B) Análisis de componentes principales de las poblaciones estudiadas combinados con las poblaciones de referencia. AM: amerindios, MEZ : mestizos, EUR: europeos, AFR: africanos, y amerindios HGDP.

Análisis de asociación

Los resultados de asociación en la CoDe (500 AM y 115 MEZ) mostraron, que los MEZ presentaron un factor de inflación genómica elevado $\lambda=1.6$, es decir, que la población tiene estratificación y heterogeneidad genética, por lo cual, no fueron incluidos para los estudios de replicación (Clarke JM et al., 2011). Por el contrario el factor de inflación genómica en la población AM, fue de $\lambda=1$, es decir, no hay estratificación poblacional, ni individuos con ancestría divergente.

En el análisis de GWAS, un total de 690,893 SNVs pasaron los controles de calidad y 253 SNVs mostraron asociación significativa con SMet, sus componentes o a alguna EMet. De las 253 variantes, 94 se asociaron con protección y 159 con riesgo a presentar alguna EMet (Tabla 8).

A partir de este GWAS se seleccionaron seis variantes que mostraron la mayor asociación y tuvieron el mayor posible impacto funcional con diferentes rasgos metabólicos: *PLCB1* rs2423366, *RREB* rs2842352, *TSHZ2* rs1355597, *RPH3A* rs476660, *ATP10A* rs7165728 y *APOC3* rs5128 (Tabla 9).

Tabla 8.- Número de variantes génicas asociadas a diferentes rasgos metabólicos en la CoDe.

Rasgo metabólico	Número de variantes asociadas	Protección	Riesgo
SMet	24	15	9
Glucosa en ayuno	25	6	19
Triglicéridos	22	17	5
C-HDL	35	22	13
Presión arterial	68	21	47
Circunferencia de cintura	33	8	25
DT2	25	2	23
Obesidad	21	3	18

Tabla 9.- Variantes alélicas seleccionadas para replicación en la población AM.

Fenotipo	Gen	SNV	Loc.	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR (IC 95%)	P	BETA (IC 95%)	P
Glucosa elevada	PLCB1	rs2423366	Intron	A	0.62/0.46	2.2(1.5-3.3)	5.1E-05	13.2(6.3-20.0)	1.8E-04
Triglicéridos elevados	TSHZ2	rs1355597	Intron	T	0.72/0.57	2.7(1.8-4.2)	1.3E-06	33.6(8.1-59.1)	1.0E-02
	RPH3A	rs4766660	Intron	A	0.26/0.45	0.4(0.2-0.6)	7.1E-05	-25.1(-50.8-0.5)	5.6E-02
C-HDL bajos	ATP10A	rs7165728	Intron	C	0.13/0.26	0.3(0.2-0.5)	1.9E-05	6.1(3.7-8.4)	9.4E-07
	APOC3	rs5128	UTR-3	G	0.37/0.19	2.9(1.7-4.9)	2.4E-05	-3.8(-5.9-1.6)	5.2E-04
Presión Arterial elevada	RREB1	rs2842352	UTR-3	T	0.21/0.37	0.4(0.2-0.6)	7.5E-05	-	-

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR=Odds ratio, IC= intervalo de confianza, Beta= Coeficiente Beta, P= Valor de P

Resultados del GWAS en la CoDE

En población indígena se observó una asociación significativa de la variante rs2423366_A del gen *PLCB1* localizado en el cromosoma 20 con niveles elevados de glucosa en sangre. [OR=2.2; IC 95% (1.5-3.3); P=5.08E-05], [Beta=13.2; IC 95% (6.38-20.05); P=1.87E-04] (Tablas 9 y 10.1, Figura 3) y a DT2 [OR=3.9; IC 95% (2.07-7.56); P=4.15E-05] (Tablas 9 y 10.2, Figura 4).

La variante rs4766660_A del gen *RPH3A* que se encuentra en el cromosoma 12 se encontró asociada a protección para hipertrigliceridemia [OR=0.4; IC 95% (0.29-0.66); P=7.15E-05], [Beta=-25.1; IC 95% (-50.82-0.59); P=5.65E-02] (Tablas 9 y 10.3, Figura 5 B). La variante rs1355597_T del gen *TSHZ2* localizado en el cromosoma 20 se encontró asociada a niveles elevados de triglicéridos en la misma CoDe [OR=2.7; IC 95% (1.8-4.2); P=1.36E-06], [Beta=33.6; IC 95% (59.11-8.11); P=1.03E-02] (Tablas 9 y 10.3, Figura 5 C). La variante rs7165728_C que se encuentra en el gen *ATP10A* localizado en el cromosoma 15, se encontró asociada a protección hacia niveles bajos de C-HDL en población indígena [OR=0.3; IC 95% (0.21-0.56); P=1.9E-05], [Beta=6.1; IC 95% (3.72-8.48); P=9.54E-07] (Tablas 9 y 10.4, Figura 6 B). En la CoDe, la variante rs5128_G en el gen *APOC3*, se encontró asociada a niveles bajos de C-HDL, [OR=2.9, CI 95% (1.79-4.95); P=2.48E-05], e interesantemente también se encontró asociada con riesgo al desarrollo de SMet [OR=2.51, CI 95% (1.59-3.97); P=7.79E-05] (Tabla 10.8, Figura 10) y al riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia [OR=1.57, CI 95% (1.05-2.35); P=0.02]. (Tablas 9 y 10.3, Figura 6 C).

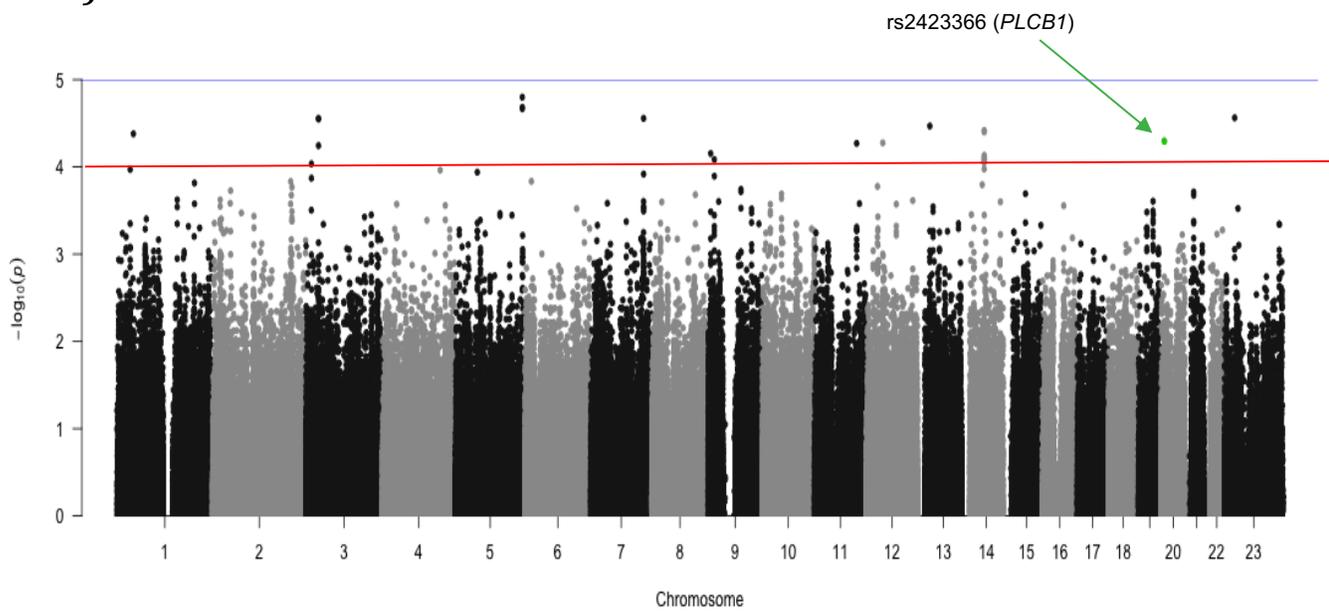
La variante rs2842352_T del gen *RREB1* localizado en el cromosoma 6, presentó una asociación significativa hacia protección para presión arterial elevada [OR=0.45; IC 95% (0.27-0.64); P=7.5E-05] (Tablas 9 y 10.5, Figura 7). Se observó una asociación significativa de la variante rs6982255 [OR=2.75; IC 95% (1.78-4.25); P=5.3E-06], [Beta=5.33; IC 95% (1.94-5.12); P=1.83E-05] con niveles elevados de circunferencia de cintura en la CoDe en población indígena (Tabla 10.6 (Figura 8 A y B). La variante rs9318318 que se encuentra entre los genes *LINC00347* y *CTAGE11P* en el cromosoma 13 se observó asociada con obesidad en población indígena [OR=9.52; IC 95% (3.65-24.88); P=4.19E-06] (Tabla 10.7, Figura 9 A y B).

Tabla 10.1.- Genes/SNV asociados con niveles elevados de glucosa en la CoDe.

Chr	Locus	Gen	Loc.	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR(IC95%)	P	BETA(IC95%)	P	
1	p34.2	ZNF691-SLC2A1	Intergen	rs16830039	G	0.35/0.54	0.4(0.3-0.6)	4.1E-05	-6.4(-13.2-0.37)	6.4E-02	
3	p22.3	CMTM8	Intron	rs11129516	A	0.53/0.34	2.1(1.5-3.1)	2.7E-05	4.9(-1.6-11.6)	1.4E-01	
				rs2289243	T	0.53/0.33	2.1(1.5-3.1)	2.8E-05	6.2(-0.1-12.6)	5.5E-02	
	p22.3	CMTM7	Intron	rs9872374	C	0.08/0.22	0.3(0.1-0.5)	5.7E-05	-12.5(-21.4--3.6)	6.0E-03	
	p25.1	WNT7A	Intron	rs12497175	T	0.23/0.39	0.4(0.2-0.6)	9.2E-05	-7.1(-14.4-0.2)	5.7E-02	
5	q35.2	MSX2-HMP19	Intergen	rs171371	G	0.57/0.37	2.2(1.5-3.3)	1.5E-05	5.2(-1.6-12.1)	1.3E-01	
				rs6886562	C	0.52/0.33	2.2(1.5-3.3)	2.0E-05	4.5(-2.3-11.5)	1.9E-01	
				rs6556137	G	0.55/0.36	2.2(1.5-3.3)	2.1E-05	4.2(-2.6-11.2)	2.2E-01	
7	q33	CREB3L2-AKR1D1	Intergen	rs10245239	C	0.35/0.55	0.4(0.3-0.6)	2.7E-05	-13.6(-20.2--7.0)	6.1E-05	
9	p24.1	KDM4C	Intron	rs2792226	A	0.28/0.46	0.4(0.3-0.6)	7.0E-05	-9.2(-16.3--2.1)	1.0E-02	
	p22.3	C9orf92-BNC2	Intergen	rs12352812	A	0.50/0.31	2.1(1.4-3.1)	8.2E-05	9.4(2.5-16.3)	7.8E-03	
11	q22.3	ZC3H12C	Intron	rs10891055	A	0.15/0.04	4.0(2.0-7.9)	5.3E-05	13.1(0.8-25.4)	3.7E-02	
12	q12	PRICKLE1 ADAMTS20	Intergen	rs17091551	A	0.55/0.37	2.1(1.4-3.1)	5.3E-05	10.6(3.9-17.3)	1.9E-03	
13	q12.3	TEX26_HSP H1	Intergen	rs9527749	A	0.26/0.12	2.7(1.7-4.4)	3.40E-05	11.4(2.6-20.2)	1.1E-02	
14	q22.3	C14orf10-SLC35F4	Intergen	rs6573152	A	0.31/0.15	2.5(1.6-3.9)	3.82E-05	18.1(10.1-26.1)	1.1E-05	
				rs17722963	G	0.29/0.14	2.5(1.6-4.0)	3.98E-05	18.3(10.3-26.3)	1.0E-05	
				rs17795775	T	0.30/0.15	2.4(1.5-3.8)	7.38E-05	18.1(10.2-26.1)	1.0E-05	
				rs268822	A	0.31/0.16	2.3(1.5-3.6)	7.85E-05	16.4(8.6-24.1)	4.5E-05	
				rs17722951	C	0.28/0.14	2.5(1.6-4.07)	8.04E-05	16.3(8.2-24.4)	9.4E-05	
	q22.3	NAA30-C14orf105	Intergen	rs8021033	G	0.31/0.16	2.3(1.5-3.5)	8.57E-05	16.7(9.1-24.3)	2.1E-05	
				Intron	rs1152522	T	0.32/0.17	2.3(1.5-3.5)	8.77E-05	15.9(8.3-23.4)	4.6E-05
				introgen	rs1152537	G	0.33/0.17	2.2(1.5-3.)	8.90E-05	15.4(7.9-22.9)	7.1E-05
20	p12.3	PLCB1	intron	rs2423366	A	0.62/0.48	2.2(1.5-3.3)	5.08E-05	13.2(6.3-20.1)	1.8E-04	
23	p21.3	IL1RAPL1	intron	rs17333873	G	0.08/0.24	0.2(0.1-0.4)	2.74E-05	-7.5(-17.9-2.8)	1.5E-01	

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR=Odds ratio, IC=Intervalo deconfianza, Beta=coeficiente Beta, P=Valor de P. En negritas se señalan las variantes seleccionadas para el análisis de validación. Niveles de glucosa normales <100mg/dL.

A)



B)

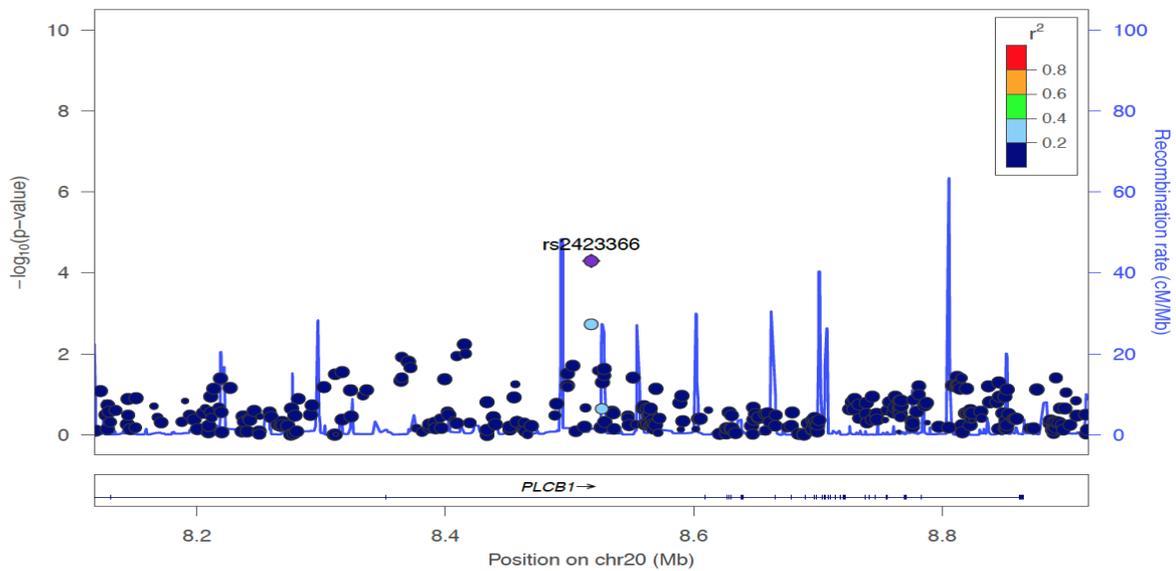


Figura 3.- A) Plot Manhattan del GWAS para glucosa elevada, B) Acercamiento de la región asociada que incluye al gen *PLCB1* y la variante rs2423366.

Tabla 10.2.- Genes/SNV asociados con DT2 en la CoDe.

Chr	Locus	Gen	Loc.	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR(IC95%)	P
1	q23.1	<i>KIRREL</i>	intron	rs4971186	A	0.20/0.053	5.0(2.4-10.5)	1.4E-05
				rs10796995	C	0.19/0.05	4.9(2.3-10.4)	3.7E-05
				rs912640	G	0.21/0.05	4.4(2.1-9.1)	3.9E-05
	q41	<i>LINC00210-RRP15</i>	Intergen	rs12132163	G	0.47/0.25	3.0(1.7-5.3)	7.6E-05
2	p21	<i>THADA</i>	intron	rs10495899	C	0.12/0.02	9.7(3.3-28.7)	3.3E-05
	p23.2	<i>RBKS-MRPL33</i>	intron	rs4361084	C	0.30/0.12	3.6(1.9-6.9)	8.1E-05
4	q22.1	<i>ABCG2</i>	intron	rs1481011	A	0.28/0.09	4.2(2.1-8.1)	1.8E-05
	p15.33	<i>HS3ST1-RAB28</i>	Intrón	rs6448872	A	0.12/0.35	0.2(0.1-0.4)	3.0E-05
				rs2866455	A	0.11/0.37	0.2(0.1-0.4)	4.4E-05
	p14	<i>KLB-RPL9</i>	Intergen	rs2608828	G	0.35/0.12	3.3(1.8-6.1)	5.4E-05
q32.3	<i>CBR4-SH3RF1</i>	Intergen	rs10518033	C	0.22/0.06	4.4(2.1-9.2)	7.2E-05	
5	q21.2	<i>NUDT12-RAB9BP1</i>	Intergen	rs11744448	A	0.36/0.18	3.12(1.8-5.6)	8.1E-05
6	q23.3	<i>MAP3K5</i>	intron	rs12164028	G	0.51/0.28	3.5(1.9-6.3)	2.2E-05
	p22.3	<i>ATXN1</i>	intron	rs12196135	A	0.41/0.19	3.7(2.0-6.9)	2.4E-05
	q23.2	<i>SGK1</i>	intron	rs12202855	G	0.19/0.06	4.9(2.2-10.6)	6.9E-05
9	q34.3	<i>OLFM1</i>	intron	rs1815366	A	0.30/0.12	3.3(1.8-6.1)	8.6E-05
10	q21.1	<i>PRKG1</i>	intron	rs10999808	G	0.12/0.029	6.1(2.4-15.4)	9.7E-05
12	p13.31	<i>FAM86FP-LINC00937</i>	Intergen	rs2953233	C	0.70/0.45	3.1(1.7-5.3)	8.0E-05
19	p13.11	<i>NWD1</i>	intron	rs773841	G	0.23/0.07	5.2(2.5-11.1)	1.1E-05
				rs8104526	C	0.23/0.07	5.1(2.4-10.9)	1.4E-05
				rs2446148	A	0.22/0.07	4.8(2.2-10.2)	3.4E-05
20	p12.3	<i>PLCB1</i>	intron	rs2423366	A	0.81/0.58	3.9(2.1-7.5)	4.1E-05
	p12.1	<i>MACROD2</i>	intron	rs6034197	A	0.22/0.06	4.3(2.1-8.7)	4.9E-05
	q13.12	<i>SLC12A5</i>	intron	rs3848726	T	0.16/0.03	5.6(2.4-13.0)	6.4E-05
22	q13.33	<i>LOC100128946-C22orf34</i>	Intergen	rs80567	A	0.29/0.09	4.2(2.2-7.9)	6.1E-06
				rs1024337	T	0.26/0.09	3.5(1.8-6.5)	7.6E-05

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR=Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, Beta=Coficiente Beta. En negritas se señalan las variantes seleccionadas para el análisis de validación. Se considero un individuo con diabetes cuando presentó niveles de glucosa en ayuno >126mg/dl.

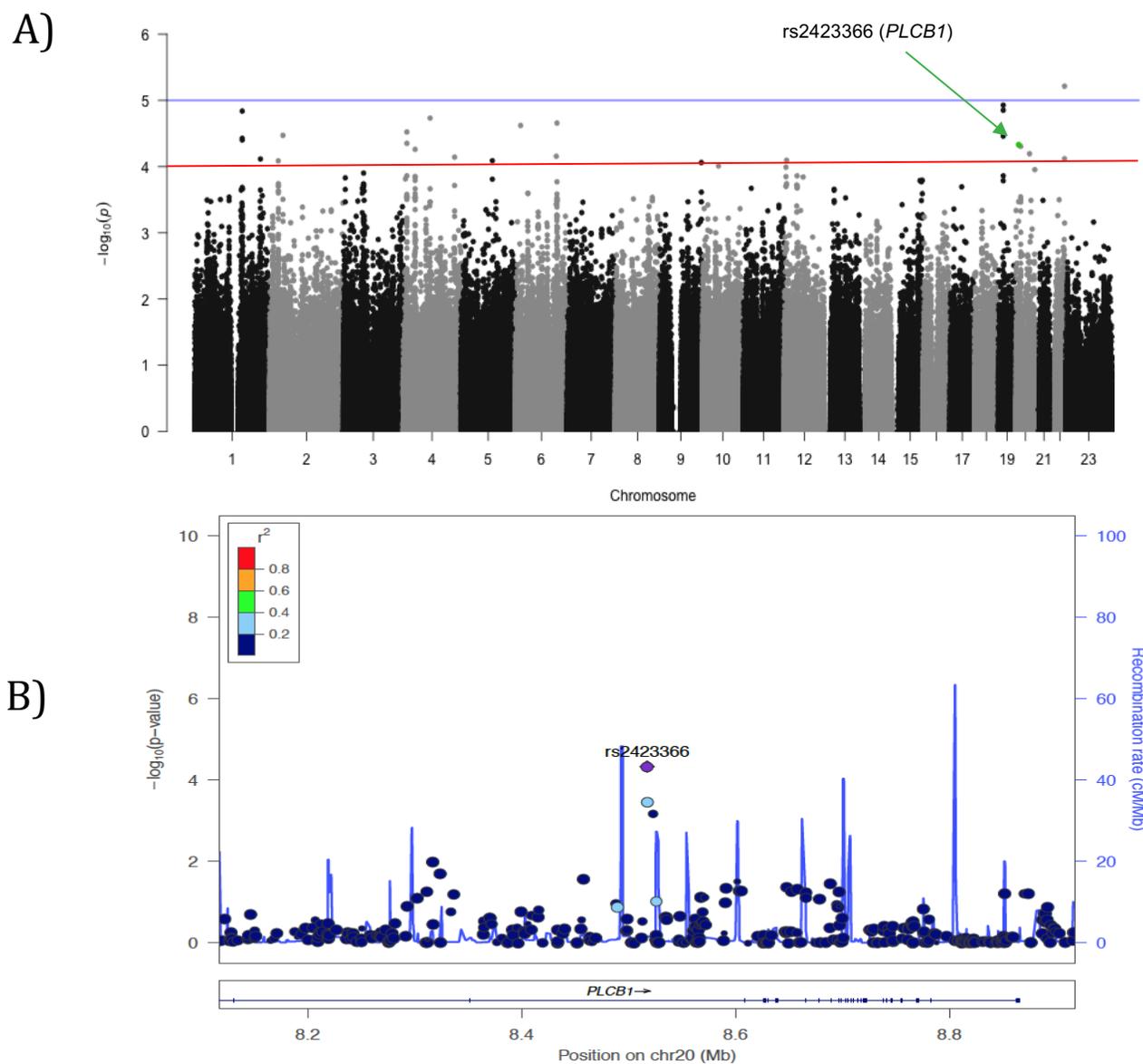


Figura 4.-A) Plot Manhattan del GWAS para DT2. B) Acercamiento de la región asociada que incluye al gen *PLCB1* y la variante rs2423366

Tabla 10.3.- Genes/SNV asociados con triglicéridos elevados en la CoDe.

Chr	Locus	Gen	Loc.	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR(IC95%)	P	BETA(IC95%)	P
1	p36.13	PAX7- KLHDC7A	Intergen	rs2982486	A	0.20/0.058	4.0(2.0-7.8)	6.2E-05	50.3(17.3-83.3)	3.05E-03
				rs2816022	T	0.20/0.06	3.7(1.9-7.1)	9.8E-05	48.8(15.9-81.7)	3.92E-03
1	p32.1	C1orf87- NFIA	Intergen	rs10515373	T	0.02/0.10	0.1(0.0-0.3)	6.5E-05	-73.9(-131.4--16.4)	1.23E-02
3	p12.3	ROBO2- ROBO1	Intergen	rs7642693	T	0.43/0.29	2.4(1.5-3.9)	8.4E-05	37.9(11.6-64.3)	5.10E-03
3	p13	MITF- FOXP1	Intergen	rs6782608	A	0.46/0.28	2.2(1.4-3.2)	9.1E-05	26.3(1.5-51.0)	3.82E-02
7	p21.3	PER4- NDUFA4	Intergen	rs12668457	C	0.23/0.43	0.3(0.2-0.5)	2.4E-06	-49.3(-75.3--23.3)	2.43E-04
				rs17162809	G	0.19/0.36	0.3(0.2-0.5)	6.6E-06	-45.6(-73.2--17.9)	1.38E-03
8	p22	TUSC3- MSR1	Intergen	rs1349978	C	0.24/0.41	0.4(0.2-0.6)	6.6E-05	-28.3(-53.8--2.7)	3.06E-02
10	q26.11	INPP5F- BAG3	Intergen	rs196298	A	0.05/0.17	0.2(0.1-0.3)	3.3E-06	-60.2(-101.5--19.0)	4.48E-03
12	q24.13	RPH3A	intron	rs7315734	G	0.27/0.44	0.4(0.2-0.6)	6.0E-05	-26.1(-51.8--0.4)	4.74E-02
				rs4766660	A	0.27/0.44	0.4(0.2-0.6)	7.1E-05	-25.1(-50.8-0.5)	5.65E-02
				rs4767017	C	0.27/0.44	0.4(0.29-0.66)	7.7E-05	-25.5(-51.3-0.1)	5.26E-02
				rs10850088	G	0.29/0.46	0.4(0.3-0.6)	7.9E-05	-26.7(-51.8--1.6)	3.76E-02
				rs7958347	C	0.29/0.46	0.4(0.3-0.6)	8.1E-05	-27.5(-52.6--2.4)	3.26E-02
				rs7966149	C	0.29/0.46	0.4(0.3-0.6)	8.1E-05	-27.5(-52.6--2.4)	3.26E-02
17	q25.3	BAIAP2	intron	rs11664	A	0.16/0.32	0.3(0.2-0.6)	5.2E-05	-20.8(-50.4-8.7)	1.69E-01
20	q13.2	TSHZ2	intron	rs1355597	T	0.72/0.57	2.7(1.8-4.2)	1.3E-06	33.6(59.1-8.1)	1.03E-02
				rs2426476	T	0.25/0.44	0.3(0.2-0.5)	1.8E-06	-30.8(-56.4--5.1)	1.91E-02
				rs2426477	G	0.25/0.44	0.3(0.2-0.5)	1.9E-06	-33.1(-58.9--7.3)	1.24E-02
	q13.32	PHACTR3- EDN3	Intergen	rs4810165	T	0.38/0.23	2.4(1.5-3.7)	8.6E-05	12.1(-14.6-38.9)	3.73E-01
23	p22.11	PDK3- SUPT20HL1	Intergen	rs11796843	T	0.29/0.49	0.3(0.2-0.)	4.8E-05	-48.3(-78.3--18.2)	1.81E-03

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR=Odds ratio, IC=Intervalo de confianza, Beta=Coefficiente Beta, P=Valor de P. En negritas se señalan las variantes seleccionadas para el análisis de validación. Niveles altos de triglicéridos ≥ 150 m/gdL.

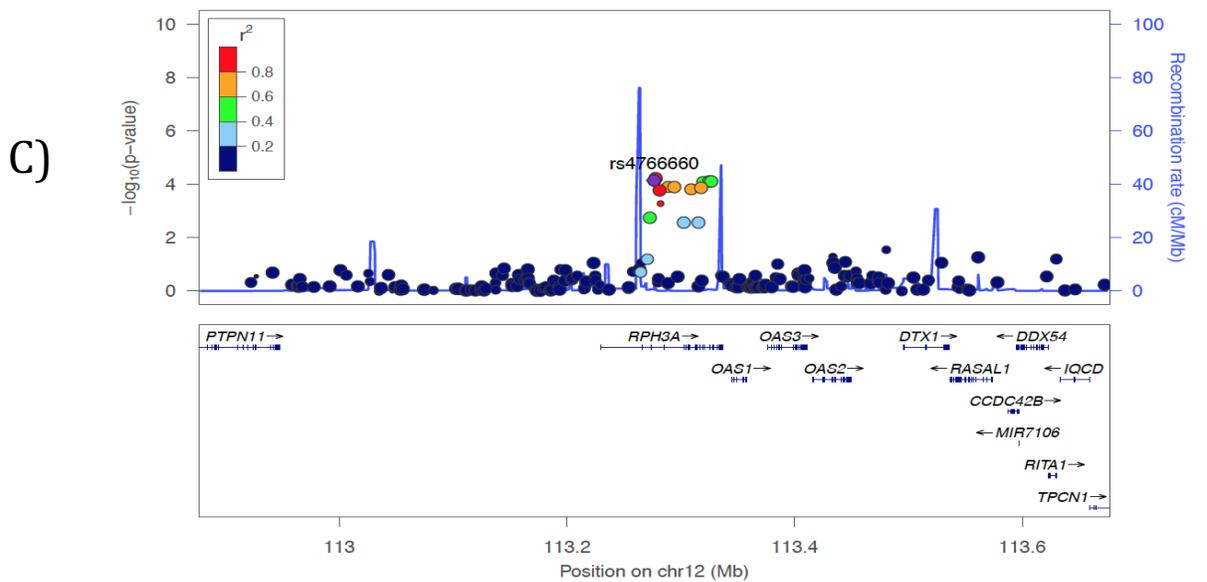
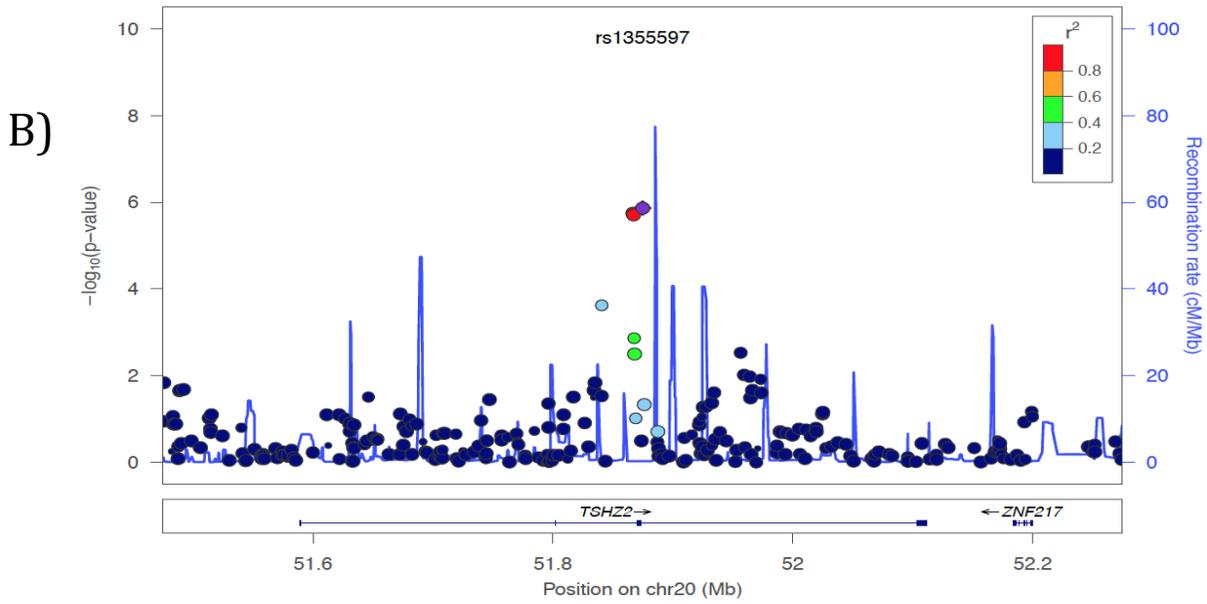
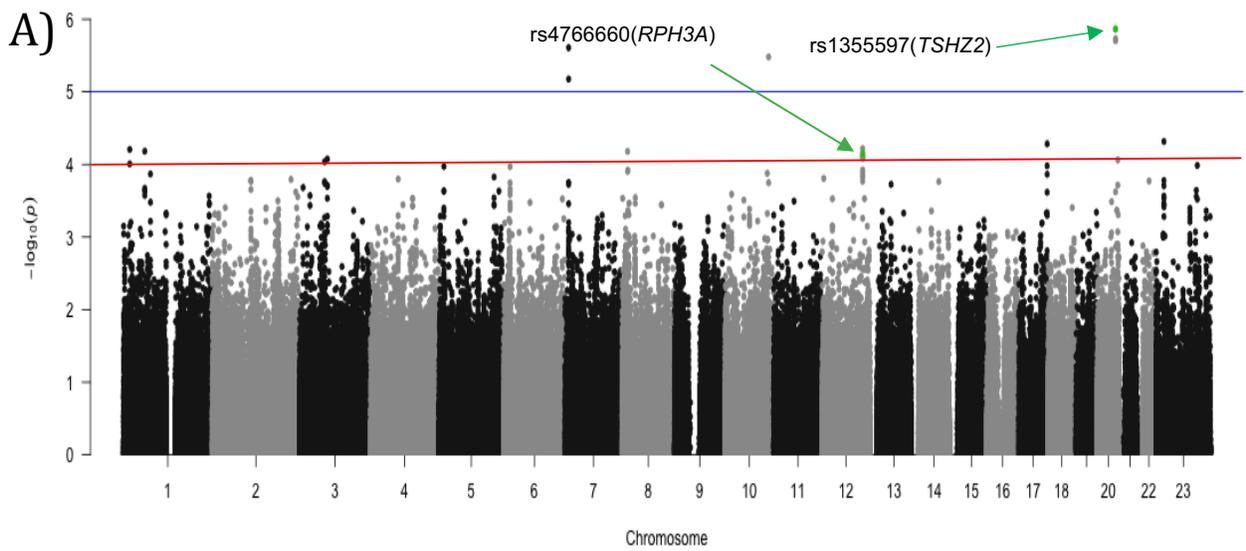


Figura 5.-A) Plot Manhattan del GWAS para triglicéridos elevados. B) Acercamiento de la región asociada que incluye al gen *TSHZ2* y la variante rs1355597. C) Acercamiento a la región que incluye al gen *RPH3A* y la variante rs4766660.

Tabla 10.4.- Análisis de asociación con niveles de C-HDL bajos (Hipoalfalipoproteinemia) en la CoDe.

Chr	Locu s	Gen	Loc.	SNV	MA F	Frec. caso/ctrl	OR(IC95%)	P	BETA(IC95%)	P
1	p22.3	<i>CYR61-ZNHIT6</i>	Intergen	rs1360240	C	0.11/0.23	0.2(0.1-0.5)	4.5E-05	3.6(0.7-6.5)	1.4E-02
2	p25.2	<i>LOC400940-LINC00487</i>	Intergen	rs167378	A	0.04/0.16	0.1(0.1-0.3)	4.6E-06	6.5(2.9-10.2)	5.1E-04
			Intergen	rs306196	A	0.04/0.15	0.2(0.1-0.4)	9.5E-06	6.1(3.0-10.6)	4.9E-04
				rs12472552	T	0.04/0.15	0.2(0.1-0.4)	9.5E-06	6.8(3.0-10.6)	4.9E-04
				rs1462056	C	0.04/0.15	0.2(0.1-0.4)	1.0E-05	6.8(3.-10.6)	5.1E-04
	q31.1	<i>UBR3</i>	Sinónimo	rs10194785	T	0.17/0.33	0.4(0.2-0.6)	5.2E-05	6.1(3.8-8.4)	3.7E-07
	q36.3	<i>SLC19A3-CCL20</i>	Intergen	rs4305263	A	0.12/0.23	0.3(0.2-0.5)	6.0E-05	2.6(-0.2-5.5)	7.7E-02
	p22.3	<i>MYADML-LOC100288911-MIR548AD</i>	Intergen	rs17389879	A	0.03/0.09	0.1(0.1-0.4)	9.7E-05	6.7(1.8-11.6)	7.3E-03
3	q29	<i>TFRC</i>	intron	rs4927866	T	0.03/0.13	0.2(0.1-0.4)	3.7E-05	7.2(2.8-11.5)	1.2E-03
4	q31.3	<i>FAM160A1</i>	intron	rs4479686	T	0.47/0.30	2.6(1.6-4.1)	5.0E-05	-4.2(-6.2--2.2)	5.2E-05
5	p13.3	<i>CDH6-LSP1P3</i>	Intergen	rs1995265	A	0.40/0.60	0.3(0.2-0.5)	9.9E-06	3.3(1.2-5.3)	1.6E-03
	q23.1	<i>PRR16-FAM170A-HSD17B4</i>	Intergen	rs2443744	A	0.31/0.12	3.(2.0-6.4)	1.2E-05	-3.3(-5.6--1.0)	4.3E-03
	q23.1	<i>PRR16-FAM170A</i>	Intergen	rs330202	T	0.32/0.14	3.1(1.8-5.3)	5.3E-05	-3.2(-5.4--0.9)	5.7E-03
	p15.3 2	<i>LOC340094</i>	intron	rs187967	T	0.38/0.55	0.4(0.3-0.6)	5.7E-05	2.8(0.8-4.7)	4.7E-03
			intron	rs272199	A	0.39/0.55	0.4(0.3-0.6)	6.9E-05	2.5(0.6-4.5)	9.6E-03
	p15.3 2	<i>ADAMTS16-LOC340094</i>	Intergen	rs3733787	T	0.27/0.44	0.4(0.3-0.6)	8.3E-05	2.7(0.6-4.8)	1.0E-02
6	p24.3	<i>EEF1E1_SLC35B3-LOC100506091</i>	Intergen	rs2153535	G	0.19/0.40	0.4(0.2-0.6)	5.5E-05	4.2(1.9-6.4)	3.1E-04
				rs10484750	C	0.19/0.39	0.4(0.2-0.6)	7.9E-05	4.4(2.1-6.7)	1.7E-04
8	q22.3	<i>MIR5680-RRM2B</i>	Intergen	rs1111912	A	0.15/0.32	0.3(0.2-0.6)	5.0E-05	3.5(1.1-5.8)	3.9E-03
				rs10103532	A	0.14/0.30	0.3(0.2-0.6)	7.3E-05	3.4(1.0-5.9)	6.0E-03
9	q34.1 3	<i>MED27-NTNG2</i>	Intergen	rs9411345	A	0.47/0.26	2.9(1.8-4.7)	8.5E-06	-3.6(-5.6--1.6)	4.3E-04
11	q23.3	<i>APOC3</i>	UTR-3	rs5128	G	0.37/0.19	2.9(1.7-4.9)	2.8E-05	-3.8(-5.9--1.6)	5.2E-04
	q23.3	<i>APOC3-APOA1</i>	Intergen	rs10750098	G	0.37/0.20	2.8(1.7-4.8)	4.9E-05	-3.8(-5.9--1.6)	5.7E-04
	q21	<i>JRKL-AS1</i>	Intergen	rs12792346	A	0.05/0.15	0.2(0.1-0.5)	7.9E-05	6.6(3.1-10.1)	2.6E-04
	q23.3	<i>SIK3</i>	intron	rs6589576	C	0.51/0.34	2.5(1.5-4.0)	8.9E-05	-3.61(-5.6--1.5)	5.8E-04
12	p11.1	<i>PKP2-SYT10</i>	Intergen	rs2018498	G	0.27/0.45	0.4(0.2-0.6)	8.2E-05	3.2(1.2-5.3)	1.8E-03
15	q12	<i>ATP10A</i>	intron	rs7165728	C	0.16/0.33	0.3(0.2-0.5)	1.9E-05	6.1(3.7-8.4)	9.4E-07
	q22.2	<i>RORA</i>	intron	rs9788707	G	0.32/0.16	2.9(1.7-5.1)	5.9E-05	-3.9(-6.2--1.6)	8.9E-04
	q11.2	<i>NDN-PWRN2</i>	Intergen	rs1850475	C	0.23/0.06	4.3(2.1-8.8)	8.2E-05	-3.3(-5.8--0.8)	8.1E-03
20	p12.1	<i>SPTLC3</i>	intron	rs6074564	T	0.27/0.48	0.3(0.2-0.5)	2.0E-05	3.3(1.1-5.5)	3.1E-03

				rs7264061	C	0.28/0.48	0.3(0.2-0.6)	3.5E-05	3.2(1.0-5.5)	3.9E-03
	p12.3	FERMT1- BMP2	Intergen	rs1115460	G	0.22/0.07	4.2(2.1-8.5)	5.0E-05	-5.0(-7.7--2.3)	3.5E-04
				rs8124724	C	0.22/0.07	3.9(1.9-7.8)	8.5E-05	-4.6(-7.3--1.9)	7.9E-04
				rs5005940	T	0.22/0.07	3.9(1.9-7.8)	8.5E-05	-4.6(-7.3--1.9)	7.9E-04
22	q12.3	MYH9	Intron	rs5756133	A	0.47/0.27	2.5(1.6-3.9)	3.1E-05	-2.6(-4.6--0.6)	1.1E-02

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR=Odds ratio, IC=Intervalo de confianza, Beta=Coficiente Beta. P=Valor de P. En negritas se señalan las variantes seleccionadas para el análisis de validación. Niveles bajos de C-HDL <40mg/dL en hombres y <50mg/dL en mujeres.

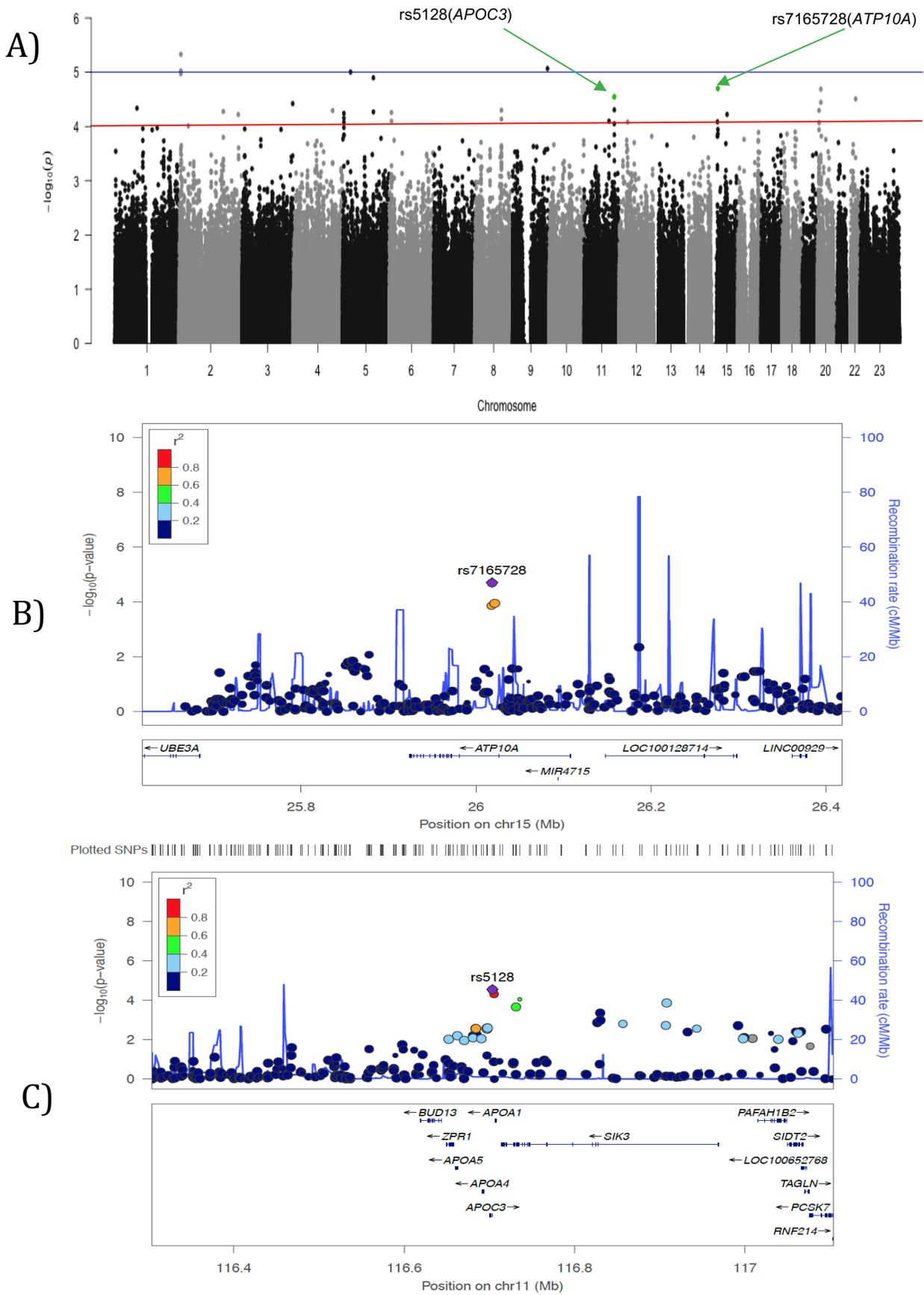


Figura 6.- A) PlotManhattan del GWAS para C-HDL bajo. B) Acercamiento de la región asociada que incluye al gen *ATP10A* y la variante rs7165728. C) Acercamiento de la región asociada que incluye al gen *APOC3* y la variante rs5128.

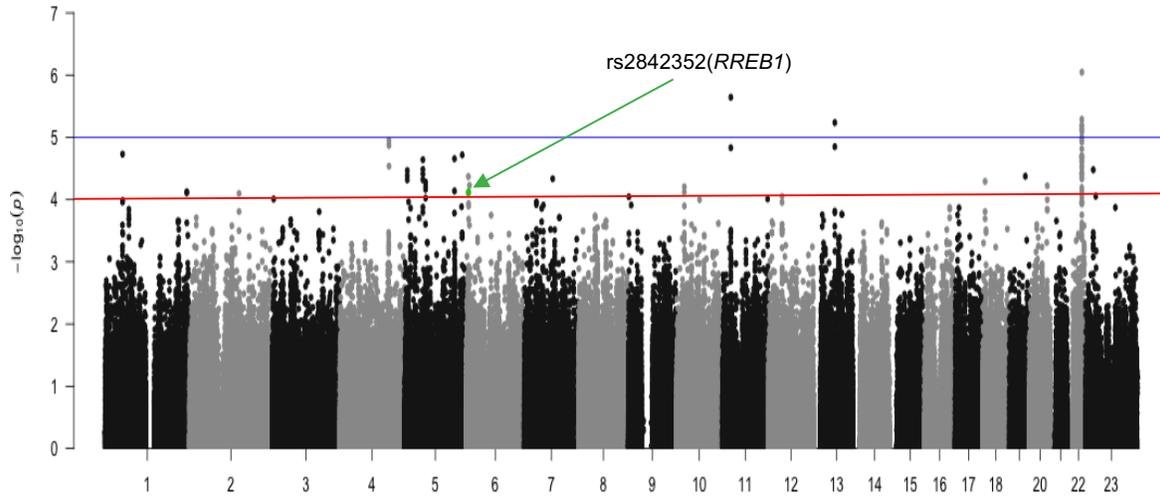
Tabla 10.5.-Análisis de asociación con presión arterial elevada en la CoDe.

Chr	Locus	Gen	Loc	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR(IC95%)	P
1	p32.3	RAB3B	intron	rs1935289	T	0.45/0.29	2.4(1.6-3.6)	1.8E-05
	q43	RGS7	intron	rs12410838	C	0.26/0.13	2.8(1.7-4.6)	7.5E-05
				rs7544372	C	0.28/0.15	2.6(1.6-4.4)	7.8E-05
2	q22.3	TEX41-ZEB2-AS1	Intergen	rs10196335	G	0.29/0.42	0.4(0.2-0.6)	8.0E-05
3	p26.2	SETMAR-LRRN1_SUMF1	Intergen	rs9866810	C	0.26/0.15	2.(1.7-4.9)	9.8E-05
4	q31.21	GYPB-GYPA	Intergen	rs11732780	G	0.58/0.41	2.5(1.6-3.8)	1.1E-05
				rs7657795	A	0.57/0.41	2.5(1.6-3.8)	1.3E-05
				rs4323051	A	0.42/0.58	0.4(0.2-0.6)	2.9E-05
5	q35.1	DOCK2	intron	rs264850	A	0.47/0.30	2.6(1.6-4.0)	1.9E-05
	q32	STK32A-PPP2R2B	Intergen	rs2114976	C	0.34/0.48	0.3(0.2-0.6)	2.2E-05
	q11.2	ARL15-HSPB3	Intergen	rs755188	T	0.16/0.27	0.3(0.2-0.5)	2.3E-05
				rs4327570	A	0.18/0.28	0.3(0.2-0.5)	3.2E-05
				rs6450194	C	0.18/0.27	0.3(0.2-0.5)	4.8E-05
q11.2	ARL15-HSPB3	Intergen	rs6877034	C	0.43/0.56	0.4(0.2-0.6)	3.9E-05	
	p15.31	MTRR	Sinónimo	rs2287779	A	0.27/0.13	2.8(1.7-4.5)	3.4E-05
			intron	rs3756439	A	0.26/0.13	2.8(1.7-4.5)	4.1E-05
	p15.31	FASTKD3-MTRR	intron	rs16879248	C	0.26/0.13	2.8(1.6-4.4)	4.8E-05
	q12.1	KIF2A-DIMT1	Intergen	rs37032	C	0.31/0.44	0.4(0.2-0.6)	5.2E-05
				rs1054897	G	0.3/0.43	0.4(0.2-0.6)	6.0E-05
	q12.1	C5orf64-KIF2A	Intergen	rs1808400	T	0.31/0.44	0.4(0.2-0.6)	6.8E-05
	q32	PPP2R2B-STK32A	Intergen	rs7711754	A	0.34/0.47	0.4(0.2-0.6)	7.2E-05
	q12.1	KIF2A	intron	rs7729719	C	0.31/0.44	0.4(0.2-0.6)	9.4E-05
6	p24.3	LOC100506207-TFAP2A-OFCC1	intron	rs11752484	T	0.20/0.37	0.3(0.2-0.6)	5.9E-05
	p24.3	RREB1	UTR-3	rs2842352	T	0.23/0.36	0.4(0.2-0.6)	7.5E-05
	p25.1	LY86	intron	rs3827783	G	0.38/0.53	0.4(0.2-0.6)	8.0E-05
				rs9502482	G	0.38/0.53	0.4(0.2-0.6)	4.2E-05
7	q21.11	SEMA3E-SEMA3A	Intergen	rs1404152	C	0.53/0.39	2.4(1.5-3.6)	4.6E-05
9	p24.3	SMARCA2-DMRT2	Intergen	rs3935922	G	0.35/0.48	0.4(0.3-0.6)	9.0E-05
10	p12.2	C10orf67-OTUD1-MIR1254-2	Intergen	rs2886497	G	0.58/0.41	2.2(1.5-3.3)	6.2E-05
				rs1511824	T	0.37/0.54	0.4(0.3-0.6)	7.5E-05
11	p14.3	LUZP2	intron	rs7481329	A	0.46/0.24	2.8(1.8-4.4)	2.2E-06
				rs7478820	T	0.48/0.26	2.5(1.6-3.8)	1.4E-05
	q25	OPCML	intron	rs4937753	C	0.13/0.04	5.6(2.3-13.4)	9.7E-05
12	q12	LRRK2-SLC2A13	Intergen	rs10784386	G	0.09/0.19	0.2(0.1-0.5)	8.9E-05
13	q21.2	TDRD3-MIR3169	Intergen	rs8002187	C	0.48/0.31	2.8(1.8-4.5)	5.8E-06

				rs3127314	G	0.54/0.36	2.6(1.7-4.0)	1.4E-05
18	p11.23	LAMA1-LRRC30	Intergen	rs7237852	G	0.19/0.33	0.3(0.2-0.5)	5.1E-05
19	q13.32	SNAR-E-AP2S1	Intergen	rs8100637	C	0.21/0.10	3.7(1.9-6.9)	4.2E-05
20	q13.2	BCAS1-CYP24A1	Intergen	rs210068	G	0.44/0.27	2.2(1.5-3.3)	6.0E-05
22	q13.2	TTLL1	Intergen	rs13057591	T	0.32/0.16	3.7(2.2-6.2)	8.9E-07
		ARFGAP3-PACIN2	intron	rs3788599	T	0.29/0.14	3.7(2.1-6.5)	5.1E-06
			intron	rs5758972	T	0.31/0.16	3.3(1.9-5.5)	6.4E-06
			intron	rs9607961	T	0.31/0.16	3.2(1.9-5.5)	7.4E-06
			intron	rs738536	A	0.310/0.17	3.0(1.8-5.0)	2.0E-05
		ARFGAP3	intron	rs5758965	A	0.31/0.16	3.3(1.9-5.6)	6.4E-06
			intron	rs2273142	G	0.31/0.16	3.2(1.9-5.5)	7.3E-06
			intron	rs5758951	G	0.31/0.16	3.1(1.8-5.1)	1.0E-05
			Intergen	rs4820483	A	0.30/0.16	3.2(1.9-5.5)	1.0E-05
			intron	rs2024645	T	0.30/0.16	3.2(1.9-5.5)	1.1E-05
			intron	rs4822203	C	0.30/0.15	3.3(1.9-5.8)	2.2E-05
			intron	rs5758962	A	0.42/0.27	2.3(1.5-3.6)	6.4E-05
		TTLL1	Sinónimo	rs1132079	T	0.32/0.17	3.1(1.9-5.2)	8.1E-06
		PACIN2	intron	rs1076117	A	0.31/0.17	3.0(1.8-5.1)	1.5E-05
			Intergen	rs5759002	G	0.31/0.17	3.0(1.8-5.1)	2.0E-05
			intron	rs9607973	G	0.31/0.17	3.0(1.8-5.1)	2.0E-05
			Intergen	rs4822208	T	0.31/0.17	3.0(1.8-5.1)	2.1E-05
			intron	rs5759042	T	0.30/0.18	3.0(1.8-5.0)	2.4E-05
			Sinónimo	rs5759013	A	0.30/0.17	3.0(1.8-5.0)	2.4E-05
			intron	rs2017874	A	0.30/0.17	3.0(1.7-4.9)	2.8E-05
			intron	rs12166809	A	0.30/0.17	3.0(1.7-4.9)	3.0E-05
			intron	rs4820494	C	0.30/0.17	3.0(1.7-4.8)	3.6E-05
			intron	rs7288133	T	0.30/0.17	3.0(1.7-4.8)	3.8E-05
			intron	rs13433641	C	0.30/0.17	3.0(1.7-5.1)	3.9E-05
			intron	rs1071960	C	0.30/0.16	3.0(1.7-4.8)	4.3E-05
			intron	rs737782	G	0.32/0.20	3.0(1.7-4.8)	4.E-05
			intron	rs2179260	A	0.30/0.17	3.0(1.7-4.5)	7.2E-05
			intron	rs5759081	C	0.31/0.19	3.0(1.-4.5)	7.9E-05
			intron	rs713717	T	0.30/0.18	3.0(1.7-4.5)	9.1E-05
23	p21.3	ARX-MAGEB18	Intergen	rs5944125	T	0.22/0.42	0.3(0.2-0.5)	3.3E-05
	p21.1	DMD	intron	rs5972688	G	0.12/0.26	0.3(0.1-0.5)	8.8E-05

MAF=Alelo de menor frecuencia,OR=Odds ratio,IC=Intervalo de confianza, Beta=Coefficiente Beta, P=Valor de P. En negritas se señalan las variantes seleccionadas para el análisis de validación. Se consideró la presión arterial alta cuando el individuo presentaba $\geq 130/85$ mmHg o tomaba tratamiento.

A)



B)

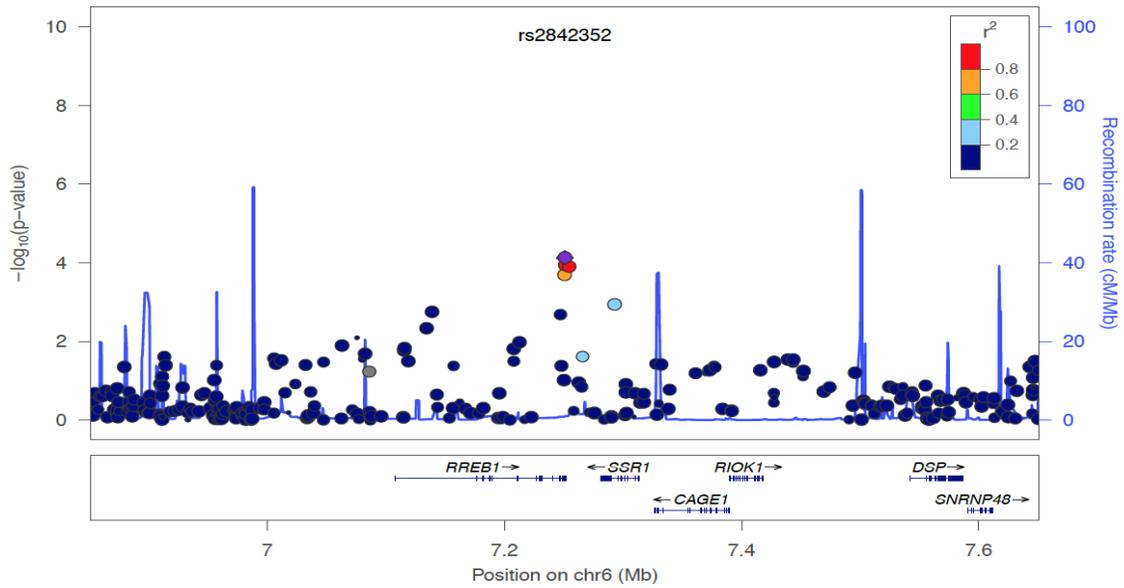


Figura 7. A) Plot Manhattan del GWAS para presión arterial. B) Acercamiento a la región asociada que incluye al gen *RREB1* y la variante rs2842352.

Tabla 10.6.- Análisis de asociación con circunferencia de cintura elevada (obesidad central) en la CoDe.

Chr	Locus	Gen	Loc.	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR(IC95%)	P	BETA(IC95%)	P
1	p34.3	CSF3R-GRIK3	Intergen	rs16823299	C	0.59/0.41	2.4(1.5-3.6)	2.6E-05	2.5(1.0-4.1)	1.1E-03
				rs16823301	C	0.39/0.56	0.4(0.2-0.6)	4.9E-05	-2.6(-4.2--1.0)	1.4E-03
				rs219002	A	0.42/0.26	2.3(1.5-3.5)	8.3E-05	3.1(1.5-4.6)	1.6E-04
3	p13	LINC00870-RYBP	Intergen	rs11918732	T	0.33/0.18	2.6(1.6-4.1)	4.6E-05	3.2(1.4-5.0)	4.0E-04
	q23	GRK7-RNF7	Intergen	rs2681689	C	0.46/0.34	2.2(1.5-3.4)	8.6E-05	2.4(0.8-3.9)	2.4E-03
4	q31.22	TTC29-EDNRA-MIR548G	Intergen	rs6855501	T	0.05/0.16	0.2(0.1-0.4)	4.7E-05	-5.0(-7.4--2.5)	9.9E-05
				rs4835063	T	0.05/0.16	0.2(0.1-0.4)	5.6E-05	-4.8(-7.4--2.4)	1.5E-04
				rs1911589	T	0.05/0.16	0.2(0.1-0.4)	5.6E-05	-4.8(-7.3--2.3)	1.5E-04
				rs10034640	G	0.05/0.17	0.2(0.1-0.4)	6.7E-05	-4.8(-7.3--2.4)	1.2E-04
				rs7667695	C	0.06/0.16	0.2(0.1-0.4)	9.0E-05	-4.6(-7.1--2.2)	1.8E-04
				rs4356896	A	0.06/0.17	0.2(0.1-0.4)	9.1E-05	-4.2(-6.6--1.8)	7.1E-04
5	q11.2	PELO-ISL1-LOC100506329	Intergen	rs16879232	C	0.5/0.34	2.5(1.6-3.9)	2.6E-05	2.7(1.1-4.4)	1.0E-03
	q23.2	CSNK1G3-ZNF608	Intergen	rs3902446	T	0.40/0.25	2.4(1.6-3.7)	3.9E-05	1.7(0.1-3.3)	3.4E-02
	q11.2	PELO-ISL1-LOC100506329	Intergen	rs10223268	A	0.47/0.32	2.6(1.5-3.5)	6.2E-05	2.2(0.6-3.8)	5.6E-03
	q12.3	FAM159B-RGS7BP	Intergen	rs6888159	G	0.57/0.41	2.2(1.5-3.2)	7.1E-05	2.8(1.3-4.2)	2.0E-04
rs6873572				C	0.57/0.41	2.2(1.5-3.3)	7.6E-05	2.7(1.2-4.1)	3.8E-04	
6	q16.1	MIR4643-EPHA7	Intergen	rs556495	T	0.44/0.29	2.4(1.6-3.8)	5.6E-05	3.4(1.7-5.0)	7.8E-05
				rs677242	T	0.43/0.29	2.4(1.5-3.7)	7.7E-05	3.2(1.5-4.8)	1.5E-04
				rs592633	G	0.43/0.29	2.4(1.5-3.7)	7.7E-05	3.2(1.5-4.8)	1.5E-04
8	p22	MTUS1	intron	rs6982255	T	0.5/0.33	2.7(1.7-4.2)	5.3E-06	3.5(1.9-5.1)	1.8E-05
				rs6981668	A	0.49/0.33	2.6(1.7-4.0)	7.5E-06	3.2(1.7-4.8)	4.4E-05
				rs4921559	A	0.49/0.33	2.6(1.7-3.9)	8.7E-06	3.2(1.7-4.8)	5.1E-05
				rs3862100	T	0.48/0.32	2.6(1.7-4.0)	9.8E-06	3.2(1.7-4.8)	5.4E-05
	q24.23	KHDRBS3-FAM135B	Intergen	rs7813464	G	0.41/0.24	2.3(1.5-3.6)	5.6E-05	3.4(1.8-5.0)	4.9E-05
				rs11166614	T	0.41/0.25	2.4(1.5-3.6)	5.6E-05	3.4(1.7-5.0)	5.5E-05
				rs4243852	C	0.40/0.24	2.3(1.5-3.6)	8.7E-05	3.4(1.7-5.0)	5.6E-05
10	p13	FRMD4A	intron	rs7903598	T	0.59/0.38	2.2(1.5-3.4)	8.4E-05	2.1(0.5-3.7)	7.7E-03
13	q21.31	PCDH20-OR7E156P	Intergen	rs965038	T	0.34/0.21	2.5(1.6-4.0)	8.6E-05	2.4(0.7-4.2)	6.3E-03
16	q12.1	SALL1-C16orf97	Intergen	rs7500385	A	0.17/0.07	3.7(1.9-7.1)	6.9E-05	3.3(0.8-5.9)	9.5E-03
	p13.3	RBFOX1	Intron	rs17139899	C	0.47/0.31	2.2(1.5-3.4)	7.7E-05	1.6(0.1-3.2)	3.8E-02
	q12.1	SALL1-C16orf97	Intergen	rs7500931	C	0.18/0.07	3.5(1.8-6.7)	9.2E-05	2.9(0.5-5.4)	1.8E-02
18	q21.2	MAPK4-MRO	Intergen	rs17663145	A	0.4/0.55	0.4(0.2-0.6)	6.1E-05	-2.7(-4.3--1.1)	8.9E-04
22	q11.1	HSFY1P1	Exón	rs16981741	G	0.25/0.11	3.0(1.7-5.2)	4.8E-05	3.6(1.6-5.6)	3.8E-04

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR=Odds ratio, IC=Intervalo de confianza, Beta=Coefficiente Beta. Se consideró un individuo con circunferencia de cintura elevada cuando ≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres.

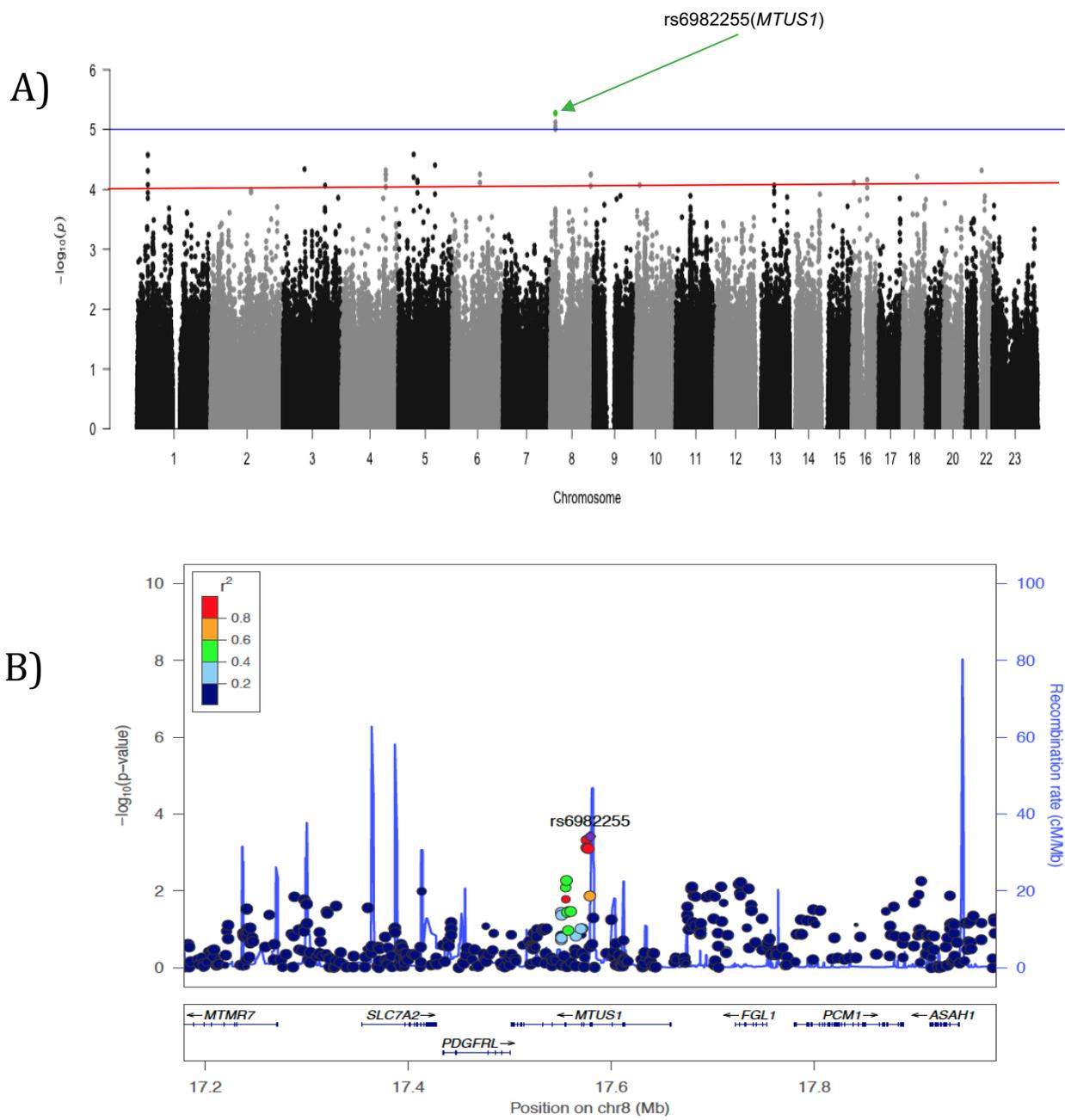


Figura 8.-A) Plot Manhattan del GWAS para circunferencia de cintura elevada. B) Acercamiento de la región asociada que incluye al gen *MTUS1* y la variante rs6982255.

Tabla 10.7.- Genes/SNV asociados con obesidad en la CoDe.

Chr	Locus	Gen	Loc.	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR(IC95%)	P
1	p36.21	KAZN-PRDM2	Intergen	rs820621	C	0.15/0.04	4.9(2.2-11)	8.9E-05
2	p16.3	FSHR	intron	rs10211458	T	0.53/0.3	2.5(1.6-3.8)	2.9E-05
				rs10199118	G	0.53/0.30	2.4(1.6-3.8)	3.7E-05
				rs12477795	T	0.52/0.29	2.4(1.5-3.7)	5.0E-05
3	q23	TFDP2	intron	rs9877536	G	0.20/0.05	4.3(2.1-8.5)	2.3E-05
5	q11.1	PARP8-EMB	Intergen	rs7708902	A	0.27/0.11	3.3(1.8-5.9)	3.6E-05
	p15.32	KIAA0947-FLJ33360	Intergen	rs2925698	T	0.28/0.12	3.0(1.7-5.1)	6.1E-05
	q11.1	PARP8-EMB	Intergen	rs10058578	C	0.26/0.11	3.2(1.8-5.8)	6.4E-05
		HCN1-EMB	Intergen	rs494974	G	0.26/0.11	3.2(1.8-5.6)	6.7E-05
				rs578636	A	0.26/0.11	3.2(1.8-5.6)	6.7E-05
7	p12.1	COBL-POM121L12	Intergen	rs11980050	G	0.59/0.37	2.6(1.6-4.2)	3.6E-05
				rs1729837	T	0.32/0.51	0.3(0.2-0.6)	6.3E-05
				rs1629716	G	0.32/0.51	0.3(0.2-0.6)	7.8E-05
8	p12	NRG1	intron	rs1481628	A	0.18/0.02	7.4(2.7-19.9)	6.6E-05
		MIR54802-RBPMS-AS1	Intergen	rs7001042	A	0.33/0.16	2.7(1.6-4.4)	7.4E-05
				rs4509276	C	0.33/0.16	2.6(1.6-4.2)	8.6E-05
13	q22.2	LINC00347-CTAGE11P	Intergen	rs9318318	A	0.13/0.02	9.5(3.6-24.8)	4.1E-06
18	q22.2	DOK6	intron	rs4243315	C	0.35/0.16	3.3(1.9-5.6)	8.1E-06
				rs4399633	G	0.31/0.13	3.2(1.8-5.4)	1.4E-05
	q21.2	MRO-ME2	Intergen	rs6508036	A	0.12/0.04	5.9(2.4-14.2)	6.2E-05
20	p12.1	MACROD2-KIF16B	Intergen	rs2180444	C	0.16/0.38	0.2(0.1-0.5)	3.0E-05
	q13.33	CDH4	intron	rs7274761	G	0.28/0.13	3.4(1.8-6.2)	6.5E-05

MAF=Alelo de menor frecuencia,OR=Odds ratio,IC=Intervalo de confianza ,P=Valor de P.

En negritas se señalan las variantes seleccionadas para el análisis de validación. Se consideró un individuo con obesidad cuando su IMC>30.

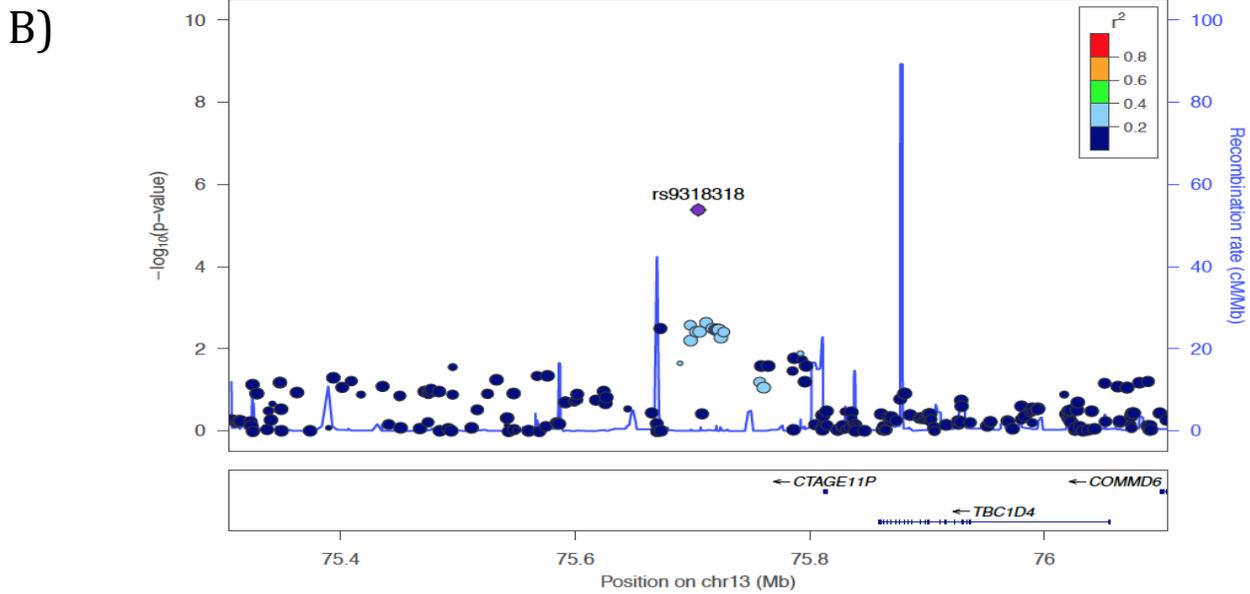
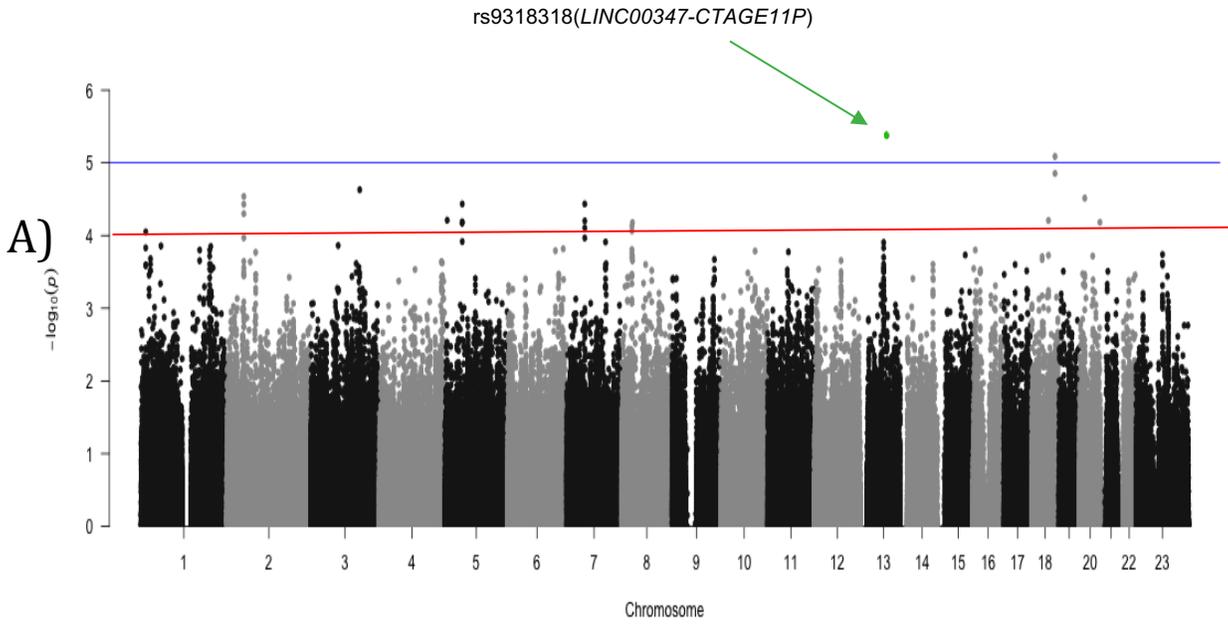


Figura 9.- A) Plot Manhattan del GWAS para obesidad. B) Acercamiento a la región asociada que incluye a los genes *LINC00347* y *CTAGE11P* y la variante rs9318318

Tabla 10.8.- Genes/SNV asociados a SMet en la CoDe.

Chr	Locus	Gen	Loc	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR(IC95%)	P
1	p22.3	ODF2L-COL24A1	Intergén	rs7526097	G	0.11/0.20	0.2(0.1-0.5)	8.4E-05
	p22.3			rs1108396	A	0.10/0.18	0.2(0.1-0.5)	9.1E-05
	p31.3	NFIA	intron	rs12567014	C	0.17/0.32	0.3(0.2-0.6)	9.1E-05
2	q13	TMEM87B	intron	rs4632347	G	0.19/0.08	4.0(2.1-7.9)	4.7E-05
3	q28	LPP	intron	rs6762217	G	0.22/0.09	3.3(1.8-6.1)	7.3E-05
	q23	RNF7-RASA2	intergén	rs9881266	T	0.16/0.07 1	3.8(1.9-7.4)	9.7E-05
4	p16.1	WDR1-ZNF518B	Intergén	rs7435841	G	0.25/0.42	0.4(0.2-0.6)	9.8E-05
5	q35.2	MIR4634-FLJ16171	Intergén	rs10052887	A	0.44/0.25	2.6(1.6-4.1)	1.9E-05
	q23.1	SEMA6A	intron	rs1553530	C	0.39/0.53	0.4(0.2-0.6)	5.3E-05
				rs154577	A	0.36/0.51	0.4(0.2-0.6)	6.4E-05
	q34	GABRB2	intron	rs17522861	C	0.24/0.39	0.4(0.2-0.6)	9.4E-05
rs12187676				G	0.24/0.39	0.4(0.2-0.6)	9.4E-05	
6	q23.3	PDE7B	intron	rs4527728	A	0.42/0.29	2.3(1.5-3.5)	9.7E-05
10	p12.32	CACNB2	intron	rs16917194	C	0.46/0.30	2.5(1.6-3.9)	2.2E-05
	q25.2	ADRA2A-GPAM	Intergén	rs1335711	A	0.07/0.16	0.2(0.1-0.4)	5.2E-05
			intergén	rs4917597	A	0.07/0.16	0.2(0.1-0.4)	5.4E-05
	q25.2	SMNDC1-DUSP5	Intergén	rs17824180	C	0.35/0.51	0.4(0.2-0.6)	9.6E-05
q24.31	PAX2-HIF1AN	Intergén	rs2489014	G	0.32/0.19	2.4(1.5-3.9)	9.7E-05	
11	q23.3	APOC3	UTR-3	rs5128	G	0.38/0.23	2.5(1.5-3.9)	7.7E-05
16	q24.1	ADAD2-KCNG4	Intergén	rs13336576	G	0.30/0.48	0.3(0.2-0.5)	1.1E-05
			intergén	rs7204128	G	0.19/0.35	0.3(0.2-0.5)	1.4E-05
		KCNG4	Intergén	rs7202808	T	0.21/0.35	0.3(0.2-0.5)	3.1E-05
23	q21.33	DIAPH2-XRCC6P5	Intergén	rs6620359	A	0.39/0.23	2.7(1.6-4.5)	6.4E-05

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR=Odds ratio, IC=Intervalo de confianza, En negritas se muestra la variante seleccionada para la replica en la población total.

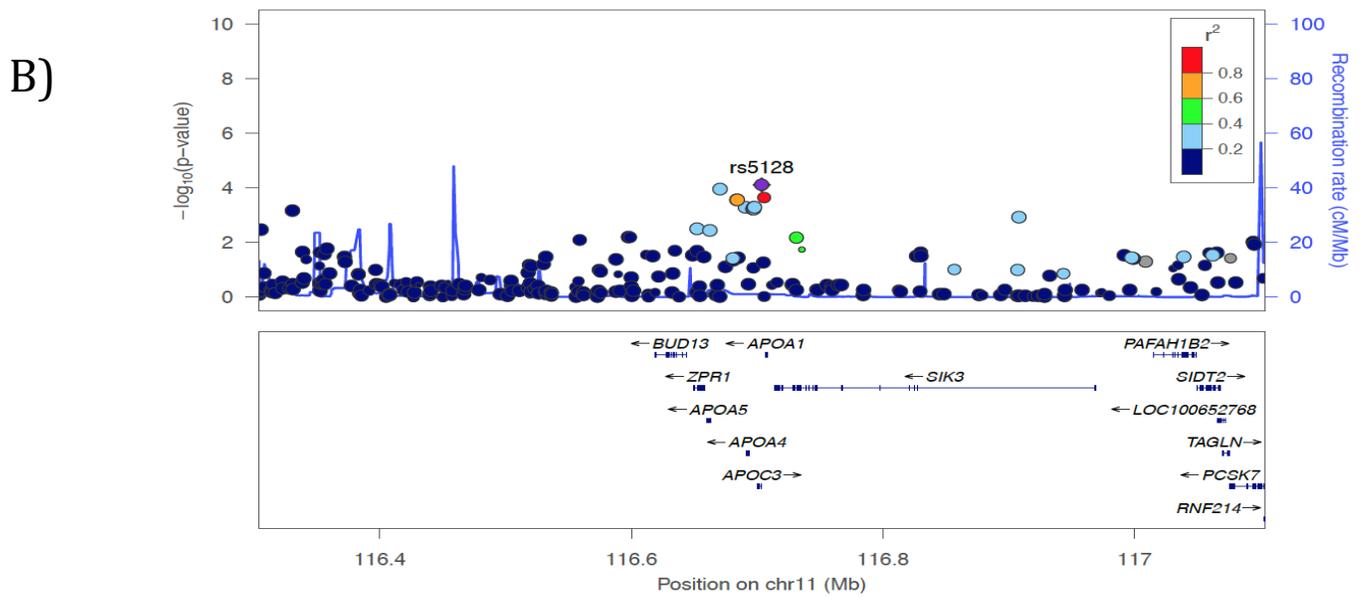
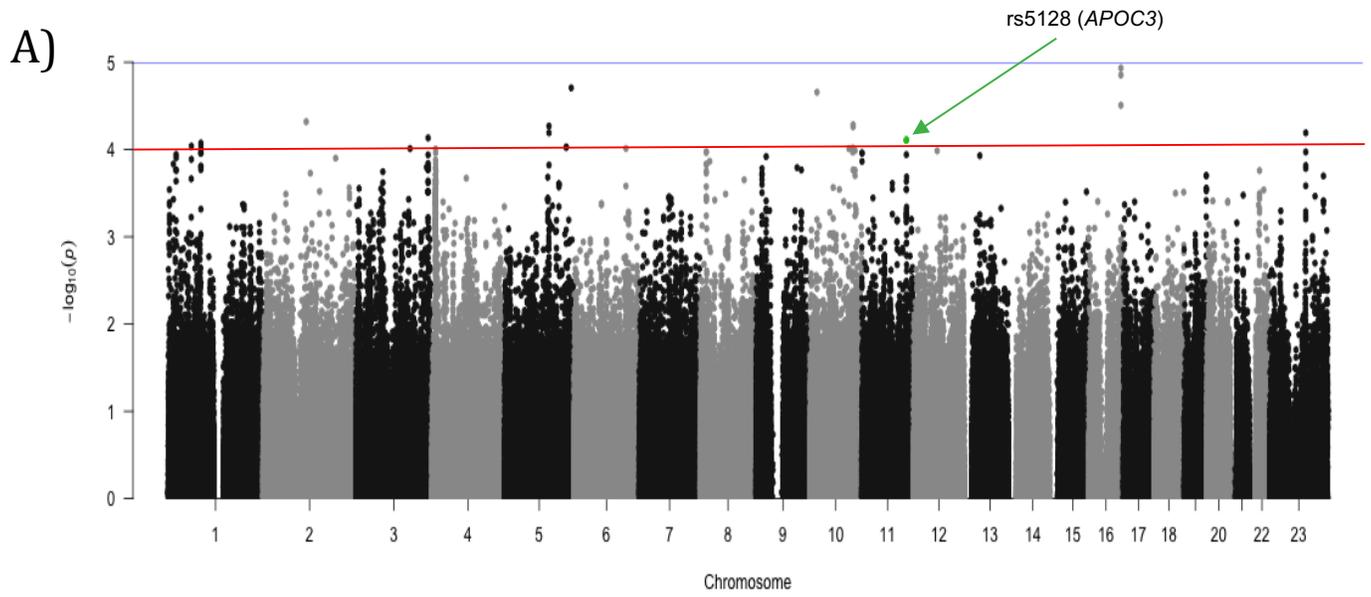


Figura 10.-A) Plot Manhattan del GWAS para SMet. B) Acercamiento de la región que incluye a la variante rs5128 en el gen *APOC3*.

Resultados del estudio de asociación en las variantes seleccionadas a partir del GWAS para el estudio de validación (CoRe).

A partir de los resultados del GWAS se realizó el estudio de validación replicación en 1551 individuos AM no incluidos en el GWAS. El análisis se ajustó por IMC, sexo y edad. Se obtuvieron los siguientes resultados:

rs2423366_A en el gen *PLCB1*

La asociación de la variante rs2423366_A en el gen *PLCB1* con niveles elevados de glucosa y DT2 fue replicado en el resto de la población [OR=1.18; IC 95% (1.004-1.4); P=0.04]. Adicionalmente, esta SNV se encontró asociada a protección a presión arterial [OR=0.85; IC 95% (0.74-0.98); P=0.03], a presión arterial sistólica [OR=0.86; IC 95% (0.75-0.99); P=0.04] y a SMet [OR=0.85; IC 95% (0.74-0.98); P=0.02]. (Tabla 11).

rs1355597_T en el gen *TSHZ2*

La asociación de la variante rs1355597_T que se encuentra en el gen *TSHZ2* mostró una asociación con hipertrigliceridemia en el GWAS, sin embargo, ésta no se mantuvo en el estudio de replicación, aunque ésta mostró asociación con niveles bajos de C-HDL [OR=1.23; IC 95% (1.05-1.44); P=8.74E-03] (Tabla 11).

rs4766660_A en el gen *RPH3A*

En el GWAS, se encontró una asociación de rs4766660_A en *RPH3A* con niveles bajos niveles de triglicéridos, sin embargo, este resultado no se logró replicar en el resto de la población, pero interesantemente, esta variante se encontró asociada a niveles elevados la presión arterial diastólica [OR=1.22; IC 95% (1.05-1.42); P=9.48E-03] (Tabla 11).

rs7165728_C en el gen *ATP10A*

La asociación del SNV rs7165728_C en *ATP10A* con protección a de C-HDL en el GWAS. Cuando se realizó la validación del estudio de asociación en el resto de la población AM para SMet y todos sus componentes, sólo logró resplicarse cuando la población se estratificó por regiones geográficas, resultando asociada a niveles bajos de triglicéridos en la región Centro Este [OR=0.74; IC 95% (0.56-0.98); P=0.03], y a niveles altos de C-HDL en la región Norte [OR=0.43; IC 95% (0.19-0.91); P=0.02] (Tabla 12). Por otra parte, rs7165728_C también se asoció con presión arterial elevada [OR=0.82; IC 95% (0.69-0.98); P=0.03] (Tabla 11).

rs2842352_T en el gen *RREB1*

La asociación de la variante rs2842352_T del gen *RREB1* con protección hacia niveles de presión arterial, resultó replicada solamente en la la región Sureste [OR=0.71; IC 95% (0.51-0.98); P=0.03] (Tabla 12). Sin embargo, esta variante se encontró asociada con niveles normales de circunferencia de cintura [OR=0.85; IC 95% (0.74-0.99); P=0.04] (Tabla 11).

Tabla 11.- Resultados del estudio de replicación de las variantes seleccionadas del GWAS en la población total AM.

Fenotipo	Gen	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR (IC 95%)	P
DT2	PLCB1	rs2423366	A	0.57 – 0.53	1.18 (1.004 – 1.4)	0.04
Presión arterial elevada	PLCB1	rs2423366	A	0.52 – 0.54	0.85 (0.74 – 0.98)	0.03
	ATP10A	rs7165728	C	0.20 – 0.24	0.82 (0.69-0.98)	0.03
Presión arterial sistólica elevada	PLCB1	rs2423366	A	0.52 – 0.54	0.86 (0.75-0.99)	0.04
Presión arterial diastólica	RPH3A	rs4766660	A	0.34 – 0.29	1.22 (1.05-1.42)	9.48E-03
SMet	PLCB1	rs2423366	A	0.52 – 0.55	0.85 (0.74-0.98)	0.02
C-HDL	TSHZ2	rs1355597	T	0.66 – 0.61	1.23 (0.05-1.44)	8.74E-03
Circunferencia de cintura elevada	RREB1	rs2842352	T	0.29 – 0.32	0.85 (0.74-0.99)	0.04

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR= Odds ratio, IC = Intervalo de confianza, P= Valor de P

Tabla 12.- Resultados del estudio de replicación en la población AM estratificando por regiones geográficas.

Región geográfica	Fenotipo	GEN	SNV	MAF	Frec. Caso/Ctrl	OR (IC 95%)	P
Centro Este	Presión arterial elevada	PLCB1	rs2423366	A	0.48 – 0.53	0.70 (0.55-0.89)	3.52E-03
	SMet	PLCB1	rs2423366	A	0.48 – 0.54	0.72 (0.56-0.92)	8.74E-03
	Presión arterial Sistólica elevada	PLCB1	rs2423366	A	0.48 – 0.53	0.71 (0.56-0.91)	6.31E-03
	Triglicéridos elevados	ATP10A	rs7165728	C	0.19 – 0.24	0.74 (0.56-0.98)	0.03
Norte	C-HDL bajos	ATP10A	rs7165728	C	0.10 – 0.21	0.43 (0.19-0.91)	0.02
	Cintura elevada	PLCB1	rs2423366	A	0.56 – 0.47	2.94 (1.21-7.14)	0.01
Sur	C-HDL bajos	TSHZ2	rs1355597	T	0.67 – 0.58	1.40 (1.02-1.9)	0.03
	Glucosa	TSHZ2	rs1355597	T	0.57 – 0.68	0.61 (0.46-0.81)	6.36E-04
	DT2	TSHZ2	rs1355597	T	0.58 – 0.69	0.63 (0.45-0.88)	8.12E-03
Sureste	C-HDL bajos	TSHZ2	rs1355597	T	0.65 – 0.56	1.40 (1.0-1.9)	0.03
	Glucosa elevada	RREB1	rs2842352	T	0.25 – 0.32	0.68 (0.48-0.96)	0.02
		ATP10A	rs7165728	C	0.29 – 0.23	1.42 (1.01-2.0)	0.04
	DT2	RREB1	rs2842352	T	0.20 – 0.34	0.48 (0.29-0.82)	6.78E-03
		ATP10A	rs7165728	C	0.33 – 0.21	1.8 (1.11-2.88)	0.01
		PLCB1	rs2423366	A	0.69 – 0.51	2.05 (1.3-3.3)	2.95E-03
Hipertensión	RREB1	rs2842352	T	0.26 – 0.32	0.71 (0.51-0.98)	0.03	

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR= Odds ratio, IC = Intervalo de confianza, P= Valor de P

Análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas de las seis variantes seleccionadas a partir del GWAS.

Todas las SNVs analizadas se encontraron en equilibrio de Hardy Weinberg. La variante rs2423366_A en el gen *PLCB1* presentó una frecuencia elevada del alelo de riesgo en la población AM (53%) en comparación con los MXL 42%, CEU 34% y YRI 18%. Este incremento, sólo fue significativo cuando se compararon las frecuencias de los AM con los CEU y YRI ($P < 0.05$, Tabla 13). En el análisis por grupo étnico, observamos un enriquecimiento de este alelo en los Náhuatl de Puebla (71%), en los Zapotecos (69%) y en los Mazahuas (69%) (Figura 11).

Respecto a la variante rs1355597_T en *TSHZ2*, también presentó un enriquecimiento significativo en la población AM (65%) en relación a lo previamente reportado en los MXL (48%), CEU (35%) y YRI (27%) ($P < 0.05$, Tabla 13). Por grupos étnicos, el análisis reveló una mayor frecuencia en la etnia Kanjobal (80%), por el contrario, los Popoloca de la Sierra mostraron la menor frecuencia (44%) y por regiones geográficas, la frecuencia alélica mostró un rango entre 57-69%, siendo el alelo de riesgo más representado en el Norte (Figura 12).

En el gen *RPH3A*, la variante rs4766660_A mostró la frecuencia más baja en los AM (31%), similar a la reportada por los YRI (37%), siendo significativamente más elevada en los MXL (47%) y en los CEU (58%) ($P < 0.05$, Tabla 13). En los grupos indígenas, la mayor frecuencia del alelo de riesgo se encontró en los Pame (60%) y los Mayos (55%) y como era de esperarse la región Norte (44%) (Figura 13).

La frecuencia de rs7165728_C en el gen *ATP10A* no mostró diferencias significativas entre la población de estudio y las poblaciones continentales (Tabla 13), sin embargo, hay variaciones interétnicas encontrándose en mayor frecuencia en los Zoque y Chuj (33%), contrastando con los Tarahumaras y los Purépechas que mostraron una frecuencia del 7%. Como era de

esperarse, en el Norte y Centro Oeste del país las MAF fueron bajas (13 y 6% respectivamente) mientras que en las regiones del Centro Este, Sur Este y Sur, se encontraron las más elevadas (21, 25 y 27% respectivamente, Figura 14).

Finalmente, la MAF de la variante rs2842352_T en *RREB1* se encontró enriquecida en la población AM (31%) en comparación a las poblaciones MXL (24%), CEU (16%) y YRI (26%), sin embargo, solo el incremento fue significativo en relación a los CEU ($P < 0.05$, 16%) (Tabla 8). Por grupos étnicos, se observó que los Mam (51%), los Pames (50%) y los Mazahuas (50%) presentaron la frecuencia más alta, en contraste con los Tojolabales y Tarahumaras que mostraron más baja (13%). En promedio, las etnias del Norte (región Norte, 16%) fueron las que presentaron la menor frecuencia y las etnias del Centro Este, la frecuencia más elevada (34%) (Figura 15, Tabla 13).

Tabla 13.- Frecuencias del alelo menor en la población Amerindia y su comparación con diferentes poblaciones continentales.

Gen	SNV	MAF	AM	MXL	CEU	YRI
<i>PLCB1</i>	rs2423366	A	0.53	0.42	0.34*	0.18*
<i>TSHZ2</i>	rs1355597	T	0.65	0.48*	0.35*	0.27*
<i>RPH3A</i>	rs4766660	A	0.31	0.47*	0.58*	0.37
<i>ATP10A</i>	rs7165728	C	0.23	0.20	0.24	0.20
<i>RREB1</i>	rs2842352	T	0.31	0.24	0.16*	0.26

AM = Amerindios, MXL= Mexicanos residentes de los Angeles, CA. CEU= Residentes de Utah con ancestría Europea, YRI= Yorubas de África.

*= P<0.05 en comparación con los AM. Los valores de P fueron determinados utilizando la prueba de χ^2 .

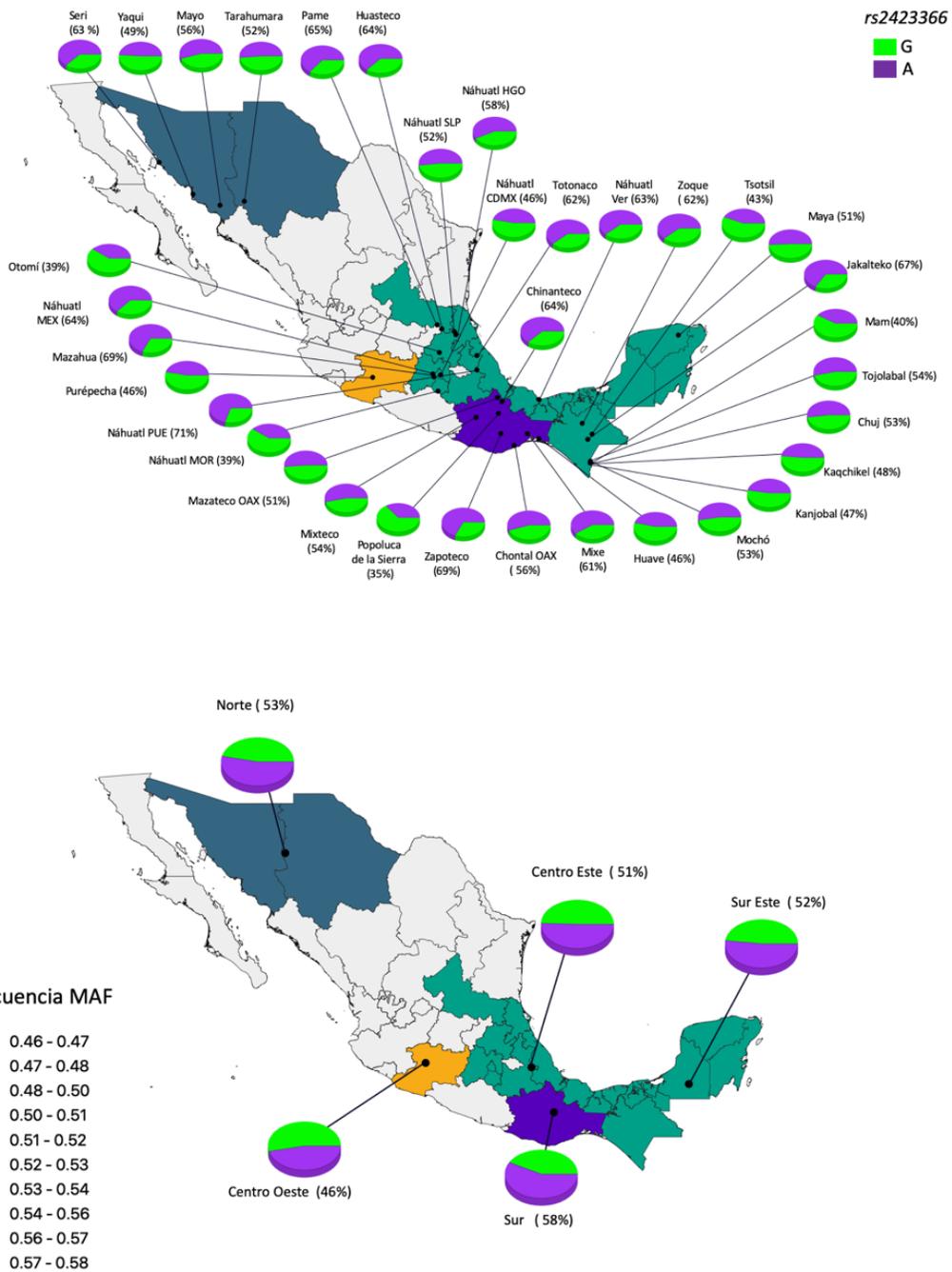


Figura 11.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs2423366 en el gen *PLCB1* en población indígena

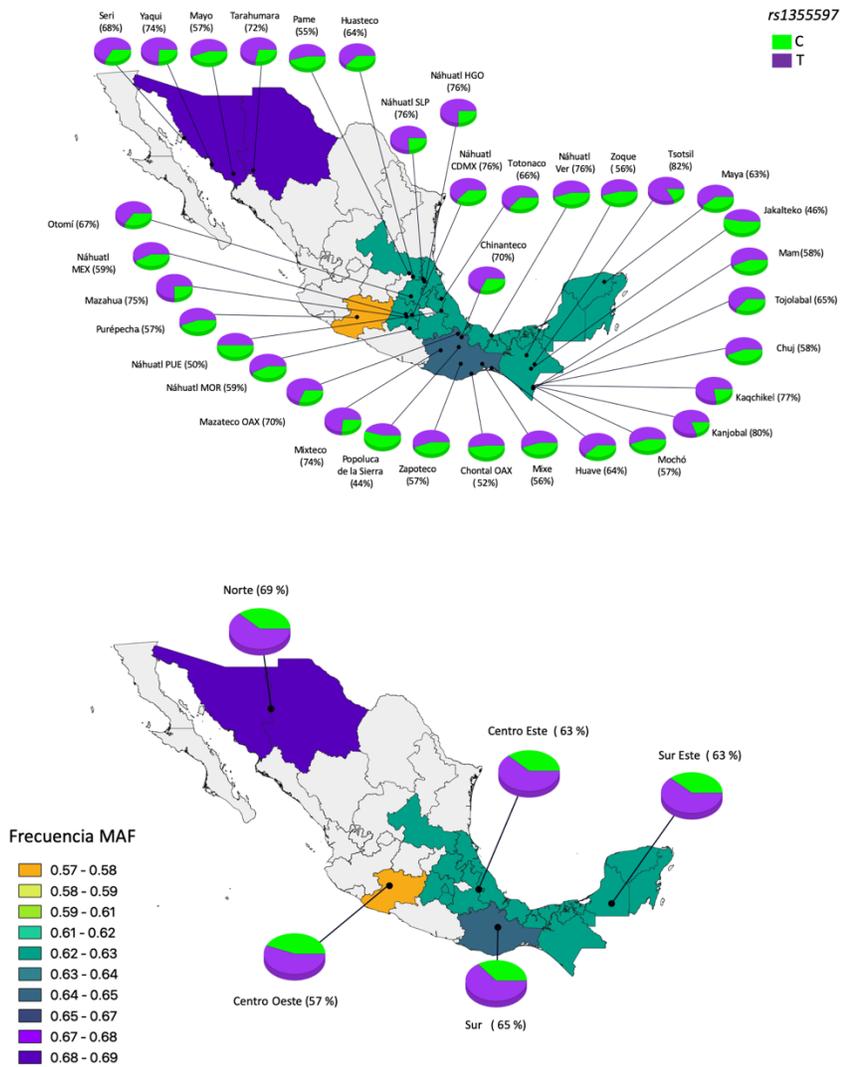


Figura 12.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs1355597 en el gen *TSH2* en población indígena.

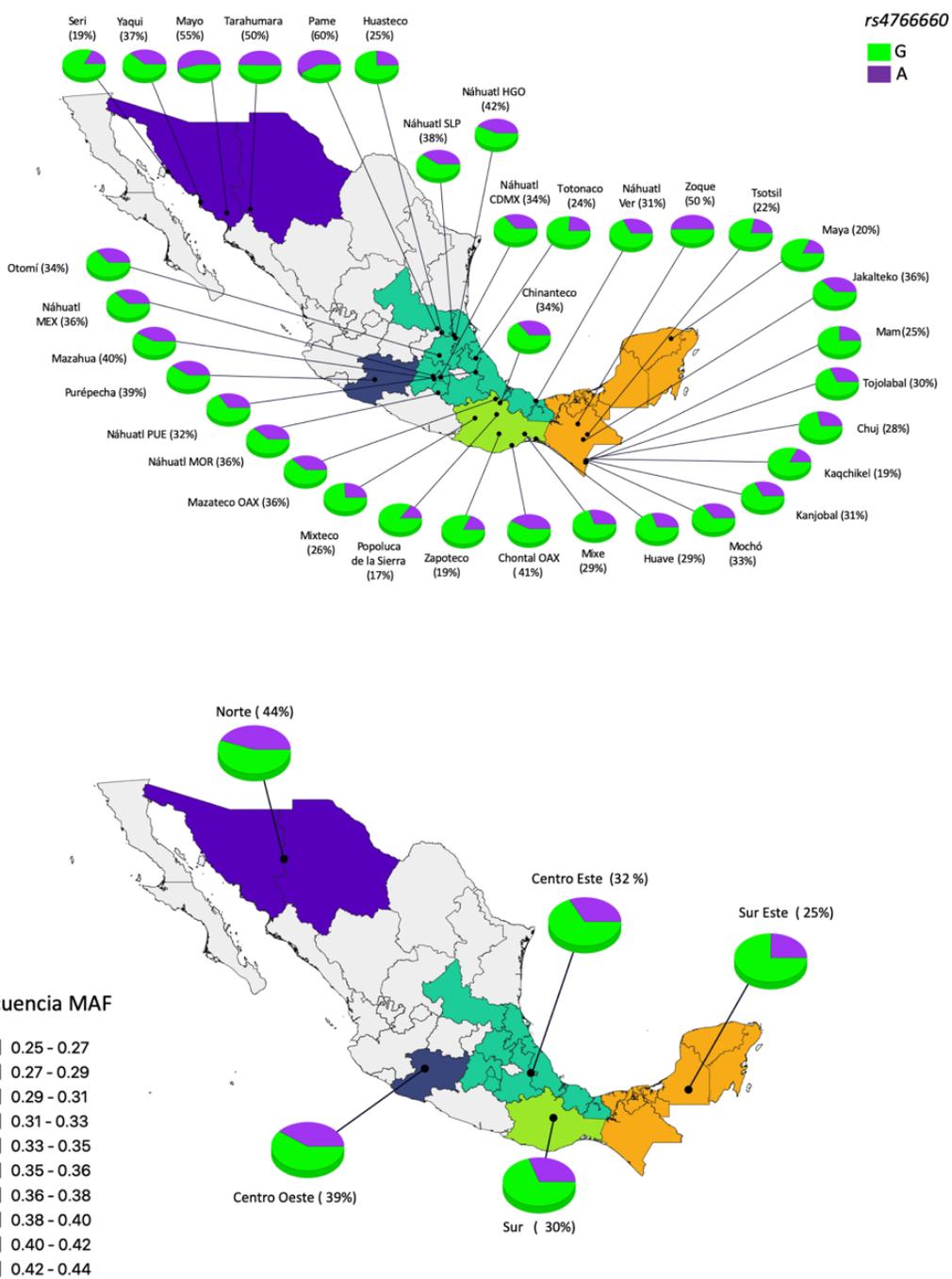


Figura 13.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs4766660 en el gen *RPH3A* en población indígena

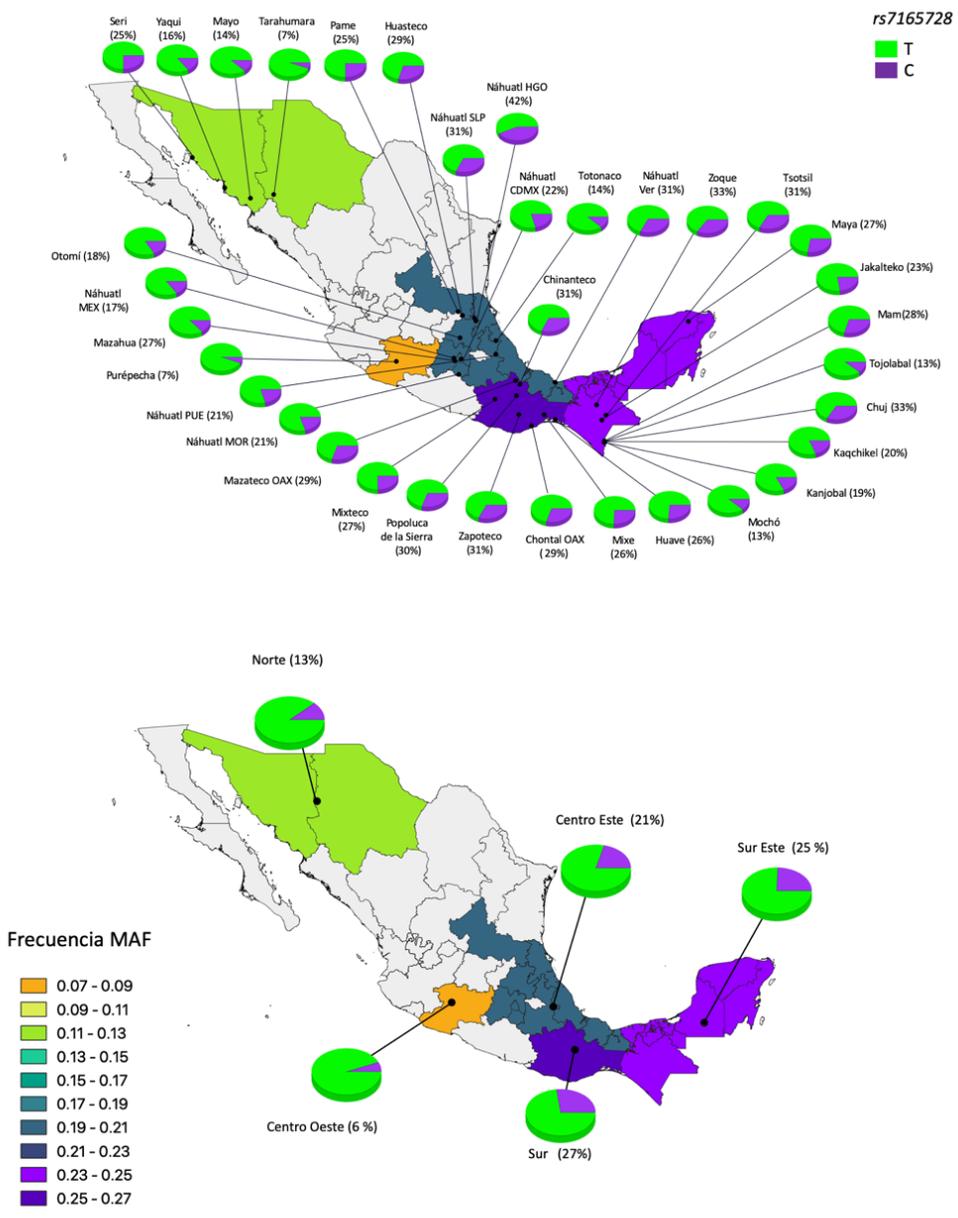


Figura 14.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs7165728 en el gen *ATP10A* en la población indígena.

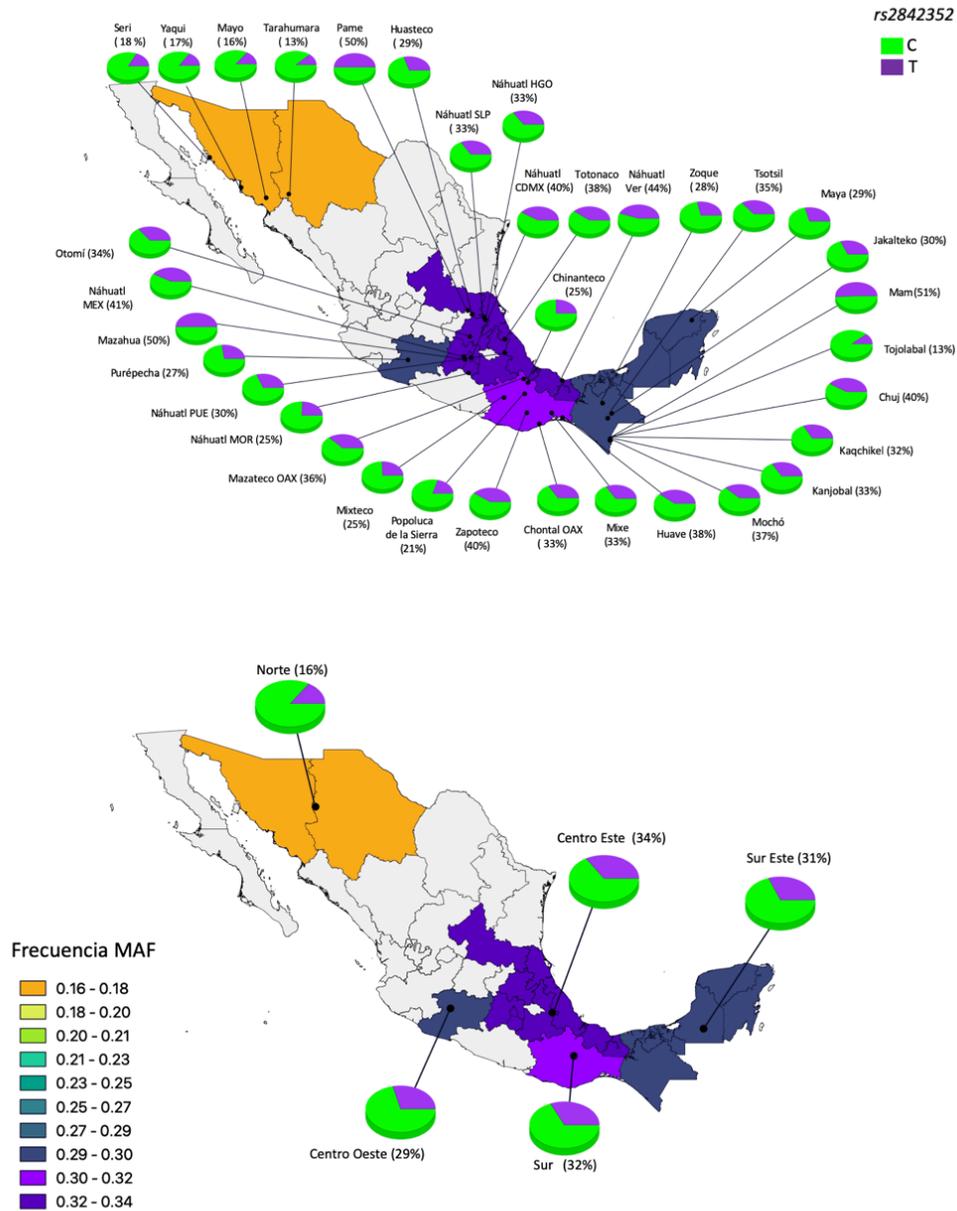


Figura 15.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs2842352 en el gen *RREB1* en la población indígena

Estudio de asociación en las variantes del grupo de genes de lipoproteínas *APOC3/A5*.

Como se mencionó en la metodología, se incluyó en el estudio de replicación a rs5128_G en el gen *APOC3* debido a que se asoció a niveles bajos de C-HDL, hipertrigliceridemia y SMet en la CoDe por el método de GWAS, así mismo las variantes rs2266788_G, rs2072560_T, rs651821_C que se encuentran en el gen *APOA5* fueron incluidas debido a reportes previos de asociación de estas variantes con las patologías mencionadas, las cuales, interesantemente son las más prevalentes en la población de estudio. Por otra parte, tanto *APOC3* como *APOA5* forman parte del grupo de genes relacionados con apolipoproteínas localizados en la región cromosómica 11q23.3. Estos genes desempeñan un papel importante en la etiología de las dislipidemias (Bai et al., 2019).

La asociación de la SNV rs5128 con hipertrigliceridemia, observada en la CoDe, fue replicada en la CoRe; *APOC3*: rs5128: [OR=1.39, IC 95% (1.19 – 11.64); P=5.63E-05], [Beta=18.17; IC 95% (8.85-27.47); P=4.9E-04]. Interesantemente, las tres variantes de *APOA5* también mostraron asociación con el riesgo para desarrollar hipertrigliceridemia; *APOA5*: rs2266788_G: [OR=1.58, IC 95% (1.32 – 1.88); P=6.1E-07], [Beta=27.29; IC 95% (17.24 – 37.34); P=7.8E-07], rs2072560_T: [OR=1.55, IC 95% (1.30 – 1.84); P=9.14E-07] [Beta=29.21; IC 95% (19.43 – 38.98); P=3.49E-08] y rs651821_C [OR=1.57, IC 95% (1.32 – 1.88); P=4.07E-07], [Beta=29.5; IC 95% (19.67 – 39.98); P=4.28E-08] (Tabla 14).

Tabla 14.- Estudio de asociación de las variantes en los genes *APOC3/A5* en población indígena.

Fenotipo	Gen	SNV	MAF	Frec Caso/Ctrl	OR (IC 95%)	P	BETA (IC 95%)	P
Triglicéridos elevados >150 mg/dl	APOA5	rs2266788	G	0.27 – 0.19	1.58 (1.32 – 1.88)	6.18E-07	27.29 (17.24 – 37.34)	7.8E-07
		rs2072560	T	0.29 – 0.19	1.55 (1.30 – 1.84)	9.14E-07	29.21 (19.43 – 38.98)	3.49E-08
		rs651821	C	0.29 – 0.19	1.57 (1.32 – 1.88)	4.07E-07	29.5 (19.67 – 39.98)	4.28E-08
	APOC3	rs5128	G	0.33 – 0.26	1.39 (1.19 – 11.64)	5.63E-05	18.17 (8.85 – 27.47)	4.9E-04

MAF=Alelo de menor frecuencia, OR= Odds ratio, IC = Intervalo de confianza, Beta= coeficiente Beta, P= Valor de P.

Análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas de SNVs en *APOC3/A5*.

El análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas mostró que el grupo de genes *APOC3/A5* en esta población se encuentran en equilibrio de Hardy Weinberg. La Tabla 15 muestra las frecuencias de los MAFs en la población de AM así como en las poblaciones de referencia del proyecto de los 1000 genomas YRI, CEU y MXL. Interesantemente, las 4 variantes mostraron un enriquecimiento en nuestra población (AM) en comparación con el resto de las poblaciones. Estas diferencias fueron significativas para todas las MAFs al comparar con los CEU y YRI, mientras que para los MXL, solo las variantes rs2072560 y rs651821 fueron significativamente diferentes. Entre los diferentes grupos indígenas las frecuencias presentaron un rango que va desde 9-36%, siendo las regiones Centro Oeste y Sur este en la que se observaron las frecuencias más elevadas (Tabla 15) (Figura 16).

Tabla 15.- Frecuencias alélicas de las SNVs en *APOC3/A5* en la población AM y su comparación entre las distintas poblaciones continentales.

Gen	SNV	MAF	AM	MXL	CEU	YRI
<i>APOA5</i>	rs2266788	G	0.24	0.16*	0.09*	0*
	rs2072560	T	0.24	0.18	0.08*	0*
	rs651821	C	0.24	0.18	0.08*	0.18
<i>APOC3</i>	rs5128	G	0.30	0.19*	0.08*	0.23*

AM = Amerindios, MXL= Mexicanos residentes de los Angeles, CA. CEU= Residentes de Utah con ascendencia Europea, YRI= Yorubas de África. *= P<0.05 en comparación con los AM. Los valores de P fueron determinados utilizando la prueba de χ^2 .

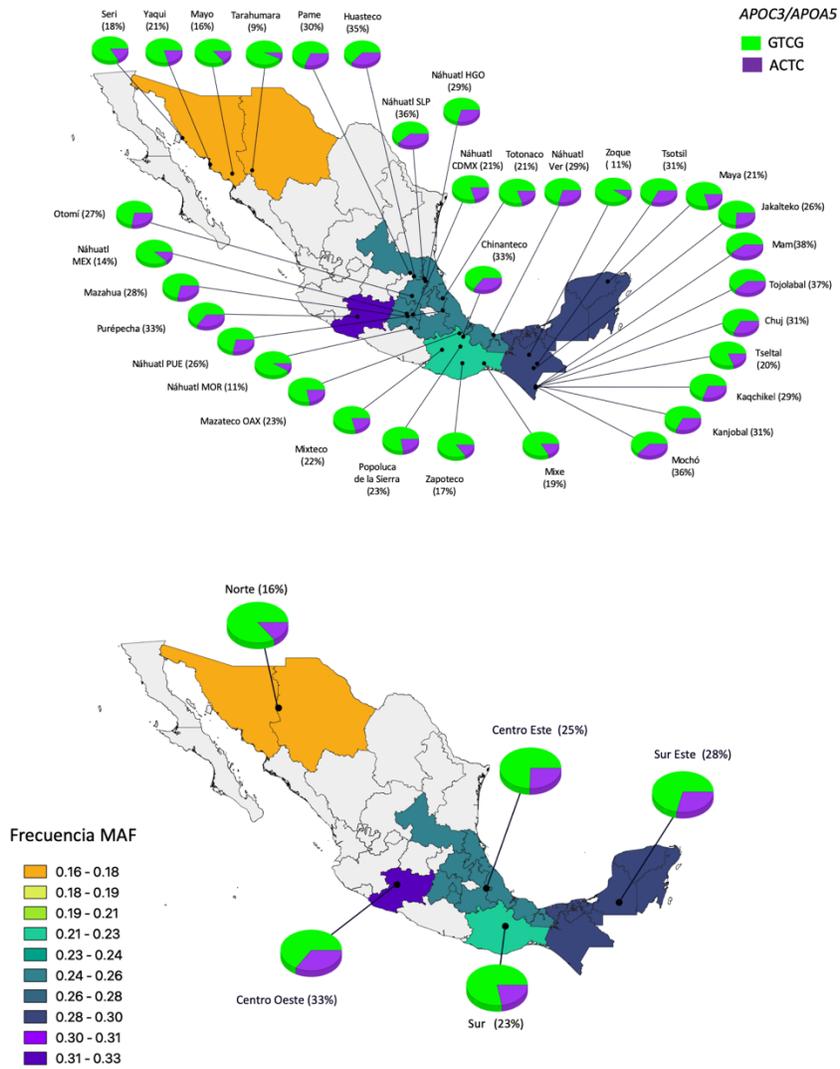


Figura 16.- Distribución geográfica de las frecuencias del haplotipo del grupo de genes APOC3/APOA5 en la población indígena. El haplotipo GTCG está compuesto por los alelos de riesgo.

Análisis de desequilibrio de ligamiento en SNVs en *APOC3/A5*.

Notablemente, sólo las SNVs rs2266788, rs2072560 y rs651821, localizadas en el gen *APOA5*, se encontraron en fuerte desequilibrio de ligamiento (LD por sus siglas en inglés) ($r^2 > 97$), sin embargo, la variante rs5128 en el gen *APOC3*, se encontró excluida del bloque de ligamiento ($r^2 > 38-39$) (Figura 17).

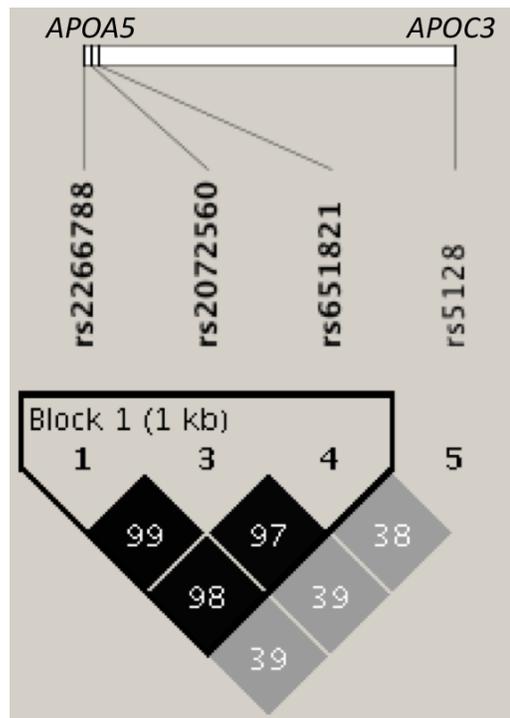


Figura 17.- Desequilibrio de ligamiento de los SNVs en los genes *APOA5* y *APOC3* en la población AM. Los cuadros de color negro representan alto desequilibrio de ligamiento, representado por el valor de r^2 .

Estudio de asociación en haplotipos en *APOC3/A5*.

El análisis con los haplotipos formados por los alelos de riesgo para las variantes en *APOC3/A5* mostró que el haplotipo GTC en *APOA5*, se asoció con hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) [OR=1.57, IC 95% (1.34 – 1.83); P=1.34E-08; Beta=27.4, IC 95% (18.20 – 36.60); P=6.28E-09], niveles bajos de C-HDL [Beta=-1.44, IC 95% (-2.33 – -0.55); P=1.57E-03] y SMet [OR=1.20, IC 95% (1.0 – 1.6); P=0.04]. Interesantemente, el haplotipo GTCG formado por los MAFs de *APOC3/A5*, además de encontrarse asociado con hipertrigliceridemia [OR=1.67, IC 95%(1.40 – 1.99); P=7.05E-09; Beta=28.5, IC 95% (-54.46 - -57.26); P=3.25E-08] y SMet [OR=1.2, IC 95%(1.0 – 1.6); P=0.04], también se encontró asociado a riesgo a hiperglucemia [OR=1.19, IC 95% (1.01 – 1.40); P=0.03] (Tabla 16).

Tabla 16.- Estudio de asociación de los haplotipos en *APOC3/A5* en la población AM.

Fenotipo	Gen	Haplotipo	OR (IC 95%)	P	BETA (IC 95%)	P
Triglicéridos elevados	<i>APOA5</i>	GTC	1.57(1.34 – 1.83)	1.34E-08	27.4(18.20 – 36.60)	6.28E-09
	<i>APOA5/APOAC3</i>	GTCG	1.67(1.40 – 1.99)	7.05E-09	28.5(-54.46 – 57.26)	3.25E-08
C-HDL bajos	<i>APOA5</i>	GTC	1.16(0.96 – 1.40)	0.12	-1.44(-2.33 - -0.55)	1.57E-03
Glucosa elevada	<i>APOA5/APOAC3</i>	GTCG	1.19(1.01 – 1.40)	0.03	1.01(-3.10 – 5.12)	0.63
SMet	<i>APOA5</i>	GTC	1.20 (1.0 – 1.6)	0.04	-	-
	<i>APOA5/APOAC3</i>	GTCG	1.22 (1.04 – 1.44)	0.02	-	-

OR= Odds ratio, IC = Intervalo de confianza, Beta= coeficiente Beta, P= Valor de P.

Estudio de asociación de SNVs en los genes candidato *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3*.

Como ya se mencionó anteriormente, se realizó un estudio de asociación de genes previamente relacionados con dislipidemias y almacenamiento de glucosa en poblaciones mestizas (MEZ) y amerindias mexicanas (AM). Las variantes seleccionadas fueron en *GCKR*: rs780094 y rs1260326, en *AKT1* rs1130214, rs10141867 y rs33925946 y en *SOCS3*: rs4969168, rs7221341 y rs9914220. El análisis de las frecuencias alélicas mostró diferencias significativas entre MEZ y AM, excepto para rs1260326 en *GCKR*. Los AM mostraron frecuencias alélicas más elevadas de los alelos rs4969168_A y rs9914220_T en *SOCS3*. En contraste, los MEZ mostraron frecuencias más elevadas de los alelos rs1130214_T, rs10141867_T y rs33925946_A de *AKT1*; rs7221341_T de *SOCS3* y rs780094_T de *GCKR*. (Cid-Soto et al., 2018).

Los AM y MEZ presentaron diferencias en la estructura de haplotipos en *AKT1* (Figura 18). El análisis de haplotipos en AM reveló solo dos haplotipos en el gen *AKT1* (GCC y TTA), previamente descritos como H1 y H2 (Devaney et al., 2011), mientras que en los MEZ, además de los haplotipos H1 y H2, se encontraron otros tres haplotipos (GTA, GCA and TCC) con una frecuencia del 1%.

Para *GCKR* y *SOCS3*, las dos poblaciones estudiadas (AM y MEZ) presentaron una estructura similar en los haplotipos. En *GCKR* las dos variantes presentaron un LD moderado (MAs, $r^2=0.66$ y MEZs, $r^2=0.68$), revelando los haplotipos CC, CT, TC y TT, cada uno con frecuencias $\geq 3\%$. Las variantes en *SOCS3* no presentaron el mismo LD entre AM ($r^2=0.45$) y MEZ ($r^2=0.43$) las dos poblaciones presentaron siete haplotipos con una frecuencia $\geq 1\%$: CGC, CAT, CGT, TAC, CAC, TGC, **TAT** (Tablas 20 y 21. Figura 18).

Las comparaciones de las frecuencias alélicas de AM y MEZ con las poblaciones continentales de referencia del proyecto de los 1000 genomas, mostró diferencias significativas con las poblaciones ancestrales europea (CEU) y YRI. Las frecuencias alélicas en los MEZ fue similar a la de los MXL, excepto para la variante rs7221341_T en *SOCS3*, la cual tiene una frecuencia significativamente más baja en MEZ. Como era de esperarse, las frecuencias de los SNVs se encuentran intermedias entre las principales poblaciones parentales (AM y CEU). Interesantemente, las frecuencias de las variantes analizadas son muy heterogéneas entre las poblaciones indígenas, ya que algunos alelos son monomórficos en algunas etnias y muy frecuentes en otras (Figuras 19 – 26) (Tabla 22).

El análisis de asociación de estas SNVs mostró que en AM, las variantes en el gen *AKT1* no se asociaron con ninguno de los rasgos estudiados. Sin embargo en MEZ, las tres variantes se asociaron con riesgo a hipertensión bajo un modelo recesivo (rs1130214_T: [OR=4.3, IC 95% (1.7–10.6), $P \leq 0.01$]; rs10141867_T: [OR=4.4, IC 95% (1.9–10.0), $P \leq 0.01$]; rs33925946_A: [OR=3.7, IC 95% (1.6–8.3), $P \leq 0.01$]. El haplotipo TCC en *AKT1* se encontró ausente en AM, sin embargo, en la población de MEZ se asoció con el riesgo de desarrollar SMet [OR=5.7, IC 95% (1.8–18.4), $P \leq 0.05$] e hipertensión [OR=3.7, IC 95% (1.4–9.7), $P \leq 0.05$]. Con respecto al gen *GCKR*, la variante rs780094_T se asoció con protección tanto para DT2 [OR=0.6, IC 95% (0.5 - 0.8), $P \leq 0.01$] como para hiperglucemia [OR=0.6, IC 95% (0.4–0.8), $P \leq 0.01$; Beta=-12.5, IC 95% (-21.3 - 3.6), $P=0.02$] bajo un modelo dominante en AM. En MEZ, las variantes de *GCKR* se asociaron a niveles elevados de triglicéridos bajo un modelo dominante (rs1260326_T: [OR=1.6, IC 95% (1.2–2.2), $P \leq 0.01$; Beta= 24.2, IC 95% (4.8–43.5), $P=0.04$]; rs780094_T: [OR=1.5, IC 95% (1.1–2.0), $P \leq 0.05$]. Además se observó en la población MEZ una asociación de protección hacia niveles bajos de C-HDL bajo un modelo recesivo (rs1260326_T: [OR=0.5, IC 95% (0.3–0.9), $P \leq 0.05$], rs780094_T: [OR=0.5, CI (0.3–0.8), $P \leq 0.05$]. El haplotipo formado por los MAFs (TT) en *GCKR* revela un efecto consistente de asociación a protección hacia DT2

e hiperglucemia en AM y asociación con hipertrigliceridemia en MEZ. Finalmente se observó una asociación entre la variante rs7221341_T en el gen SOCS3 a niveles bajos de presión arterial bajo un modelo recesivo en AM [OR=0.1, IC 95% (0.04–0.5), $P \leq 0.01$]. Interesantemente el haplotipo CAT en el gen SOCS3 contiene el alelo ancestral de la variante rs7221341 y los MAFs de rs4669168 y rs9914220 y se asoció en la población AM a DT2 [OR=1.47, IC 95% (1.08–2), $P \leq 0.05$] y a niveles altos de circunferencia de cintura [OR=1.92, IC 95% (1.16–3.17), $P \leq 0.05$; Beta=1.1, IC 95% (0.3–1.9), $P=0.02$], pero también estuvo asociado con riesgo a síndrome metabólico en MEZ [OR=1.7, IC 95% (1.15–2.63), $P \leq 0.05$] (Tablas 18 - 21) (Cid-Soto et al., 2018)

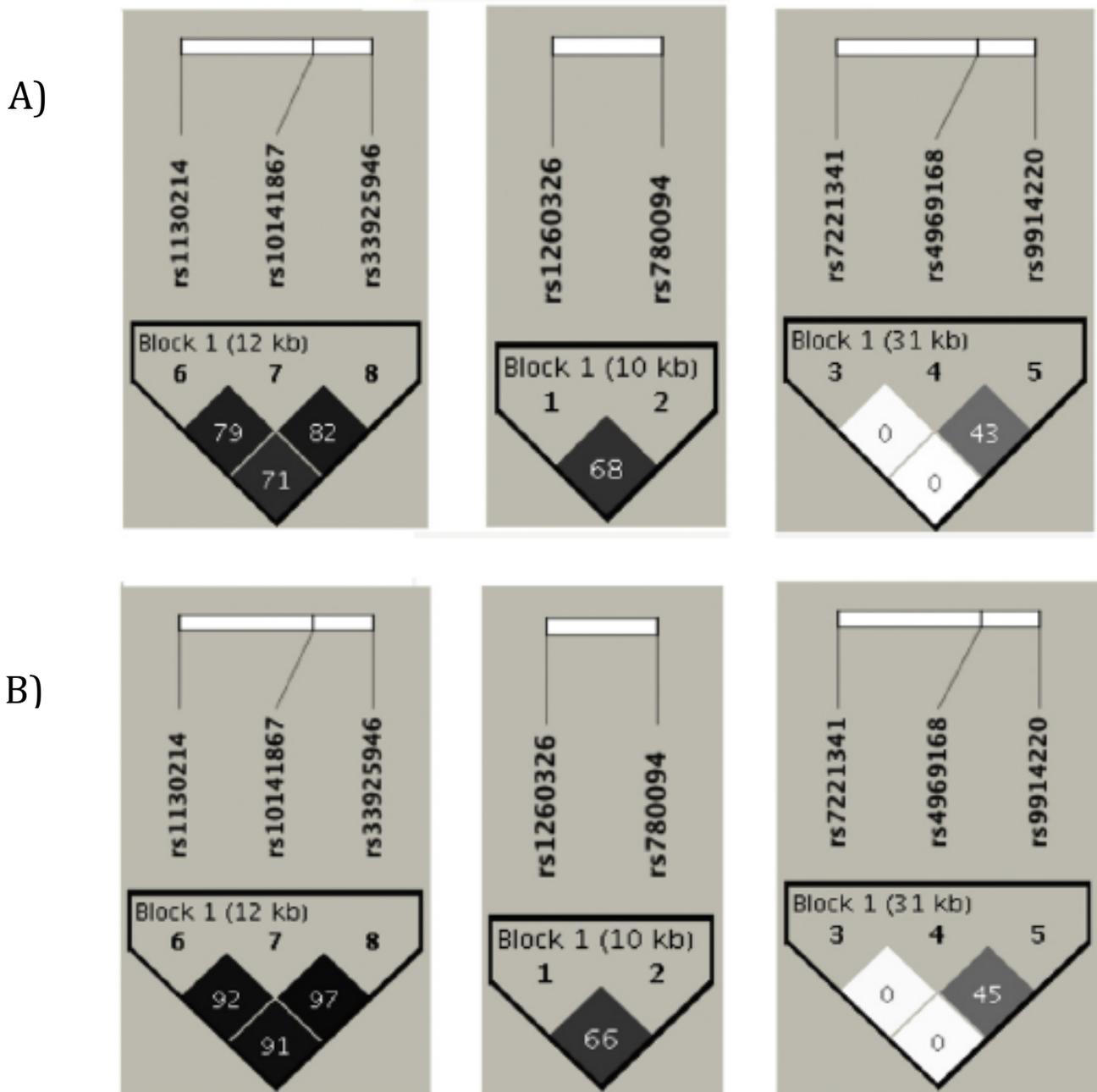


Figura 18.- A) Desequilibrio de ligamiento de los SNVs en los genes *AKT1* *GCKR* y *SOCS3* en la población AM. B) Desequilibrio de ligamiento de los SNVs en los genes *AKT1* *GCKR* y *SOCS3* en la población MEZ.

Tabla 18.- Asociación de SNVs *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3* en población AM.

Gen/ SNV	MOD	SMet	OB	DT2	HTA	HTG	C-HDL	Gluc	TA	Circ Cint
OR (IC 95)										
<i>AKT1</i>										
rs1130214	DOM	1.1(0.8-1.6)	1(0.7-1.5)	1.2(0.9-1.7)	0.8(0.6-1.1)	0.9(0.6-1.2)	1.3(0.9-1.9)	1.1(0.8-1.6)	0.9(0.6-1.2)	1.3(0.8-2.1)
	REC	1(0.4-2.8)	1.5(0.5-4.8)	0.8(0.3-2.1)	0.6(0.2-1.8)	0.5(0.2-1.3)	3.3(0.7-14.8)	0.7(0.3-1.9)	1.6(0.6-4.6)	0.8(0.2-3.3)
rs10141867	DOM	1(0.7-1.5)	1.1(0.7-1.5)	1.1(0.8-1.5)	0.8(0.6-1.2)	0.8(0.6-1.1)	1.4(0.9-2.0)	1(0.7-1.4)	0.8(0.6-1.1)	1.2(0.7-2.0)
	REC	1.4(0.5-4.3)	1.5(0.5-4.8)	0.8(0.3-2.1)	0.5(0.2-1.7)	0.7(0.3-1.6)	2.6(0.6-11.7)	0.8(0.3-2.0)	1.6(0.6-4.7)	1.3(0.3-4.9)
rs33925946	DOM	1(0.7-1.4)	1.1(0.8-1.6)	1.1(0.8-1.5)	0.8(0.6-1.3)	0.8(0.6-1.1)	1.3(0.9-1.9)	1(0.8-1.4)	0.8(0.6-1.1)	1.2(0.7-2.0)
	REC	1.1(0.4-3.3)	1.9(0.6-6.3)	0.8(0.3-2.2)	0.7(0.2-2.2)	0.6(0.2-1.4)	2.9(0.6-12.8)	0.8(0.3-2.1)	1.5(0.5-4.3)	1.2(0.3-4.5)
<i>GCKR</i>										
rs1260326	DOM	1(0.8-1.4)	0.9(0.6-1.2)	0.8(0.6-1.1)	0.8(0.6-1.1)	1.1(0.8-1.4)	0.9(0.6-1.3)	0.8(0.6-1.0)	1(0.8-1.3)	1(0.6-1.6)
	REC	0.9(0.5-1.4)	1.2(0.7-2.0)	0.8(0.5-1.3)	1.2(0.7-1.9)	0.7(0.5-1.1)	1(0.6-1.6)	0.8(0.5-1.2)	1.1(0.7-1.7)	1.5(0.7-3.1)
rs780094	DOM	0.8(0.6-1.0)	0.9(0.7-1.3)	0.6(0.5-0.8)^a	0.7(0.5-1.0)	1(0.8-1.3)	0.8(0.6-1.1)	0.6(0.4-0.8)^{a,b}	0.9(0.6-1.2)	0.8(0.5-1.3)
	REC	0.8(0.4-1.3)	1.4(0.8-2.4)	0.6(0.3-1.0)	1(0.6-1.7)	0.8(0.5-1.2)	1(0.6-1.8)	0.5(0.3-0.9)	0.9(0.5-1.4)	1.5(0.6-3.3)
<i>SOCS3</i>										
rs7221341	DOM	0.8(0.5-1.2)	1.1(0.7-1.7)	0.7(0.5-1.0)	0.6(0.4-0.9)	0.8(0.5-1.1)	1(0.6-1.5)	0.7(0.5-1.1)	0.9(0.6-1.4)	1(0.5-1.8)
	REC	0.4(0.1-1.4)	0.9(0.2-4.0)	0.5(0.1-1.8)	0.6(0.2-2.2)	0.9(0.3-2.6)	1.9(0.4-9.1)	0.7(0.2-2.2)	0.1(0.04-0.5)^a	0.3(0.1-1.8)
rs4969168	DOM	1.2(0.9-1.7)	1.1(0.7-1.5)	1(0.8-1.4)	0.8(0.6-1.2)	1(0.8-1.4)	1.1(0.8-1.6)	1(0.7-1.3)	0.9(0.7-1.2)	1.6(1.0-2.5)
	REC	0.9(0.5-1.7)	1.2(0.6-2.4)	0.9(0.5-1.7)	1.2(0.6-2.2)	1(0.6-1.8)	1(0.5-2.0)	0.9(0.5-1.6)	1.3(0.7-2.3)	0.8(0.3-2.1)
rs9914220	DOM	1.1(0.8-1.5)	1.4(1.0-2.0)	1.3(0.9-1.8)	0.9(0.6-1.2)	1(0.7-1.4)	0.8(0.6-1.2)	1.2(0.9-1.7)	0.8(0.6-1.1)	1.7(1.0-2.8)
	REC	0.8(0.3-2.2)	1.8(0.7-4.5)	2(0.9-4.7)	1.7(0.7-4.2)	1.1(0.4-2.8)	1.3(0.4-4.1)	1.9(0.8-4.3)	1(0.4-2.7)	0.8(0.2-3.1)

MOD=Modelo de herencia; SMet=Síndrome metabólico; OB=Obesidad; DT2= Diabetes tipo 2; HTA;Hipertensión arterial; HTG=Hipertrigliceridemia; C-HDL=Colesterol HDL; Gluc=Glucosa;TA=Tensión arterial;Circ. Cint; Circunferencia de; ^aP<0.05, ^bP<0.01, ^cBeta -12.5, IC 95% [-21.3—3.6], P=0.02.

Tabla 19.- Asociación de SNVs *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3* en población MEZ.

Gen/ SNV	MOD	SMet	OB	DT2	HTA	HTG	C-HDL	Gluc	TA	Circ Cint
OR (IC 95)										
<i>AKT1</i>										
rs1130214	DOM	1.3 (0.9-1.8)	1.6 (0.5-5.2)	1.8 (1.0-3.4)	1.5 (0.9-2.4)	1.1 (0.8-1.6)	1.3 (0.9-1.9)	1.4 (1.0-1.9)	1.5 (1.0-2.2)	0.9 (0.6-1.3)
	REC	1.0 (0.4-2.4)	1.4 (0.02-106)	3.6 (0.9-15)	4.3 (1.7-10.6)^b	0.9 (0.4-2.0)	1.1 (0.5-2.7)	1.9 (0.8-4.3)	2.7 (1.1-6.2)	0.4 (0.1-1.2)
rs10141867	DOM	1.0 (0.7-1.5)	1.4 (0.4-4.6)	1.5 (0.8-2.7)	1.2 (0.7-2.0)	1.1 (0.8-1.5)	1.5 (1.1-2.2)	1.3 (0.9-1.8)	1.2 (0.8-1.7)	0.8 (0.6-1.2)
	REC	0.8 (0.3-1.7)	1.4 (0.06-35)	3.4 (1.0-11)	4.4 (1.9-10.0)^b	0.7 (0.4-1.5)	1.6 (0.7-4.1)	1.5 (0.7-3.2)	2.2 (0.9-4.7)	0.6 (0.3-1.5)
rs33925946	DOM	1.1 (0.8-1.5)	1.5 (0.4-5.1)	1.7 (0.9-3.1)	1.3 (0.8-2.1)	1.1 (0.8-1.4)	1.5 (1.0-2.1)	1.2 (0.9-1.7)	1.2 (0.8-1.7)	0.9 (0.6-1.3)
	REC	0.8 (0.3-1.7)	1.3 (0.05-36)	3 (0.8-11)	3.7 (1.6-8.3)^b	0.7 (0.3-1.4)	1.6 (0.7-4.0)	1.2 (0.6-2.4)	2.8 (1.4-6.0)^a	0.5 (0.2-1.2)
<i>GCKR</i>										
rs1260326	DOM	1.3 (0.9-1.7)	1.2 (0.4-3.6)	1.0 (0.6-1.9)	0.8 (0.5-1.4)	1.6 (1.2-2.2)^{b,c}	0.8 (0.6-1.1)	1.2 (0.9-1.6)	0.9 (0.6-1.3)	1.3 (0.9-1.8)
	REC	0.9 (0.5-1.5)	1.6 (0.2-10.5)	0.8 (0.2-2.7)	1.5 (0.7-3.2)	1.4 (0.9-2.4)	0.5 (0.3-0.9)^a	1.0 (0.6-1.7)	1.7 (0.9-3.1)	1.9 (1.0-3.4)
rs780094	DOM	1.2 (0.9-1.7)	1.3 (0.4-3.9)	0.7 (0.4-1.3)	0.9 (0.6-1.5)	1.5 (1.1-2.0)^a	0.7 (0.5-1.0)	1.1 (0.8-1.5)	1.0 (0.7-1.5)	1.0 (0.7-1.4)
	REC	1.0 (0.6-1.7)	1.6 (0.2-10.6)	1.4 (0.4-4.5)	1.7 (0.8-3.6)	1.6 (0.9-2.6)	0.5 (0.3-0.8)^a	1.1 (0.7-1.8)	1.6 (0.9-2.8)	1.7 (0.9-3.1)
<i>SOCS3</i>										
rs7221341	DOM	0.7 (0.5-1.0)	0.6 (0.2-1.9)	1.0 (0.5-1.9)	0.8 (0.4-1.3)	0.9 (0.7-1.2)	0.9 (0.6-1.2)	0.9 (0.6-1.2)	1.3 (0.8-1.9)	0.7 (0.5-1.1)
	REC	1.3 (0.5-3.7)	19.1 (0.9-422)	0.4 (0.03-4.7)	0.001 (0-∞)	1.9 (0.7-5.2)	1.3 (0.4-3.9)	0.6 (0.3-1.6)	0.2 (0.02-1.4)	1.1 (0.4-3.6)
rs4969168	DOM	1.0 (0.8-1.5)	0.4 (0.1-1.2)	1.3 (0.7-2.4)	0.9 (0.6-1.5)	1.0 (0.7-1.3)	1.2 (0.8-1.6)	1.3 (0.9-1.7)	0.9 (0.6-1.3)	1 (0.7-1.4)
	REC	1.5 (0.6-3.7)	0.5 (0.06-4.5)	1 (0.1-7.9)	1 (0.3-3.4)	0.9 (0.4-2.0)	1.0 (0.43-	2.1 (0.9-5.0)	1.3 (0.5-3.2)	0.9 (0.3-2.6)
rs9914220	DOM	1.2 (0.8-1.7)	0.4 (0.1-1.3)	1.2 (0.6-2.4)	0.9 (0.5-1.5)	1.1 (0.8-1.5)	1.4 (0.9-2.0)	1.4 (1.0-1.9)	0.8 (0.5-1.2)	0.8 (0.5-1.3)
	REC	1.2 (0.4-3.3)	1 (0.02-43.2)	2 (0.4-11)	1.02 (0.2-4.8)	1.3 (0.5-3.5)	0.9 (0.3-2.6)	1.3 (0.5-3.5)	0.8 (0.2-2.8)	1.6 (0.5-4.8)

MOD=Modelo de herencia; SMet=Síndrome metabólico; OB=Obesidad; DT2= Diabetes tipo 2; HTA;Hipertensión arterial; HTG=Hipertigliceridemia; C-HDL=Colesterol HDL; Gluc=Glucosa;TA=Tensión arterial;Circ. Cint; Circunferencia de cintura; ^a P≤0.05, ^b P≤0.01, ^c Beta 24.2, IC 95% [4.8—43.5], P=0.04.

Tabla 20.- Asociación de haplotipos en *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3* en población AM.

Gen/ Hap	Frec	SMet	OB	DT2	HTA	HTG	C-HDL	Gluc	TA	Circ Cint
OR (IC 95%)										
AKT1										
GCC	85	0.9(0.6-1.2)	1.0(0.7-1.3)	0.9(0.6-1.1)	1.2(0.9-1.7)	1.2(0.9-1.5)	0.6(0.4-0.9)	0.9(0.7-1.2)	1.1(0.8-1.4)	0.8(0.5-1.2)
TTA	13	1.1(0.7-1.5)	1.1(0.8-1.6)	1.1(0.8-1.4)	0.8(0.6-1.1)	0.8(0.6-1.1)	1.2(0.8-1.7)	1.0(0.8-1.3)	0.9(0.6-1.2)	1.1(0.7-1.7)
GCKR										
CC	66	1.0(0.8-1.3)	1.0(0.82-1.31)	1.1(0.9-1.4)	1.1(0.8-1.3)	1.0(0.8-1.2)	1.1(0.8-1.3)	1.2(1-1.4)	0.9(0.8-1.2)	0.9(0.7-1.3)
CT	3.0	0.6(0.3-1.4)	0.7(0.31-1.73)	0.9(0.4-1.9)	0.6(0.2-1.4)	0.9(0.4-1.9)	0.8(0.3-1.9)	0.9(0.4-1.8)	0.8(0.4-1.7)	0.5(0.2-1.5)
TC	5.0	1.7(1.0-2.7)	0.8(0.52-1.26)	1.6(1.1-2.3)	1.2(0.8-1.7)	0.9(0.6-1.4)	1.2(0.7-1.8)	1.6(1.1-2.3)	1.5(0.9-2.2)	1.2(0.6-2.1)
TT	26	0.8(0.6-1.1)	1.1(0.82-1.38)	0.6(0.2-0.8)^b	0.8(0.6-1.1)	0.9(0.7-1.1)	0.9(0.6-1.1)	0.6(0.5-0.8)^{b,c}	0.9(0.7-1.1)	1.0(0.6-1.5)
SOCS3										
CGC	66	1.0(0.1-1.1)	0.9(0.6-1.1)	1.01(0.8-1.1)	1.2(0.9-1.6)	1.0(0.8-1.3)	1.0(1-1)	1.0(0.8-1.3)	0.7(0.3-1.6)	0.8(0.5-1.1)
CAT	14	1.3(0.9-1.9)	1.2(0.8-1.7)	1.4(1.1-2)^a	1.0(0.7-1.4)	1.1(0.8-1.5)	0.9(0.6-1.4)	1.3(1.0-1.8)	0.9(0.6-1.3)	1.9(1.1-3.1)^{a,d}
CGT	2.0	0.4(0.1-1.1)	3.1(1.1-8.8)	1.7(0.7-3.8)	0.5(0.2-1.6)	0.5(0.2-1.2)	0.4(0.2-1.0)	1.5(0.7-3.5)	0.7(0.3-1.6)	0.3(0.1-1.6)
TAC	1.0	0.5(0.18-1.1)	0.7(0.15-3.5)	0.2(0.03-1.1)	0.2(0.0-1.4)	0.3(0.1-1.2)	1.2(0.2-5.3)	0.1(0.03-1)	1.2(0.3-1.6)	0.5(0.1-2.8)
CAC	9.0	1.1(0.1-1.1)	0.8(0.5-1.2)	0.7(0.5-1.1)	0.8(0.5-1.3)	0.9(0.6-1.4)	1.1(0.7-1.8)	0.7(0.5-1.1)	1.1(0.3-1.6)	0.8(0.4-1.6)
TGC	6.0	0.8(0.1-1.1)	1.0(0.5-1.6)	0.8(0.5-1.2)	0.6(0.3-1.0)	0.8(0.5-1.3)	1.0(0.6-1.6)	0.8(0.5-1.3)	0.8(0.3-1.6)	1.1(0.5-2.2)
TAT	3.0	0.5(0.2-1.2)	1.3(0.5-3.1)	0.4(0.2-1.1)	0.6(0.2-1.6)	0.7(0.3-1.5)	1.1(0.4-2.7)	0.5(0.2-1.2)	0.6(0.2-1.2)	0.6(0.2-2.1)

Hap=Haplotipo; Frec=Frecuencia; SMet=Síndrome metabólico; OB=Obesidad; DT2= Diabetes tipo 2; HTA;Hipertensión arterial; HTG=Hipertrigliceridemia; C-HDL=Colesterol HDL; Gluc=Glucosa;TA=Tensión arterial;Circ. Cint; Circunferencia de cintura; ^aP≤0.05, ^bP≤0.01, ^cBeta -10.7, 95% CI [-17.7—3.7], P=0.01. ^dBeta 1.1, 95% CI [0.3—1.9], P=0.02.

Tabla 21.- Asociación de haplotipos en *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3* en población MEZ.

Gen/ Hap	Frec	SMet	OB	DT2	HTA	HTG	C-HDL	HGluc	TA	Circ Cint Elevad
					OR (IC 95)%					
AKT1										
GCC	79	0.8 (0.6-1.1)	0.7 (0.2-1.8)	0.6 (0.3-0.9)	0.7 (0.5-0.9)	1.0 (0.5-3.3)	0.7 (0.5-1)	0.8 (0.6-0.9)	0.7 (0.3-0.9)	1.2 (0.8-1.5)
GTA	1.0	0.5 (0.2-1.4)	1.5 (0.03-65.6)	1.7 (0.3-7.6)	0.8 (0.2-3.4)	0.9 (0.3-2.0)	1.8 (0.6-5.8)	0.5 (0.2-1.2)	0.9 (0.3-2.6)	1.1 (0.4-3.1)
GCA	1.0	3.5 (0.8-14.1)	1.3 (0-449.5)	1.8 (0.1-26.5)	1.3 (0.4-4.3)	0.7 (0.2-1.8)	1.6 (0.4-6.9)	1.2 (0.4-3.4)	1.3 (0.5-3.6)	1.4 (0.3-5.9)
TCC	1.0	5.7 (1.8-18.4)^a	4.5 (0.1-205.7)	2.6 (0.2-23.3)	1.8 (0.5-6.5)	1.3 (0.5-3.3)	0.5 (0.2-1.2)	1.5 (0.6-3.9)	3.7 (1.4-9.7)^a	1.3 (0.4-3.8)
TTA	16	1.0 (0.7-1.3)	1.4 (0.4-4.5)	1.5 (0.8-2.5)	1.6 (1.0-2.4)	1.0 (0.8-1.2)	1.3 (0.9-1.8)	1.3 (1.0-1.7)	1.3 (0.9-1.9)	0.8 (0.5-1.1)
GCKR										
CC	64	0.9 (0.7-1.1)	0.8 (0.3-1.8)	1.1 (0.7-1.7)	1.1 (0.7-1.5)	0.7 (0.5-0.8)^b	1.4 (1.1-1.8)^a	0.9 (0.7-1.2)	1.0 (0.2-1.4)	0.8 (0.6-1.1)
CT	4.0	1.0 (0.5-1.6)	1.4 (0.2-9.5)	0.6 (0.1-2.1)	0.8 (0.3-1.9)	0.9 (0.5-1.5)	0.7 (0.4-1.1)	0.9 (0.5-1.4)	0.8 (0.4-1.6)	0.6 (0.3-1.2)
TC	3.0	1.0 (0.6-1.5)	1.1 (0.1-23.7)	1.3 (0.4-3.7)	0.2 (0.03-1.3)	1.1 (0.6-1.9)	1.0 (0.5-1.9)	0.9 (0.5-1.5)	0.4 (0.2-1.1)	1.7 (0.8-3.5)
TT	29	1.1 (0.8-1.4)	1.2 (0.5-2.8)	0.9 (0.5-1.5)	1.2 (0.8-1.7)	1.4 (1.1-1.8)^{b,c}	0.8 (0.6-0.9)	1.1 (0.9-1.4)	1.2 (0.9-1.5)	1.2 (0.9-1.6)
SOCS3										
CGC	64	1.1 (0.8-1.4)	1.7 (0.7-3.8)	0.9 (0.6-1.5)	1.2 (0.8-1.7)	1.0 (0.8-1.3)	1.0 (0.8-1.3)	0.9 (0.7-1.2)	1.0 (0.7-1.3)	1.1 (0.8-1.5)
CAT	10	1.7 (1.1-2.6)^a	0.7 (0.16-2.7)	1.2 (0.6-2.7)	1.2 (0.7-2.2)	1.3 (0.9-1.9)	1.7 (1.1-2.7)	1.5 (1.0-2.2)	1.0 (1-1)	1.1 (0.7-1.8)
CGT	2.0	0.4 (0.1-0.8)	0.3 (0.02-5.4)	1.8 (0.4-8.4)	0.3 (0.04-2.1)	0.6 (0.3-1.3)	0.7 (0.3-1.4)	0.8 (0.4-1.8)	0.5 (0.1-1.6)	1.0 (0.2-5.3)
TAC	2.0	0.4 (0.1-1.2)	0.4 (0.03-7.8)	3.5 (0.6-20.6)	0.2 (0.03-1.9)	0.5 (0.2-1.4)	0.6 (0.2-1.7)	0.6 (0.2-1.6)	1.0 (0.3-3.1)	1.4 (0.4-4.7)
CAC	7.0	0.7 (0.4-1.1)	0.4 (0.1-2.2)	0.9 (0.3-2.5)	1.1 (0.5-2.3)	0.7 (0.4-1.1)	0.8 (0.5-1.2)	1.2 (0.7-1.8)	1.1 (0.6-1.9)	1.0 (0.5-1.7)
TGC	12	0.9 (0.5-1.2)	2.1 (0.5-9.1)	0.7 (0.4-1.6)	0.8 (0.5-1.5)	1.1 (0.7-1.4)	0.9 (0.6-1.4)	0.8 (0.6-1.1)	1.3 (0.4-1.9)	0.9 (0.5-1.3)

Hap=Haplotipo; Frec=Frecuencia; SMet=Síndrome metabólico; OB=Obesidad; DT2= Diabetes tipo 2; HTA;Hipertensión arterial; HTG=Hipertrigliceridemia; C-HDL=Colesterol HDL; Gluc=Glucosa;TA=Tensión arterial;Circ. Cint; Circunferencia de cintura; ^a P≤0.05, ^b P≤0.01, ^c Beta -18.4, IC 95% [3.2—33.6], P=0.04.

Tabla 22.- Análisis de frecuencias de los MAFs entre las poblaciones AM y MEZ con distintas poblaciones continentales de los SNVs en *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3*

Gen	SNV	MAF	AM	MEZ	MXL	CEU	YRI
AKT1	rs1130214	T	0.14	0.18	0.20*	0.34*	0.41*
	rs10141867	T	0.14	0.18	0.20	0.34*	0.29*
	rs33925946	A	0.14	0.18	0.20	0.34*	0.29*
GCKR	rs1260326	T	0.32	0.32	0.35	0.43*	0.10*
	rs780094	T	0.29	0.3	0.34	0.44*	0.13*
SOCS3	rs7221341	T	0.10	0.17	0.25*	0.46*	0.41*
	rs4969168	A	0.27	0.22	0.23	0.13*	0.67*
	rs9914220	T	0.18	0.15	0.13	0.07*	0.37*

AM = Amerindios, MEZ=Mestizos, MXL= Mexicanos residentes de los Angeles, CA. CEU= Residentes de Utah con ascendencia Europea, YRI= Yorubas de África.

*= P<0.05 en comparación con los AM. Los valores de P fueron determinados utilizando la prueba de χ^2 .

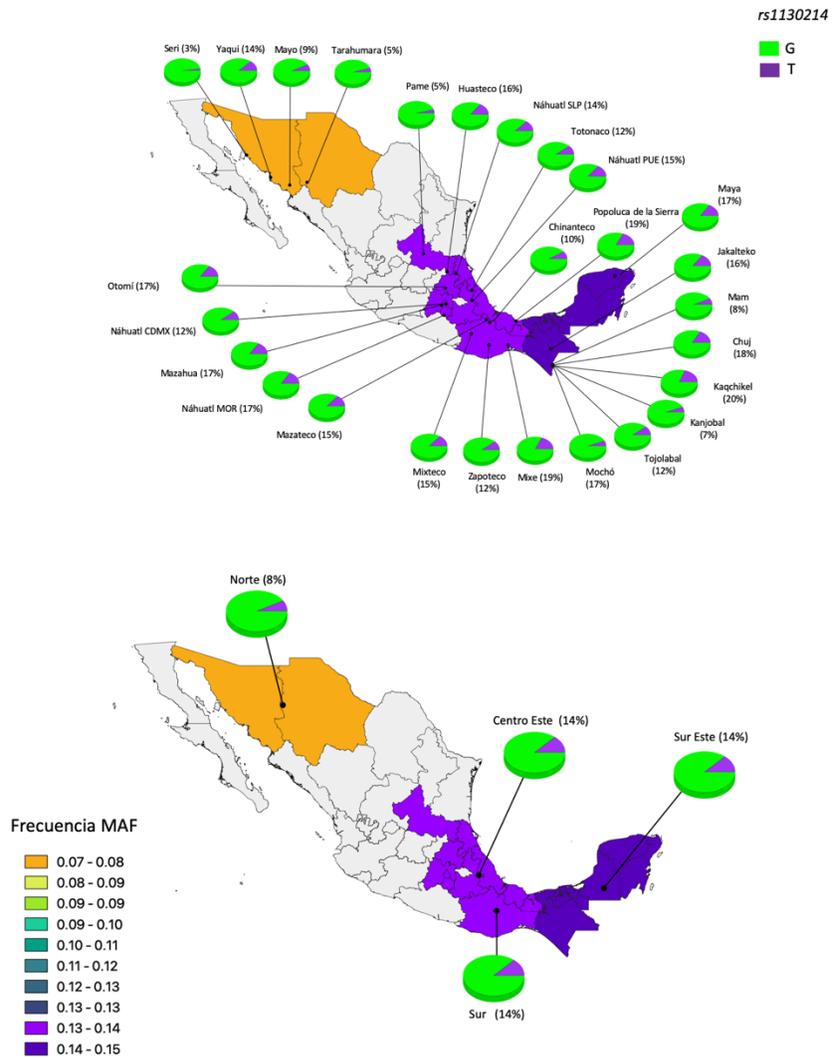


Figura 19.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs1130214 del gen *AKT1* en la población AM.

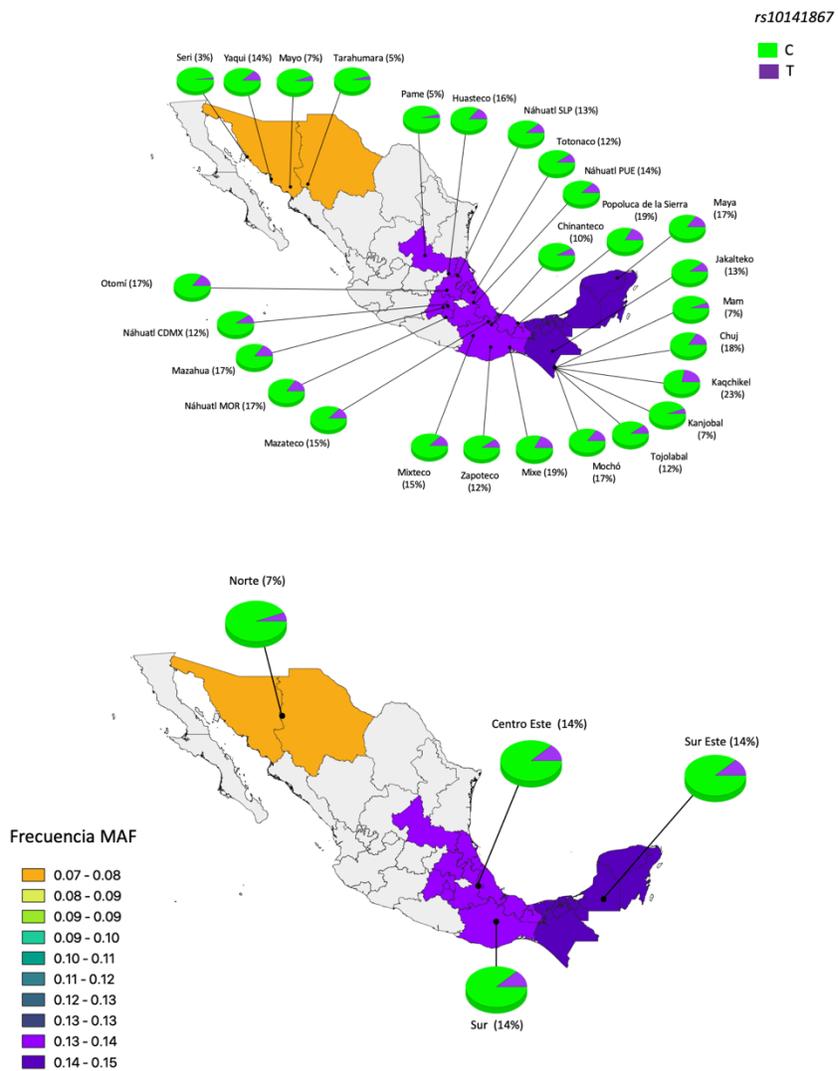


Figura 20.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs10141867 del gen *AKT1* en la población AM.

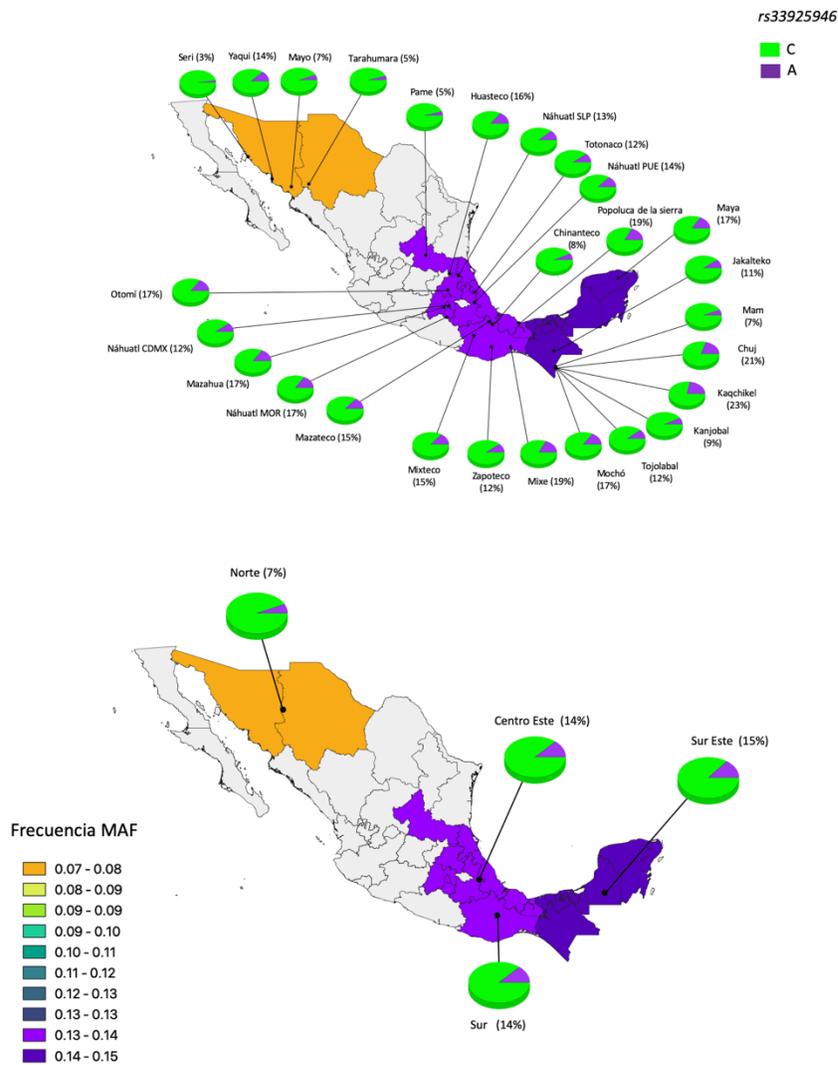


Figura 21.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs33925946 del gen *AKT1* en la población AM.

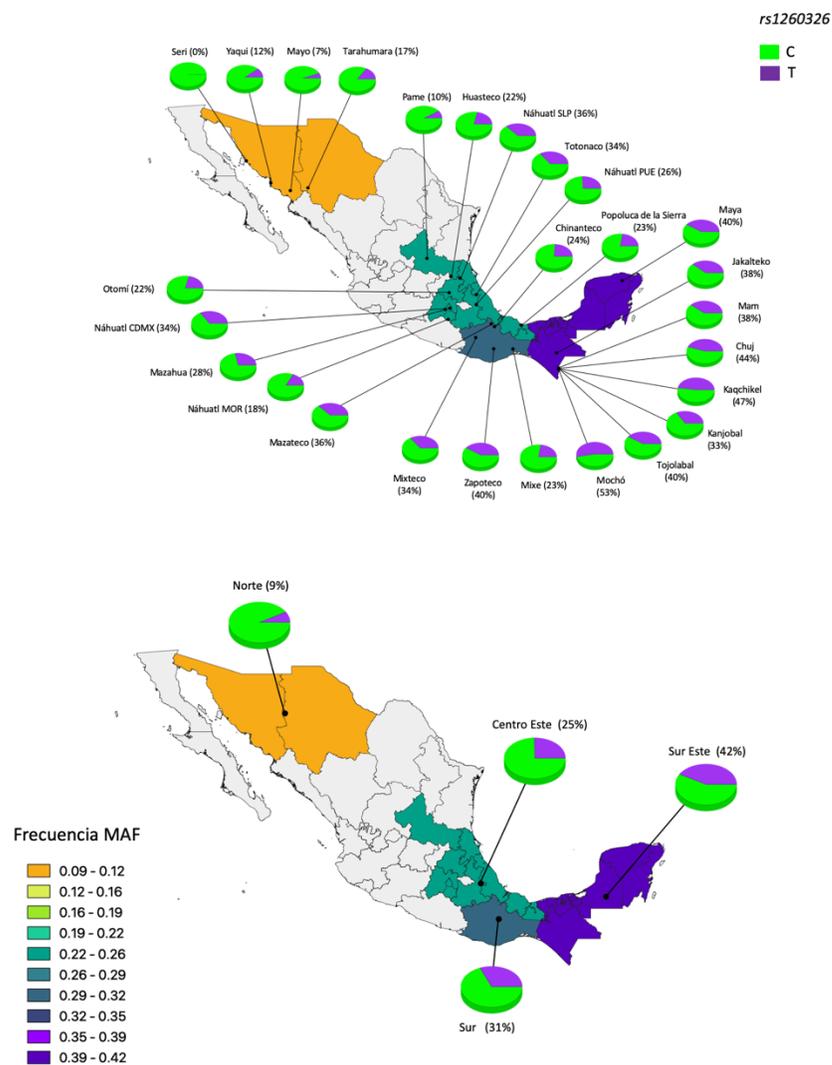


Figura 22.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs1260326 en el gen *GCKR* en la población AM.

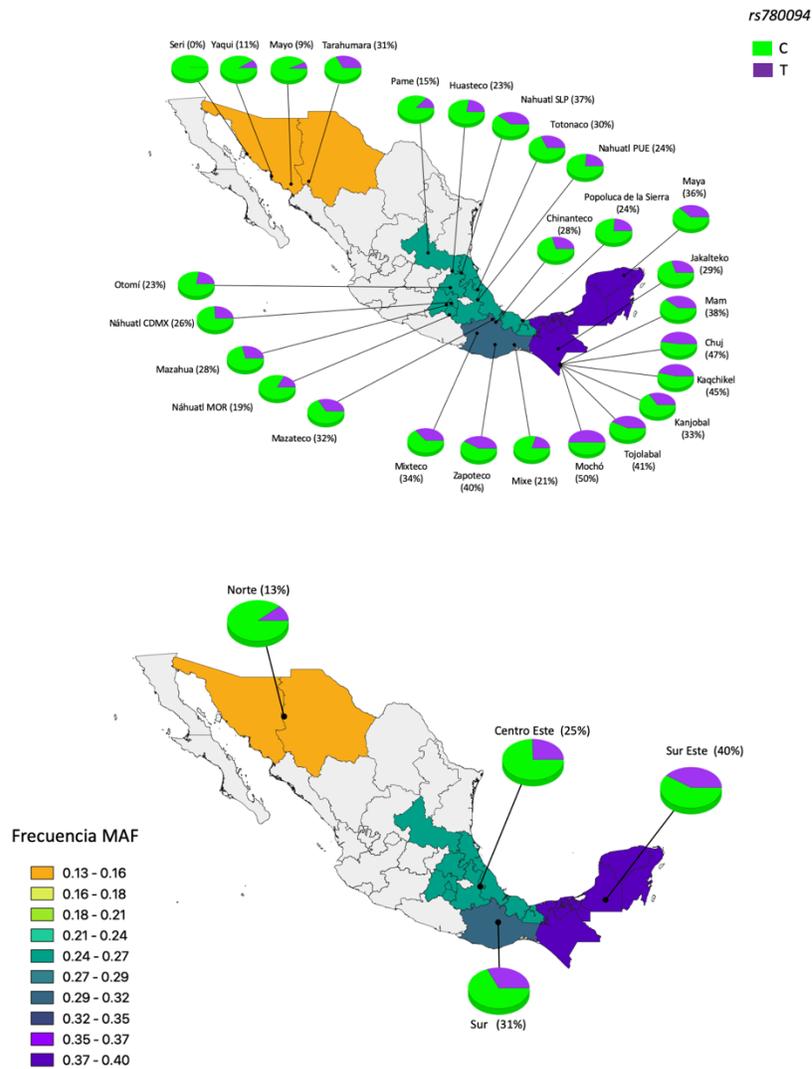


Figura 23.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs780094 en el gen GCKR en la población AM.

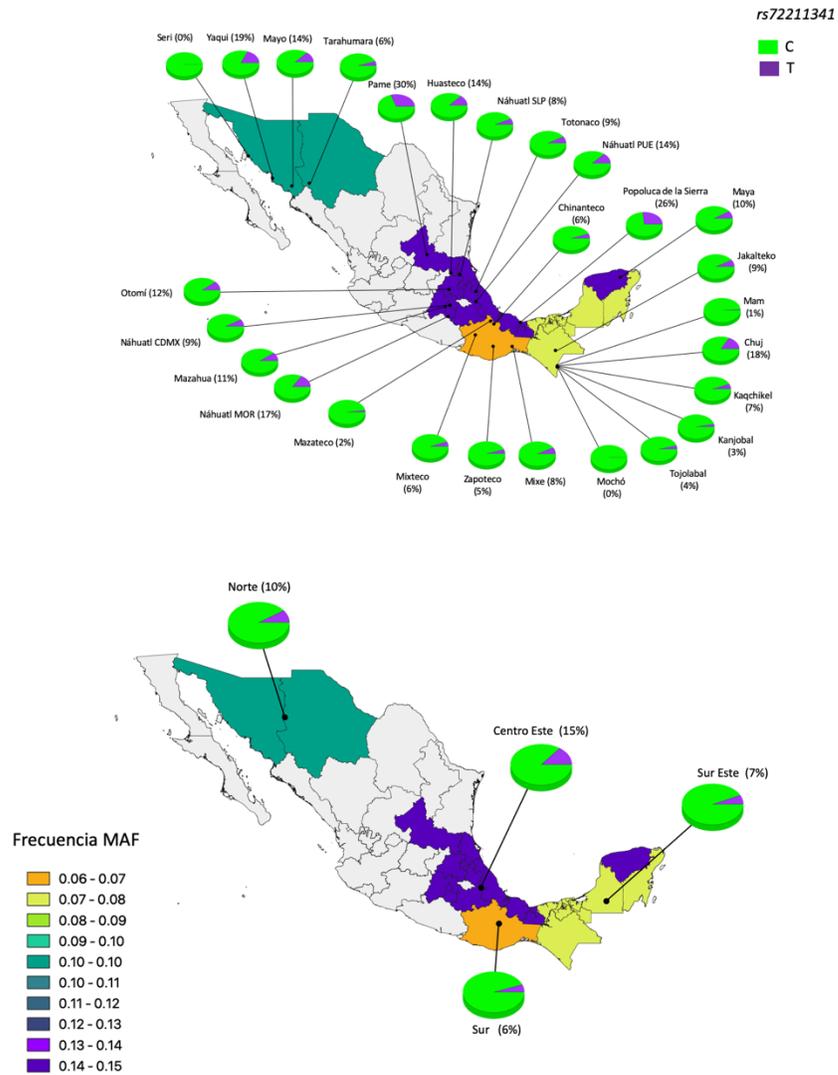


Figura 24.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs72211341 del gen SOCS3 en la población AM.

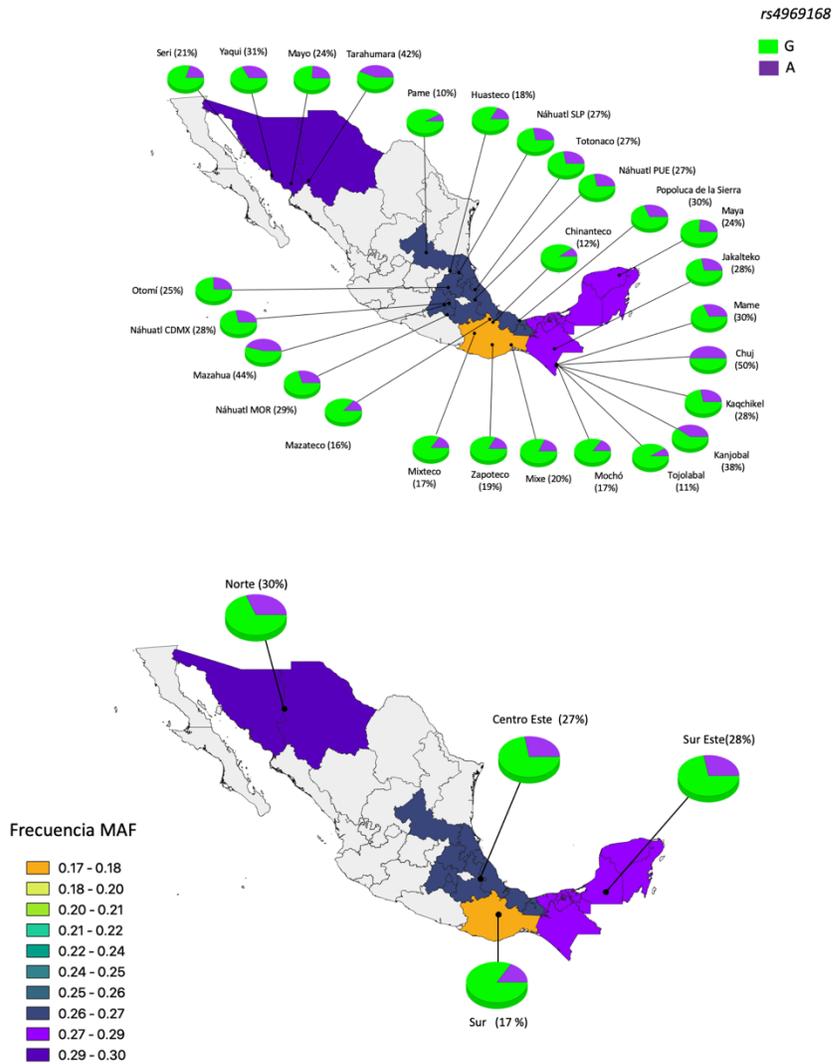


Figura 25.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs4969168 del gen SOCS3 en la población AM.

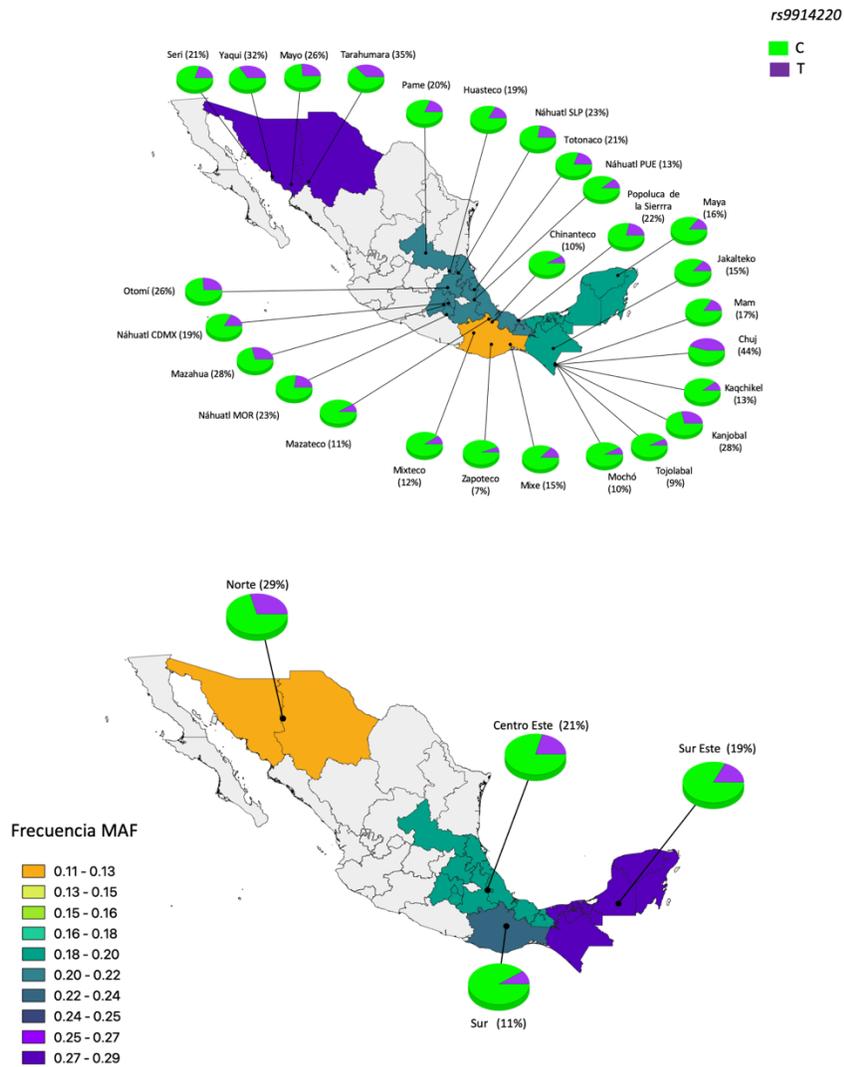


Figura 26.- Distribución geográfica del MAF de la variante rs9914220 del gen SOCS3 en la población AM.

DISCUSIÓN

El SMet es una entidad multifactorial, dada por la interacción de factores genéticos y ambientales (Kassi et al., 2011). Actualmente esta entidad es un problema de salud pública en nuestro país, porque más del 40% de la población lo padece (Salas et al., 2014). Reportes previos han mostrado que las poblaciones con un fuerte componente ancestral amerindio como los mexicanos o latinos, presentan mayor susceptibilidad al desarrollo de enfermedades metabólicas (Lorenzo C et al., 2001, Miranda JJ et al., 2013). Una teoría que se ha propuesto para explicar este fenómeno es la del gen ahorrador, la cual sugiere, que en las poblaciones antiguas, la presencia de variantes genéticas que contribuyen al almacenamiento de energía fueron claves para la supervivencia de estas poblaciones, sin embargo, en los tiempos actuales, estas mismas variantes son perjudiciales y pudieran en parte, ser responsables de la elevada prevalencia de EMets, ya que en los tiempos modernos, los individuos están expuestos a un ambiente obesogénico (Neel, 1999).

Las prevalencias de SMet en las dos poblaciones estudiadas en esta tesis (AM y MEZ) fueron de las más altas reportadas a nivel mundial (ENSANUT; Marquez-Sandoval et al., 2011). En este estudio, la presencia de dislipidemias fueron las más frecuentes en ambas poblaciones, seguido por los niveles elevados de glucosa y la obesidad central. Estos resultados apoyan las aseveraciones donde se ha reportado que las poblaciones de origen amerindio presentan elevadas prevalencias de EMets, cuando se comparan con poblaciones de distintos orígenes étnicos en el mismo ambiente (Mendoza-Caamal., et al 2020).

En lo que respecta a la OB, tanto en MEZ como en AM se encontró un 27% de individuos afectados, datos que concuerdan con lo reportado previamente para la población mexicana (ENSANUT). La presencia de individuos con hipertensión fue ligeramente más alta en AM en

relación a los MEZ (20% vs. 10%), sorpresivamente, estas cifras son ligeramente más bajas que lo reportado por la ENSANUT. Estas pequeñas diferencias seguramente están dadas por el tamaño de la muestra, ya que la ENSANUT tiene un muestreo de 194,923 y no analiza sus datos estratificando por poblaciones. Interesantemente, observamos una frecuencia más elevada de DT2 en los indígenas, que la reportada por la ENSANUT, probablemente porque las poblaciones indígenas han sido poco estudiadas y se encuentran aisladas de cualquier programa de prevención o cuidado óptimo de sus enfermedades.

En resumen y de acuerdo a los datos obtenidos, se observa una elevada prevalencia de EMets en una gran cohorte de indígenas mexicanos, lo que refleja la importancia de incluir a poblaciones con una elevada ancestría indígena.

Por otra parte, los estudios de diversidad genómica en poblaciones mexicanas han permitido establecer que la población mestiza presenta porcentajes de componentes ancestrales (amerindios o indígenas) que varían de acuerdo a la región del país (Silva-Zolezzi et al., 2009). Los resultados de este estudio, apoyan reportes previos donde se menciona que los mestizos tienen una proporción de ancestría amerindia de alrededor del 61%, mientras que los indígenas mostraron una ancestría mayor al 90% (Contreras-Cubas et al., 2016, Cid-Soto et al., 2018). Existen GWAS para enfermedades metabólicas donde se han incluido poblaciones de origen latino como el de *Slim initiative in Genomic Medicine for the Americas* (SIGMA), en el cual se encontró un haplotipo asociado a DT2 con una frecuencia más elevada en las poblaciones derivadas de una ancestría amerindia (Williams et al., 2014).

En el estudio “VIVA LA FAMILIA obesity-diabetes familial risk study”, donde se incluyeron individuos provenientes de Texas (EUA), la ancestría amerindia fue del 49%, la europea del 45% y la africana del 6% (Comuzzie AG et al., 2012). Otro estudio, el “Mexican hypertriglyceridemia study” incluye individuos captados en la ciudad de México, en el cual reportan una ancestría amerindia de 55%, 41% de ancestría europea y 4% de ancestría

africana (Weissglas-Volkov D et al ., 2013). Debido a esto, se puede decir que nuestro trabajo es uno de los GWAS que incluye individuos con mayor componente amerindio, donde se utiliza una población con más del 90% de ancestría amerindia. Cuando se compararon la frecuencias alélicas obtenidas con la de las poblaciones continentales, se observó un enriquecimiento de las variantes rs2423366_A en el gen *PLCB1*, rs1355597_T en el gen *TSHZ2*, de rs2842352_T en el gen *RREB1* en población indígena. Interesantemente, esta población indígena también presentó frecuencias más elevadas de los alelos y haplotipos de riesgo en los genes *APOC3/A5*, respecto a las otras poblaciones parentales de la población mestiza mexicana (<https://www.internationalgenome.org>). Este resultado puede ser la consecuencia de un proceso de selección.

En cuanto a la variante rs4766660_A en el gen *RPH3A*, la población AM presenta las frecuencias más bajas. Las frecuencias en los MXL se encuentran entre la de los europeos y los AM por lo que se podría suponer que su contribución a los mestizos es principalmente por su ancestría Europea. En la variante rs7165728_C del gen *ATP10A* no se encontraron diferencias entre las frecuencias en las distintas poblaciones continentales y la AM incluida en este estudio.

Estudios previos habían mostrado asociación de la variante rs2423366 en el gen *PLCB1* con la regulación de la cantidad de serotonina en individuos con desorden obsesivo compulsivo (Qin H et al., 2016), sin embargo, ésta es la primera vez que se reporta la asociación de esta variante con diferentes entidades metabólicas, como con el riesgo a desarrollar DT2 y con protección a niveles elevados de presión arterial y SMet.

Estudios funcionales han mostrado que en este gen existe *splicing* alternativo que inhibe el funcionamiento de la proteína, la cuál participa en la hidrólisis de fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PI(4,5P)₂) y en la generación de diacilglicerol y de este modo, en la regulación de la insulina (Ramazzotti et al., 2017). El fosfatidil inositol participa en varios procesos celulares como la

proliferación, diferenciación, apoptosis, metabolismo y tráfico vesicular, su desregulación puede llevar a una falla en la señalización de insulina a través de la vía PI3K ocasionando diferentes patologías como inflamación crónica, aterosclerosis, obesidad y DT2 (Huang X, 2018).

Por otro lado, se ha demostrado que *PLCB1* está involucrado en la secreción de insulina mediante la regulación de *PPAR-γ*, un factor de transcripción nuclear que reconoce elementos activados en condiciones patofisiológicas en células Beta, esto es apoyado por evidencia experimental en donde se demuestra que silenciando a *PLCB1* hay una gran inhibición de la secreción de insulina (Fiume et al., 2012).

El gen *TSHZ2* es miembro de una familia de factores de transcripción que codifican para proteínas con dominios estructurales de dedos de zinc tipo-C2H2. A partir de estudios *in silico*, se predice que la proteína TSHZ2 actúa como un represor transcripcional (Yamamoto et al., 2011) y el gen se ha asociado previamente a la duración del sueño y narcolepsia en población norteamericana (Scheinfeldt et al., 2015). En nuestro estudio, el alelo rs1355597_T en *TSHZ2* se encontró principalmente asociado a niveles bajos de C-HDL, un tipo de dislipidemias muy frecuente en la población mexicana en general, así como en la población indígena (Mendoza-Caamal et al., 2020).

Cuando hay presencia de dislipidemias en Emet, estas se caracterizan por un nivel elevado de triglicéridos y LDL, así como niveles bajos de C-HDL. Estas anomalías en el metabolismo de lípidos se encuentran en el SMet y se sabe que contribuyen a la formación del ateroma y a la disfunción endotelial (Carvajal C., 2014)

La frecuencia elevada del alelo rs1355597_T en las poblaciones indígenas (65%) y su asociación con dislipidemias, sugiere que esta variante podría tener una importante contribución en el desarrollo de estas patologías, las cuales son los padecimientos más frecuentes en las poblaciones estudiadas.

Esta asociación fue consistente en las etnias localizadas en la región sur y en la región sureste, que es donde se encuentra la mayor parte de la población indígena en nuestro país.

En este mismo sentido, el alelo rs4766660_A del gen *RPH3A* mostró asociación con hipertensión arterial diastólica en la población indígena. Este alelo fue menos frecuente en la población indígena que en las poblaciones continentales. Estudios previos han reportado asociación de otras variantes en el gen *RPH3A* con SMet y con baja concentración de C-HDL en población Japonesa (Yasukochi Y et al., 2018). Por otro lado se ha reportado que variantes dentro de este mismo gen se han asociado a microalbuminuria y esta misma se relaciona con la presencia de diabetes e hipertensión, obesidad y resistencia a insulina. *RPH3A* es una proteína efectora de *RAB3A*, proteína G involucrada en las últimas etapas de la exocitosis de neurotransmisores, además, esta proteína es fosforilada por PKN1, lo que potencia su unión a *RAB21* (Yuan Q et al., 2017), promoviendo el reclutamiento, adhesión e infiltración de neutrófilos durante la inflamación. Esta última se ha correlacionado directamente con enfermedades metabólicas como la RI, SMet, obesidad y DT2 (Shirataki et al., 1993, Gonzales-Chavez A et al., 2006).

Interesantemente, rs7165728_C del gen *ATP10A* mostró asociación con protección a niveles elevados de presión arterial en la población indígena y en el mismo sentido a hipertrigliceridemia y niveles bajos C-HDL en las etnias de la región centro este y norte. Esta misma variante se encontró asociada con riesgo a DT2 y niveles elevados de glucosa en las etnias de la región sureste. En estudios realizados con anterioridad las variantes rs6576507 y rs8026527 en este mismo gen *ATPA10* han resultado asociadas con elevación de niveles de insulina en población afroamericana (Irvin RM et al., 2011).

Este gen forma parte de la familia de las V-ATPasas, un grupo de proteínas transmembranales que se encuentran implicadas en la translocación de fosfolípidos de la capa lipídica citoplásmica a la exterior de la membrana celular. Este grupo de proteínas juega un papel importante en la biogénesis de vesículas involucradas en el tráfico intracelular y en la catálisis de la hidrólisis de ATP (Folmer, Elferink, & Paulusma, 2009). Este gen se ha relacionado con obesidad (Dhar et al., 2000). Se han realizado estudios en ratones donde se ha demostrado que la delección del gen *ATP10A* produce RI y un fenotipo hiperinsulinémico, por lo que se ha propuesto que este gen juega un papel importante en este tipo de padecimientos (Dhar et al., 2006).

También se encontró por primera vez la asociación de la variante rs2842352 del gen *RREB1* con protección a hipertensión, hiperglicemia y T2D en las poblaciones mayenses y con circunferencia de cintura normal en la población total. El gen *RREB1* codifica para un factor de transcripción que contiene entre 13 y 15 dedos de zinc, esto depende del splicing alternativo (Finb) (Bonomo., et al 2014). Existen 4 isoformas de la proteína, por lo que la señalización donde interviene es mecánica y fenotípicamente muy compleja (Nitz, Harding, Smith, Thomas, & Theodorescu, 2011). Se ha demostrado que *RREB1* es un represor de la expresión del gen *AGT* (angiotensinógeno), un componente precursor de RAS (sistema renina angiotensina), el cual regula el balance de fluidos y sales en el cuerpo, así como la presión arterial (Date et al., 2004).

En un estudio previo en donde se realizó la secuenciación de exomas, se observó una asociación con protección a hipertensión, DT2 y nefropatía diabética de las variantes de baja frecuencia rs9379084 y rs41302867 en el gen *RREB1* en población Afroamericana y en población Caucásica (Bonomo JA et al ., 2014). En otro estudio de tipo meta análisis multiétnico

se ha asociado a la variante rs2842895 con protección a obesidad y con disminución del tejido adiposo visceral (Chu A Y et al., 2017).

Posiblemente el alelo rs2842352_T tenga un impacto en el aumento de la actividad del gen y al ser una variante ubicada en la región UTR-3' puede ser capaz de impactar la proteína codificada por este gen, teniendo como consecuencia una represión mayor del *AGT*.

Cuando la presión arterial disminuye, la renina es liberada y la angiotensina I (*AGI*) es separada del dominio N-terminal del *AGT*, posteriormente es convertida en angiotensina II (*AGII*) y esta provoca la liberación de aldosterona y la constricción de las paredes musculares de las arteriolas, aumentando la presión arterial. Por lo cual, un aumento en la actividad de *RREB1* provocado por la variante rs2842352_T puede conducir a una disminución en los niveles de la presión arterial. Por otro lado se ha observado que *RREB1* induce la expresión de MT-IIA, una metalotioneína producida en el hígado y riñón, la cual protege contra el estrés oxidativo (Fujimoto-Nishiyama A., et al 2017).

El Gen *RREB1* está también involucrado en la regulación de la producción de insulina de las células beta pancreáticas y la insulina, como ya se sabe, es responsable de la regulación de los niveles de glucosa en sangre. La proteína codificada por este gen, *RREB1* interactúa junto con NeuroD (que es una proteína que participa en la regulación de insulina y mutaciones en el gen se han relacionado con DT2) y ocupan el promotor de insulina I e insulina II en las células beta pancreáticas, lo que implica una participación de *REEB1* en la regulación de insulina, por lo que la activación del gen *RREB1* debido a la variante rs2842352_T podría tener ese efecto de protección contra altos niveles de glucosa y DT2.

En estudios previos de GWAS se ha demostrado que algunos loci asociados a la desregulación de glucosa en ayuno, se encuentran también asociados con riesgo a DT2, variantes en el gen *RREB1* son un ejemplo de ello.

Adicionalmente, las variantes rs5128 en *APOC3* y rs2266788, rs2072560 y rs651821 en *APOA5* se encontraron por primera vez asociadas con niveles bajos de C-HDL, hipertrigliceridemia y SMet en la población indígena. El haplotipo GTCG, conformado con los alelos de riesgo de los genes *APOC3/APOA5*, se asoció con hipertrigliceridemia, SMet e hiperglucemia. Aunque la asociación de distintas variantes y haplotipos en los genes APO con dislipidemias y SMet ya había sido descrita en otras poblaciones, (Wu y et al., 2016; Ou HJ et al., 2015), cuando se compararon las frecuencias observadas en la población amerindia con otras poblaciones continentales como las CEU y YRI se observó un enriquecimiento de los alelos y del haplotipo de riesgo en nuestra población. Así también los MXL mostraron una frecuencia intermedia entre CEU y población indígena. Aunado a esto, las asociaciones tienen una significancia mayor a las reportadas para otras poblaciones (Song Y et al., 2015 ; Bai W et al., 2019).

El gen *APOC3* codifica para una proteína que es parte de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL, por sus siglas en inglés), que incluyen a los VLDL, LDL, HDL y quilomicrones (Jin JL et al., 2017). El efecto hipertrigliceridémico de *APOC3* se atribuye a su función intracelular y extracelular en el metabolismo de lípidos, el cual consiste en disminuir la eliminación de restos de lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de la inhibición de la lipólisis mediada por la lipoproteína lipasa y promueve el ensamblaje y la secreción de VLDL en el hígado (Larsson et al., 2017). *APOA5* juega un papel importante en la homeostasis de triglicéridos mediante la inhibición hepática de la producción de VLDL y aumento de la hidrólisis de triglicéridos mediante la activación de la lipoproteína lipasa (Merkel M et al., 2005). Al menos 40 variantes en *APOA5* han mostrado asociación con aterosclerosis, enfermedad coronaria e infarto al miocardio y metabolismo de triglicéridos, por lo que se ha propuesto que este gen tiene un gran impacto en el metabolismo de los triglicéridos (Guardiola & Ribalta, 2017). Este trabajo

es el primero en describir la frecuencia de estos SNVs en la región de genes de apolipoproteínas y su contribución al riesgo para el desarrollo de dislipidemias en la población amerindia mexicana.

Finalmente, algunas variantes previamente asociadas a rasgos metabólicos en otras poblaciones se estudiaron en AM y se compararon con una muestra de MEZ, estas son variantes involucradas en el metabolismo de lípidos y glucosa en los genes: *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3*.

De acuerdo a las frecuencias alélicas obtenidas tanto en AM como en MEZ, se sugiere que la contribución de rs4969168 y rs9914220 en el gen *SOCS3* a la asociación a rasgos metabólicos es principalmente por su componente amerindio, mientras que la contribución de las tres variantes en *AKT1*, al menos la variante rs780094 en *GCKR* y la rs7221341 en *SOCS3* son principalmente por la ancestría europea de la población mexicana.

Las frecuencias alélicas de todas las variantes fueron distintas entre AM y MEZ, incluso hubo diferencias entre los grupos de amerindios, esto de acuerdo a su distribución geográfica. Interesantemente se encontraron diferencias en los patrones de desequilibrio de ligamiento y la estructura de haplotipos entre las poblaciones de AM y MEZ, esto se puede explicar por la gran diversidad genética de las poblaciones y porque los mestizos mexicanos derivan de poblaciones ancestrales con una variación en su historia demográfica, lo que puede explicar las disparidades en los resultados de asociación entre las poblaciones incluidas en el estudio (Moreno-Estrada et al., 2014; Garcia-Ortiz et al., 2021). Se identificaron seis haplotipos en *AKT1* en MEZ, incluyendo el H1 y H2, reportados previamente asociados a SMet y resistencia a insulina (Devaney et al., 2011). En contraste, en AM sólo se encontraron los haplotipos H1 y H2. A pesar de que no se encontraron asociaciones con H1 y H2, en MEZ se encontró una asociación del haplotipo TCC en *AKT1* con el riesgo a desarrollar presión arterial elevada y

SMet. Por otro lado, no se encontró asociación con los haplotipos de *AKT1* en la población AM, esto es posible por las diferencias en la estructura genética, así como por la ausencia del haplotipo TCC en esta población.

En este estudio se asociaron por primera vez las variantes en *AKT1* con riesgo a desarrollar hipertensión. En apoyo a estos descubrimientos se han realizado estudios con ratones knockout para *akt1^{-/-}*, indicando que este gen es de gran importancia en la homeostasis cardiovascular regulada por la insulina (DeBosh et al., 2006). Por otro lado, en un estado de obesidad o de resistencia a la insulina, la hipertensión o la disfunción arterial ocurre cuando la vasculatura exhibe una falla en la señalización de insulina vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt), esto da como resultado una disminución en la producción de óxido nítrico, lo que podría conducir a una hipertensión arterial (Symons et al., 2009). A pesar de que este gen es considerado factor clave en la estimulación de la insulina y en el metabolismo de la glucosa en humanos, se necesitan más estudios para elucidar el papel funcional de *AKT1* en el desarrollo de la hipertensión.

También se observó una asociación diferencial entre MEZ y AM con las variantes en *GCKR*. En MEZ se observó una asociación del alelo rs780094_T con niveles altos de triglicéridos y a protección hacia niveles bajos de C-HDL, mientras que en AM esta misma variante se asoció con niveles bajos de glucosa y protección hacia DT2. En este mismo sentido, en otros trabajos se ha demostrado una asociación inversa de las variantes de *GCKR* con niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de glucosa en diversas poblaciones (Shen et al., 2013; de Castro-Orós et al., 2014; Kitamoto et al., 2014; Orho-Melandar et al., 2008). Los resultados en MEZ fueron similares a hallazgos previos en otros trabajos donde incluyen a mestizos mexicanos, demostrando que esas variantes están asociadas con un incremento en los niveles de triglicéridos (Weissglas-Volkov et al., 2010; Weissglas Volkov et al., 2013). Nuestros hallazgos

indican que las variantes en *GCKR* pueden estar asociadas a rasgos metabólicos de una manera independiente. Otra posible explicación para este mecanismo inverso puede ser que el polimorfismo funcional rs1260326 (Pro446Leu) en desequilibrio de ligamiento con el rs780094 (Orho-Melander et al., 2008) puede incrementar la actividad de *GCKR*, resultando en un decremento de los niveles de glucosa y el almacenamiento de triglicéridos (Shen et al., 2013).

El análisis en *SOCS3* reveló que el alelo rs7221341_T se asocia con protección a presión arterial elevada y el haplotipo CAT se asocia con altos niveles de circunferencia de cintura y DT2 en AM. Este haplotipo se asoció también a riesgo para SMet en MEZ. Diversos estudios han demostrado que algunas variantes en el gen *SOCS3* están asociadas con obesidad (Talbert et al., 2009; Li et al., 2014), pero no con DT2 (Fischer Rosinsky et al., 2008). *SOCS3* está implicado en obesidad como un inhibidor de la señal de leptina. Para respaldar estas observaciones, se propone que el funcionamiento anormal de *SOCS3* es en parte responsable de la “resistencia a insulina/leptina” observada en la obesidad (Talbert et al., 2009). Además la resistencia a insulina por lo regular se asocia con un incremento en los niveles de leptina y parece tener un papel importante en la obesidad, DT2 y otros desórdenes metabólicos. De hecho, se ha visto que la sobreexpresión de *SOCS3* en ratones conlleva a la resistencia a la insulina, mientras que la inhibición de *SOCS3* en ratones obesos y diabéticos mejora la sensibilidad a la hormona (Yang et al., 2012).

Las diferentes asociaciones encontradas entre las variantes y los distintos parámetros, así como entre AM y MEZ mexicanos pueden ser explicadas por la gran diversidad genética de las poblaciones amerindias y la complejidad en la mezcla ancestral de los MEZ.

CONCLUSIÓN

En este estudio, en donde se analizaron todos los genes incluidos en el genoma para encontrar variantes asociadas a SMet y sus componentes, se incluye una de las muestras más grandes de población indígena. Aquí, se han asociado variantes genéticas con diferentes entidades metabólicas por primera vez, lo que permitirá profundizar en la fisiopatología de este tipo de enfermedades.

Cabe resaltar que la mayoría de los estudios de asociación amplios de genoma se han realizado con poblaciones de origen europeo y asiático, por lo que las poblaciones latinas y de origen amerindio han quedado rezagadas en este tipo de trabajos, quedando al margen de los beneficios de la medicina genómica.

Los resultados de esta tesis demuestran las diferencias étnicas en la arquitectura genética y una asociación genética diferencial con rasgos metabólicos entre las poblaciones indígenas y mestizos. Este tipo de trabajos puntualiza la necesidad de estudiar a cada población, ya que demuestra que los resultados obtenidos en una población no pueden ser trasladados a otra de diferente origen étnico, aún cohabitando el mismo país. Posiblemente, en México este fenómeno está relacionado con la estructura genética tan compleja de sus poblaciones debido a la gran diversidad que existe en ellas. Los análisis de asociación genética con poblaciones con diferentes patrones de desequilibrio de ligamiento podrían ser útiles para identificar los loci involucrados en las distintas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J. K., Villarreal-Molina, T., Arellano-Campos, O., Hünemeier, T., ... Canizales-Quinteros, S. (2010). A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq173>

Aguilar-Salinas, C. A., Tusie-Luna, T., & Pajukanta, P. (2014). Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(7), 887–894. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.03.012>

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 1640–1645.

Alexander David., Shringarpure Suyash., Novembre John., Lange Kenneth. (2015). *Admixture Software Manual*.

Albornoz López, R., & Pérez Rodrigo, I. (2012). Nutrición y síndrome metabólico. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8908>

Anderson, C. A., Pettersson, F. H., Clarke, G. M., Cardon, L. R., Morris, A. P., & Zondervan, K. T. (2010). Data quality control in genetic case-control association studies. *Nature Protocols*. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.116>

Attaoua, R., Ait El Mkaem, S., Lautier, C., Kaouache, S., Renard, E., Brun, J. F., ... Grigorescu, F. (2009). Association of the FTO gene with obesity and the metabolic syndrome is independent of the IRS-2 gene in the female population of Southern France. *Diabetes and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.07.002>

Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: Analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>

Beckers, S., Zegers, D., de Freitas, F., Mertens, I. L., Van Gaal, L. F., & Van Hul, W. (2011). Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal. *Molecular Genetics and Metabolism*, 103(1), 71–75. doi:10.1016/j.ymgme.2011.01.007

Below, J. E., Gamazon, E. R., Morrison, J. V., Konkashbaev, A., Pluzhnikov, A., McKeigue, P. M., ... Hanis, C. L. (2011). Genome-wide association and meta-analysis in populations from Starr County, Texas, and Mexico City identify type 2 diabetes susceptibility loci and enrichment for expression quantitative trait loci in top signals. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2188-3>

Bonomo, J. A., Guan, M., Ng, M. C. Y., Palmer, N. D., Hicks, P. J., Keaton, J. M., ... Bowden, D. W. (2014). The ras responsive transcription factor RREB1 is a novel candidate gene for type 2 diabetes associated end-stage kidney disease. *Human Molecular Genetics*, 23(24), 6441–6447. doi:10.1093/hmg/ddu362

Carvajal Carvajal Carlos (2017) Síndrome metabólico: Definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Medicina Legal de Costa Rica* vol.34 n.1 Heredia jan./Mar. 2017

Chambers, J. C., Elliott, P., Zabaneh, D., Zhang, W., Li, Y., Froguel, P., ... Kooner, J. S. (2008). Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/ng.156>

Christian, J. B., Bourgeois, N., Snipes, R., & Lowe, K. A. (2011). Prevalence of Severe (500 to 2,000 mg/dl) Hypertriglyceridemia in United States Adults. *The American Journal of Cardiology*, 107(6), 891–897. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.

Chu, A. Y., Deng, X., Fisher, V. A., Drong, A., Zhang, Y., Feitosa, M. F., ... Duan, Q. (2016). Multiethnic genome-wide meta-analysis of ectopic fat depots identifies loci associated with adipocyte development and differentiation. *Nature Genetics*, 49(1), 125–130. doi:10.1038/ng.3738

Cid-Soto, M. A., Martínez-Hernández, A., García-Ortiz, H., Córdova, E. J., Barajas-Olmos, F., Centeno-Cruz, F., ... Orozco, L. (2018). Gene variants in AKT1, GCKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene*. doi:10.1016/j.gene.2018.08.076

Clarke, G. M., Anderson, C. A., Pettersson, F. H., Cardon, L. R., Morris, A. P., & Zondervan, K. T. (2011). Basic statistical analysis in genetic case-control studies. *Nature Protocols*. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.182>.

Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas. (2014). Programa Especial de los Pueblos Indígenas 2014 – 2018. MEXICO.

Comuzzie, A. G., Cole, S. A., Laston, S. L., Voruganti, V. S., Haack, K., Gibbs, R. A., & Butte, N. F. (2012). Novel Genetic Loci Identified for the Pathophysiology of Childhood Obesity in the Hispanic Population. *PLoS ONE*, 7(12), e51954. doi:10.1371/journal.pone.0051954

Contreras-Cubas, C., Sánchez-Hernández, B. E., García-Ortiz, H., Martínez-Hernández, A., Barajas-Olmos, F., Cid, M., ... Orozco, L. (2016). Heterogenous distribution of MTHFR gene variants among mestizos and diverse amerindian groups from Mexico. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163248>.

De Castro-Orós, I., Cenarro, A., Tejedor, M.T., Baila-Rueda, L., Mateo-Gallego, R., Lamiquiz-Moneo, I., et al. 2014. Common genetic variants contribute to primary hypertriglyceridemia without differences between familial combined hyperlipidemia and isolated hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet*.7,814-821.

Date, S., Nibu, Y., Yanai, K., Hirata, J., Yagami, K.-I., & Fukamizu, A. (2004). Finb, a multiple zinc finger protein, represses transcription of the human angiotensinogen gene. *International Journal of Molecular Medicine*. doi:10.3892/ijmm.13.5.637.

De Edelenyi, F. S., Goumidi, L., Bertrais, S., Phillips, C., MacManus, R., Roche, H., ... Lairon, D. (2008). Prediction of the metabolic syndrome status based on dietary and genetic parameters, using Random Forest. *Genes and Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s12263-008-0097-y>

Del Bosque-Plata, L., Aguilar-Salinas, C. A., Tusié-Luna, M. T., Ramírez-Jiménez, S., Rodríguez-Torres, M., Aurón-Gómez, M., ... Bell, G. I. (2004). Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Molecular Genetics and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2003.10.005>

Devaney, J.M., Gordish-Dressman, H., Harmon, B.T., Bradbury, M.K., Devaney, S.A., Harris, T.B., et al. 2011. AKT1 polymorphisms are associated with risk for metabolic syndrome. *Human Genet.* 129,129-139.

Dhar, M. S., Yuan, J. S., Elliott, S. B., & Sommardahl, C. (2006). A type IV P-type ATPase affects insulin-mediated glucose uptake in adipose tissue and skeletal muscle in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 17(12), 811–820. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.01.002>

DHAR, M., WEBB, L. S., SMITH, L., HAUSER, L., JOHNSON, D., & WEST, D. B. (2000). A novel ATPase on mouse chromosome 7 is a candidate gene for increased body fat. *Physiol Genomics*. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.2000.4.1.93>

Dong, S.-S., Zhang, Y.-J., Chen, Y.-X., Yao, S., Hao, R.-H., Rong, Y., ... Yang, T.-L. (2018). Comprehensive review and annotation of susceptibility SNPs associated with obesity-related traits. *Obesity Reviews*, 19(7), 917–930. doi:10.1111/obr.12677

Ehret, G. B., Munroe, P. B., Rice, K. M., Bochud, M., Johnson, A. D., Chasman, D. I., ... Johnson, T. (2011). Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature10405>

Estrada, K., Aukrust, I., Bjørkhaug, L., Burt, N. P., Mercader, J. M., García-Ortiz, H., ... MacArthur, D. G. (2014). Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a latino population the SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6511>.

Fiume, R., Ramazzotti, G., Faenza, I., Piazzini, M., Bavelloni, A., Billi, A. M., & Cocco, L. (2012). Nuclear PLCs affect insulin secretion by targeting PPAR in pancreatic cells. *The FASEB Journal*. <https://doi.org/10.1096/fj.11-186510>

Fischer-Rosinsky, A., Fisher, E., Kovacs, P., Blüher, M., Møhling, M., Pfeiffer, A., et al. 2008. Lack of association between the tagging SNP A+930-G of SOCS3 and type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of four independent study populations. *PlosOne* 3,e3852. Instituto Nacional de Estadística y geografía (INEGI), México 2010. <http://www.censo2010.org.mx>

Folmer, D. E., Elferink, R. P. J. O., & Paulusma, C. C. (2009). P4 ATPases - Lipid flippases and their role in disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2009.02.008>

Fox, E. R., Young, J. H., Li, Y., Dreisbach, A. W., Keating, B. J., Musani, S. K., ... Levy, D. (2011). Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among african americans: The candidate gene association resource study. *Human Molecular Genetics*. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr092>

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>

Frazer, K. A., Ballinger, D. G., Cox, D. R., Hinds, D. A., Stuve, L. L., Gibbs, R. A., ... Stewart, J. (2007). A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature06258>

Freathy, R. M., Timpson, N. J., Lawlor, D. A., Pouta, A., Ben-Shlomo, Y., Ruukonen, A., ... Frayling, T. M. (2008). Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on bmi. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/db07-1466>

Fujimoto-Nishiyama, A., Ishii, S., Matsuda, S., Inoue, J., & Yamamoto, T. (1997). A novel zinc finger protein, Finb, is a transcriptional activator and localized in nuclear bodies. *Gene*, 195(2), 267–275. doi:10.1016/s0378-1119(97)00172-8

García-Ortiz, H., Barajas-Olmos, F., Contreras-Cubas, C. *et al.* The genomic landscape of Mexican Indigenous populations brings insights into the peopling of the Americas. *Nat Commun* 12, 5942 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26188-w>

Genné-Bacon, E. A. (2014). Thinking evolutionarily about obesity. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 87(2), 99–112.

Ginsberg, H. N., Zhang, Y. L., & Hernandez-Ono, A. (2005). Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of Medical Research*. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.01.005>

Gonzales, A. Et al., (2006) Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis *Revista Mexicana de Cardiología*. Volumen 17, Número 2. Abril-junio 2006 pp 71-78

Goodarzi, M. O. (2018). Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 223–236. doi:10.1016/s2213-8587(17)30200-0

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., ... Costa, F. (2006). Diagnosis and management of the metabolic syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Current Opinion in Cardiology*. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.113472>

Guardiola, M., & Ribalta, J. (2017). Update on APOA5 Genetics: Toward a Better Understanding of Its Physiological Impact. *Current Atherosclerosis Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0665-y>

Guo, S. (2014). Decoding insulin resistance and metabolic syndrome for promising therapeutic intervention. *Journal of Endocrinology*, 220(2), E1–E3. doi:10.1530/joe-13-0584.

Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I., & Scherer, P. E. (2008). The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.07.002>

Hanis, C. L., Boerwinkle, E., Chakraborty, R., Ellsworth, D. L., Concannon, P., Stirling, B., ... Bell, G. I. (1996). A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/ng0696-161>

Hanson, R. L., Muller, Y. L., Kobes, S., Guo, T., Bian, L., Ossowski, V., ... Baier, L. J. (2014). A genome-wide association study in American Indians implicates DNER as a susceptibility locus for type 2 diabetes. *Diabetes*, 63(1), 369–376. <https://doi.org/10.2337/db13-0416>

Hedman, Å. K., Lindgren, C. M., & McCarthy, M. I. (2014). Genome-wide association studies of obesity. In *The Genetics of Obesity*. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8642-8_3

Heid, I. M., Vollmert, C., Kronenberg, F., Huth, C., Ankerst, D. P., Luchner, A., ... Hebebrand, J. (2008). Association of the MC4R V103I polymorphism with the metabolic syndrome: The KORA study. *Obesity*. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.21>

Hiriart M, Velasco M, Larqué C, Diaz-Garcia CM. Metabolic syndrome and ionic channels in pancreatic beta cells. *Vitam Horm*. 2014;95:87-114. doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00004-1. PMID: 24559915.

Huang, X., Liu, G., Guo, J., & Su, Z. (2018). The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, 14(11), 1483–1496. doi:10.7150/ijbs.27173

INALI. (2008). Catálogo de las lenguas indígenas nacionales: Variantes lingüísticas de México con sus autodeterminaciones y referencias geoestadísticas. *Diario Oficial de La Federación*.

Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de Resultados. México: INSP. Recuperado de: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

Irvin, M. R., Wineinger, N. E., Rice, T. K., Pajewski, N. M., Kabagambe, E. K., Gu, C. C., ... Arnett, D. K. (2011). Genome-Wide Detection of Allele Specific Copy Number Variation Associated with Insulin Resistance in African Americans from the HyperGEN Study. *PLoS ONE*, 6(8), e24052. doi:10.1371/journal.pone.0024052

Jin, J.-L., Cao, Y.-X., Zhang, H.-W., Sun, D., Hua, Q., Li, Y.-F., ... Li, J.-J. (2019). *Lipoprotein(a) and Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients With Prediabetes and Diabetes*. *Diabetes Care*, dc190274. doi:10.2337/dc19-0274

- Johansen, C., Kathiresan, S., & Hegele, R. (2011). Genetic determinants of plasma triglycerides. *Journal of Lipid Research*. <https://doi.org/10.1194/jlr.R009720>
- Johansen, C. T., Wang, J., Lanktree, M. B., Cao, H., McIntyre, A. D., Ban, M. R., ... Hegele, R. A. (2010). Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/ng.628>
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Medicine*, 9(1), 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>
- Kathiresan, S., Melander, O., Guiducci, C., Surti, A., Burt, N. P., Rieder, M. J., ... Orholm, M. (2008). Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nature Genetics*, 40(2), 189–197. <https://doi.org/10.1038/ng.75>
- Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>
- Kitamoto, A., Kitamoto, T., Nakamura, T., Ogawa, Y., Yoneda, M., Hyogo, H., et al. 2014. Association of polymorphisms in GCKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocrine J.* 61,683-68
- Ko, A., Cantor, R. M., Weissglas-Volkov, D., Nikkila, E., Reddy, P. M. V. L., Sinsheimer, J. S., ... Pajukanta, P. (2014). Amerindian-specific regions under positive selection harbour new lipid variants in Latinos. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/ncomms4983>
- Kooner, J. S., Chambers, J. C., Aguilar-Salinas, C. A., Hinds, D. A., Hyde, C. L., Warnes, G. R., ... Thompson, J. F. (2008). Genome-wide scan identifies variation in MLXIPL associated with plasma triglycerides. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.61>
- Kylin, E. (1923). Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt Fuer Innere Medizin*, 44, 105–127.

Lai, Chao-Qiang & D Parnell, Laurence & Ordovas, J. (2005). The APOA1/C3/A4/A5 gene cluster, lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Lipidology*, 16, 153–166. <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000162320.54795.68>

Larsson, M., Allan, C. M., Jung, R. S., Heizer, P. J., Beigneux, A. P., Young, S. G., & Fong, L. G. (2017). Apolipoprotein C-III inhibits triglyceride hydrolysis by GPIHBP1-bound LPL. *Journal of Lipid Research*. <https://doi.org/10.1194/jlr.M078220>

Lau, D. C. W. (2005). Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01058.2004>

Li, P., Tiwari, H., Lin, W.Y., Allison, D., Chung, W., Leibel, R., et al. 2014. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a european american population. *Int J Obes*. 38,724-729.

Lorenzo, C., Okoloise, M., Williams, K., Stern, M. P., & Haffner, S. M. (2003). The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 26(11), 3153–3159. doi:10.2337/diacare.26.11.3153

Lusis, A. J., Attie, A. D., & Reue, K. (2008). Metabolic syndrome: From epidemiology to systems biology. *Nature Reviews Genetics*, 9(11), 819–830. <https://doi.org/10.1038/nrg2468>

Malhotra, A., Kang, B. P. S., Cheung, S., Opawumi, D., & Meggs, L. G. (2001). Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1918>

Márquez-Sandoval, F., Macedo-Ojeda, G., Viramontes-Hörner, D., Fernández Ballart, J., Salas Salvadó, J., & Vizmanos, B. (2011). The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition*, 14(10), 1702–1713. doi:10.1017/s1368980010003320

Matfin, G. (2010). The metabolic syndrome: What's in a name? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 1(2), 39–45. <https://doi.org/10.1177/2042018810374290>

Mendoza-Caamal, E. C., Barajas-Olmos, F., García-Ortiz, H., Cicerón-Arellano, I., Martínez-Hernández, A., Córdova, E. J., ... Orozco, L. (2020). Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health*, 20(1). doi:10.1186/s12889-020-8378-5

Miranda, J. J., Herrera, V. M., Chirinos, J. A., Gómez, L. F., Perel, P., Pichardo, R., ... Bautista, L. E. (2013). Major Cardiovascular Risk Factors in Latin America: A Comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS ONE*, 8(1), e54056. doi:10.1371/journal.pone.0054056.

Moreno-estrada, A., Gignoux, C. R., Fernández-lópez, J. C., Zakharia, F., Sikora, M., Contreras, A. V, ... Silva-zolezzi, I. (2014). The Genetics of Mexico Recapitulates Native American Substructure and Affects Biomedical Traits. *Science*, 344(6189), 1280–1285. <https://doi.org/10.1126/science.1251688>.

Morse, Stephen A.;Zhang, Rubin;Thakur, Vashu; Reisin, E. (2005). Hypertension and the metabolic syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, 6(330), 303–310. <https://doi.org/10.1007/s11886-004-0050-7>

Neel, J. V. (1999). Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? 1962. *Bulletin of the World Health Organization*. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_98337

Nitz, M. D., Harding, M. A., Smith, S. C., Thomas, S., & Theodorescu, D. (2011). RREB1 transcription factor splice variants in urologic cancer. *American Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.038>

Orho-Melander, M., Melander, O., Guiducci, C., Perez-Martínez, P., Corella, D., Roos Ch, et al. 2008. Common missense variant in the glucokinase regulatory protein gene is associated with increased plasma triglyceride and C-reactive protein but lower fasting glucose concentrations. *Diabetes* 57,3112-3121.

Pearce, L. R., Atanassova, N., Banton, M. C., Bottomley, B., van der Klaauw, A. A., Revelli, J.-P., ... Farooqi, I. S. (2013). KSR2 Mutations Are Associated with Obesity, Insulin Resistance, and Impaired Cellular Fuel Oxidation. *Cell*, 155(4), 765–777. doi:10.1016/j.cell.2013.09.058

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., ... Sham, P. C. (2007). PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *The American Journal of Human Genetics*. <https://doi.org/10.1086/519795>

Qin, H., Samuels, J. F., Wang, Y., Zhu, Y., Grados, M. A., Riddle, M. A., ... Shugart, Y. Y. (2015). Whole-genome association analysis of treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 21(2), 270–276. doi:10.1038/mp.2015.32

Ramazzotti, G., Faenza, I., Fiume, R., Billi, A. M., Manzoli, L., Mongiorgi, S., ... Follo, M. Y. (2017). PLC- β 1 and cell differentiation: An insight into myogenesis and osteogenesis. *Advances in Biological Regulation*. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2016.10.005>

Ray, S. K., Nishitani, J., Petry, M. W., Fessing, M. Y., & Leiter, A. B. (2003). Novel Transcriptional Potentiation of BETA2/NeuroD on the Secretin Gene Promoter by the DNA-Binding Protein Finb/RREB-1. *Molecular and Cellular Biology*, 23(1), 259–271. doi:10.1128/mcb.23.1.259-271.2003

Raymond, M., & Rousset, F. (1995). GENEPOP (Version 1.2): Population Genetics Software for Exact Tests and Ecumenicism. *Journal of Heredity*. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a111573>

Reaven G.M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>

Reyes, R. B., & Carrocera, L. A. F. (2015). Programación metabólica fetal. *Perinatología y Reproducción Humana*, 29(3), 99–105. doi:10.1016/j.rprh.2015.12.003

Rojas, R., Aguilar-Salinas, C. A., Jiménez-Corona, A., Shamah-Levy, T., Rauda, J., Ávila-Burgos, L., ... Lazcano Ponce, E. (2010). Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*, 52(2), S11–S18. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342010000700004>

Rusu, V., Rusu, V., Hoch, E., Mercader, J. M., Gymrek, M., von Grotthuss, M., ... Altshuler, D. M. (2017). Type 2 Diabetes Variants Disrupt Function of SLC16A11 through Two Distinct Mechanisms. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.011>

- Salas, R., Bibiloni, M. D. M., Ramos, E., Villarreal, J. Z., Pons, A., Tur, J. A., & Sureda, A. (2014). Metabolic syndrome prevalence among Northern Mexican adult population. PLoS ONE. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105581>
- Saldaña-Alvarez, Y., Salas-Martínez, M. G., García-Ortiz, H., Luckie-Duque, A., García-Cárdenas, G., Vicenteño-Ayala, H., ... Orozco, L. (2016). Gender-Dependent Association of FTO Polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. PLOS ONE, 11(1), e0145984. doi:10.1371/journal.pone.0145984
- Samuel, V. T. and S. G. I. (2013). NIH Public Access. Cell, 148(5), 852–871. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>.Integrating
- Saxena, R., Voight, B. F., Lyssenko, V., Burt, N. P., De Bakker, P. I. W., Chen, H., ... Altshuler, D. (2007). Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. Science. <https://doi.org/10.1126/science.1142358>
- Scheinfeldt, L. B., Gharani, N., Kasper, R. S., Schmidlen, T. J., Gordon, E. S., Jarvis, J. P., ... Christman, M. F. (2015). Using the Coriell Personalized Medicine Collaborative Data to conduct a genome-wide association study of sleep duration. American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32362>
- Shen, Y., Xi, B., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., Wu, L., et al. 2013. Common genetic variants associated with lipid profiles in Chinese pediatric population. Hum Genet. 132, 1275-1285.
- Schulte, E. M., Avena, N. M., & Gearhardt, A. N. (2015). Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. PLoS ONE. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117959>
- Shen, Y., Xi, B., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., Wu, L., et al. 2013. Common genetic variants associated with lipid profiles in Chinese pediatric population. Hum Genet. 132, 1275-1285.
- Shirataki, H., Kaibuchi, K., Sakoda, T., Kishida, S., Yamaguchi, T., Wada, K., ... Takai, Y. (1993). Rabphilin-3A, a putative target protein for smg p25A/rab3A p25 small GTP-binding protein related to synaptotagmin. Molecular and Cellular Biology, 13(4), 2061–2068. <https://doi.org/10.1128/MCB.13.4.2061>

Singh, R. K., Kumar, P., & Mahalingam, K. (2017). Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies*, 340(2), 87–108. doi:10.1016/j.crvi.2016.11.007

Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., ... Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106>

Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., ... Froguel, P. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. <https://doi.org/doi:10.1038/nature05616>

Slatkin, M. (2008). Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics*, 9(6), 477–485. doi:10.1038/nrg2361

Song, Y., Zhu, L., Richa, M., Li, P., Yang, Y., & Li, S. (2015). Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0027-0>

Takeuchi, F., Katsuya, T., Chakrewarthy, S., Yamamoto, K., Fujioka, A., Serizawa, M., ... Kato, N. (2010). Common variants at the GCK, GCKR, G6PC2-ABCB11 and MTNR1B loci are associated with fasting glucose in two Asian populations. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1595-1>

Talbert, M., Langefeld, C.D., Ziegler, J., Mychaleckyl, J.C., Haffner, S.M., Norris, J.M., et al. 2009. Polymorphisms near SOCS3 are associated with obesity and glucose homeostasis traits in hispanic americans from the insulin resistance atherosclerosis family study. *Hum Genet*. 125,153-162.

Taskinen, M.-R. (2003). Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice*. *Diabetologia*, 46(6), 733–749. doi:10.1007/s00125-003-1111-y

Taylor, J. Y., Kraja, A. T., de las Fuentes, L., Stanfill, A. G., Clark, A., & Cashion, A. (2013). An Overview of the Genomics of Metabolic Syndrome. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2012.01484.x>

Tóth, P. P., Potter, D., & Ming, E. E. (2012). Prevalence of lipid abnormalities in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(4), 325–330. doi:10.1016/j.jacl.2012.05.002

Tóth, P. P., Palmer, M. (2012). Prevalence of obesity in the U.S. Adult Population—An analysis of National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2012. *Journal of Clinical Lipidology*, 6(4), 325–330. doi:10.1016/j.jacl.2012.05.002 *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1): -. <https://doi.org/10.2337/db18-1679-P>

Vague, J. (1996). A determinant factor of the forms of obesity. *Obesity Research*. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1996.tb00535.x>

Velazquez-Bautista, M., López-Sandoval, J. J., González-Hita, M., Vázquez-Valls, E., Cabrera-Valencia, I. Z., & Torres-Mendoza, B. M. (2017). Asociación del síndrome metabólico con bajo peso al nacimiento, consumo de dietas hipercalóricas y acantosis nigricans en escolares y adolescentes con sobrepeso y obesidad. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(1), 11–17. doi:10.1016/j.endinu.2016.09.004

Voight, B. F., Scott, L. J., Steinthorsdottir, V., Morris, A. P., Dina, C., Welch, R. P., ... McCarthy, M. I. (2010). Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/ng.609>

Weissglas-Volkov, D., Aguilar-Salinas, C.A., Sinsheimer, J.S., Riba, L., Huerta-Vazquez, A., Ordoñez-sánchez, M.L., et al. 2010. Investigation of variants identified in caucasian genome-Wide association Studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in mexican dyslipidemic study samples. *Cir Cardiovasc Genet*. 3,31-38

Weissglas-Volkov, D., Aguilar-Salinas, C. A., Nikkola, E., Deere, K. A., Cruz-Bautista, I., Arellano-Campos, O., ... Pajukanta, P. (2013). Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *Journal of Medical Genetics*. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101461>

Williams Amy, A. L., Jacobs Suzanne, S. B. R., Moreno-Macías, H., Huerta-Chagoya, A., Churchhouse, C., Márquez-Luna, C., ... Orozco Lorena, L. (2014). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*, 506(7486), 97–101. <https://doi.org/10.1038/nature12828>

Yamamoto, M., Cid, E., Bru, S., & Yamamoto, F. (2011). Rare and frequent promoter methylation, respectively, of TSHZ2 and 3 genes that are both downregulated in expression in breast and prostate cancers. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017149>

Yang,Z., Hulver,M., McMillan,R.P., Cai,L.,Kershaw, E.E., Yu,L., Xue, B., Shi, H.2012. Regulation of insulin and leptin signaling by muscle suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3). *Plos One*7, e47493

Yasukochi, Y., Sakuma, J., Takeuchi, I., Kato, K., Oguri, M., Fujimaki, T., ... Yamada, Y. (2018). Identification of three genetic variants as novel susceptibility loci for body mass index in a Japanese population. *Physiological Genomics*, 50(3), 179–189. doi:10.1152/physiolgenomics.00117.2017

Yuan, Q., Ren, C., Xu, W., Petri, B., Zhang, J., Zhang, Y., ... Tang, W. (2017). PKN1 Directs Polarized RAB21 Vesicle Trafficking via RPH3A and Is Important for Neutrophil Adhesion and Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Reports*, 19(12), 2586–2597. doi:10.1016/j.celrep.2017.05.080

Zeggini, E., Scott, L. J., Saxena, R., Voight, B. F., Marchini, J. L., Hu, T., ... Altshuler, D. (2008). Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/ng.120>

Ziki, M. D. A., & Mani, A. (2016). Metabolic syndrome: Genetic insights into disease pathogenesis. *Current Opinion in Lipidology*. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000276>

Zimmet, P., Alberti, G., & Shaw, J. (2005). Nueva definición mundial de la FID del síndrome metabólico: Práctica Clínica. <https://doi.org/10.1080/07060661.2010.508627>



Contents lists available at ScienceDirect

Gene

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gene

Research paper

Gene variants in *AKT1*, *GCKR* and *SOCS3* are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos



Miguel A. Cid-Soto^{a,b}, Angélica Martínez-Hernández^a, Humberto García-Ortíz^a, Emilio J. Córdova^a, Francisco Barajas-Olmos^a, Federico Centeno-Cruz^a, Cecilia Contreras-Cubas^a, Elvia C. Mendoza-Caamal^c, Isabel Ciceron-Arellano^c, Monserrat I. Morales-Rivera^a, Juan L. Jimenez-Ruiz^a, Guadalupe Salas-Martínez^a, Yolanda Saldaña-Álvarez^a, Cristina Revilla-Monsalve^d, Sergio Islas-Andrade^e, Lorena Orozco^{a,*}

^aImmunogenomics and Metabolic Diseases Laboratory, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SS, CDMX, Mexico

^bPosgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico

^cClinical Area, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SS, CDMX, Mexico

^dMedical Research Unit in Metabolic Diseases, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, CDMX, Mexico

^eResearch Director of the General Hospital of Mexico "Dr. Eduardo Liceaga", SS, CDMX, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Mexican population
Hypertension
Hypertriglyceridemia
Type 2 diabetes
Waist circumference
HDL-Cholesterol
Mexican Amerindians
Mestizos

ABSTRACT

Amerindian ancestry appears to be a risk factor for metabolic diseases (MetD), making Mexicans an ideal population to better understand the genetic architecture of metabolic health. In this study, we determine the association of genetic variants previously reported with metabolic entities, in two Mexican populations, including the largest sample of Amerindians reported to date.

We investigated the association of eight single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in *AKT1*, *GCKR*, and *SOCS3* genes with different metabolic traits in 1923 Mexican Amerindians (MAs) belonging to 57 ethnic groups, and 855 Mestizos (MEZs). The allele frequency of 7/8 SNPs showed significant differences between MAs and MEZs. Interestingly, some alleles were monomorphic in particular ethnic groups, and highly frequent in other ones. With the exception of *GCKR* rs1260326T, as expected, all SNP frequencies in the MEZ population had intermediate values between its two main ancestral populations (MAs and Iberian populations in Spain [IBS]). We detected ethnic differences in linkage disequilibrium patterns and haplotype structure between MAs and MEZs, possibly due to the high genetic heterogeneity in these populations. Remarkably, *AKT1* was associated with hypertension in MEZs, but not in MAs. *GCKR* was associated with protection against type 2 diabetes (T2D) in MAs, and with hypertriglyceridemia and protection against low HDL Cholesterol (HDL-C) levels in MEZs. The CAT haplotype in *SOCS3* was associated with metabolic syndrome (MetS) in MEZs, and correlated with protection against high blood pressure (HBP) and risk for high waist circumference and T2D in MAs. Our results show differential genetic associations with metabolic traits between MAs and MEZs, possibly due to the differences in genetic structure between these Mexican populations.

Abbreviations: MetD, metabolic diseases; MAs, Mexican Amerindians; MEZs, Mestizos; T2D, type 2 diabetes; HBP, high blood pressure; MetS, metabolic syndrome; INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía; INALI, Instituto Nacional de Lenguas Indígenas; *SLC16A11*, Solute carrier family 16 member 11; *HNF1A*, HNF1 homeobox A; *AKT1*, Serine/threonine kinase 1; *GCKR*, Glucokinase regulator; *SOCS3*, Suppressor of cytokine signaling 3; MAIS, Metabolic Analysis in an Indigenous Sample; AIMS, ancestry informative markers; FG, fasting glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; AHA/NHLBI, American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute; WC, waist circumference; SNPs, Single nucleotide polymorphisms; PCA, analysis of principal components; SD, standard deviation; BMI, body mass index; LD, linkage disequilibrium; IBS, Iberians; YRI, yoruba; MXI, mexican individuals from Los Angeles; GWAS, Genome-wide association studies; eNOS, endothelial nitric oxide synthase

*Corresponding author at: Immunogenomics and Metabolic Diseases Laboratory, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SS, Periférico Sur No. 4809, Arenal Tepepan, Tlalpan, 14610 México City, Mexico.

E-mail address: lorozco@inmegen.gob.mx (L. Orozco).

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.076>

Received 10 July 2018; Received in revised form 27 August 2018; Accepted 29 August 2018

Available online 31 August 2018

0378-1119/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is a major risk factor for the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes (T2D), and its prevalence is increasing globally. In particular, Mexico has shown an alarmingly rapid increase over recent decades, from 36.8% to 45%, such that its current MetS prevalence is among the highest worldwide (Márquez-Sandoval et al., 2011; Rojas et al., 2010; Salas et al., 2014). Evidence indicates that several genetic and environmental factors interact and contribute to the development of metabolic traits. Genetic factors associated with metabolic disorders exhibit significant ethnic differences (Martagán et al., 2018).

Individuals of Native American origin show a higher prevalence of metabolic diseases (MetD), such as T2D and obesity, suggesting that Amerindian ancestry is a risk factor for these diseases (Below and Parra, 2016). The vast majority of the Mexican population is Mestizo, which genetic structure is the result of the admixture of Native Americans, Europeans and a small contribution of African population. Moreover, Mexico is among the countries with the highest diversity of Native groups (Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI] <http://www.censo2010.org.mx>; Instituto Nacional de Lenguas Indígenas [INALI], <http://www.inali.gob.mx/>). Recent studies have reported several T2D risk alleles, including a *SLC16A11* haplotype and the p.E508K variant in *HFN1A*, which are common within populations with an Amerindian ethnic background (Williams et al., 2014; Estrada et al., 2014). Although Amerindian ancestry seems to have impact on the risk of metabolic entities, only few genomic studies has included indigenous groups.

In this present study, we aimed to investigate whether genes involved with dyslipidemias or glucose energy storage (*AKT1*, *GCKR*, and *SOC33*), are associated with different metabolic traits in the Amerindian and Mestizo Mexican populations. Furthermore, we compared the frequencies of these variants between MEZs and their ancestral populations: Amerindians, Europeans (Iberian [IBS]), and Africans (Yoruba in Ibadan Nigeria [YRI]). To our knowledge, this study includes the largest sample of Amerindians in a genetic association study, and represents an opportunity to better understand the genetic architecture of metabolic health.

2. Materials and methods

2.1. Population

This study was designed in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the local ethics and research committees. All participants provided informed written consent. For some participants, informed consent was translated into their native

language, and some individuals signed with their fingerprint. The study population comprised a total of 2778 unrelated Mexican volunteers, including 1923 Amerindians (MA) and 855 Mestizos (MEZ). The MA participants belonged to the Metabolic Analysis in an Indigenous Sample (MAIS) cohort that includes members of 57 indigenous groups from different regions of Mexico. The MAIS cohort was recruited from 73 indigenous communities, and individuals were considered Amerindian only if they self-identified as indigenous, they were born in the same community as their parents and grandparents, and a native language was spoken by both of their parents or all four grandparents. The MEZ population was recruited in Mexico City. Ancestry was confirmed in a random sample of 113 MEZs and 1304 MAs, using the 6.0 SNP array (Affymetrix) or Golden Gate genotyping assay (Illumina) containing 96 previously validated ancestry informative markers (AIMs) (Kosoy et al., 2009).

2.2. Anthropometric and biochemical characteristics

For each participant, we obtained demographic, anthropometric, and clinical data. Blood samples were collected after overnight fasting, and analyzed for fasting glucose (FG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides. For MA and MEZ individuals living near Mexico City, these biochemical analysis were performed using the Synchron CX5 Analyzer System (Beckman Coulter Fullerton, CA, USA). For most of the MAs, these analyses were performed in their communities using a Cholestech LDX and IN2it Analyzer (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). We analyzed 10% of samples using both systems, showing high reproducibility.

Obesity, hypertension, T2D, and MetS were diagnosed following guidelines of the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI; <http://www.nhlbi.nih.gov>). MetS diagnosis was based on the presence of three or more of the following conditions: glucose ≥ 100 mg/dL or previous T2D diagnosis, triglycerides ≥ 150 mg/dL, HDL-c of < 40 in men and < 50 mg/dL in women, blood pressure $\geq 130/\geq 85$ mmHg or previous hypertension diagnosis, and waist circumference (WC; measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest) of ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women. To obtain average systolic and diastolic blood pressures, we measured blood pressure three times in the sitting position after resting for at least 5 min, following Mexican Official Standard NOM-030-SSA2-1999. MetS controls were considered when individuals had ≤ 2 components, and MetS cases when individuals exceeded the previous value.

2.3. Genotyping

Genomic DNA was isolated from whole blood samples, using the QIAamp DNA Blood Maxi kit (Qiagen, Valencia CA, USA) following the

Table 1
General characteristics of 1923 Amerindians and 855 Mestizos populations.

	Population					
	Amerindian			Mestizos		
	Controls	Cases	Overall	Controls	Cases	Overall
Amerindian ancestry (%)	–	–	95 ± 5	–	–	61.4 ± 11.9
Age (years)	47.7 ± 17.3	54.11 ± 14.04	51.25 ± 15.87	41.3 ± 9.6	45.3 ± 8.32	43.42 ± 9.16
Glucose (mg/dL)	89.56 ± 30.28	120.22 ± 62.18	106.98 ± 53.61	96.91 ± 16.98	121.62 ± 45.95	110.06 ± 37.54
Waist circumference (cm)	86.81 ± 9.68	95.83 ± 10.22	91.88 ± 10.93	86.28 ± 9.95	98.12 ± 11.59	92.58 ± 12.35
Triglycerides (mg/dL)	148.09 ± 99.35	234.21 ± 117.43	199.18 ± 128.73	144.69 ± 84.03	253.6 ± 173.32	202.65 ± 149.08
SPB (mmHg)	118.43 ± 19.62	135.56 ± 22	127.97 ± 22.6	109.4 ± 13.03	115.96 ± 14.5	112.89 ± 14.2
DPB (mmHg)	69.3 ± 13.38	77.3 ± 10.11	73.8 ± 12.17	71.72 ± 8.38	76.55 ± 11.45	74.29 ± 10.41
HDL-C (mg/dL)	43.08 ± 13.38	36.03 ± 10.11	39.15 ± 12.17	45.54 ± 11.93	35.57 ± 7.75	40.23 ± 11.1

The data are shown in mean ± SD; standard deviation. Controls: individuals without metabolic syndrome; Cases: individuals with metabolic syndrome; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; SPB: systolic blood pressure; DPB: diastolic blood pressure.

Table 2
Minor allele frequencies (MAF) of polymorphisms in *AKT1*, *GCKR*, and *SOCS3* genes in different populations.

Gene/SNPs	MAF	Allelic frequencies (%)				
		Present study		1000 genomes		
		MAs n = 1923	MEZs n = 855	MXL n = 64	IBS n = 107	YRI n = 108
<i>AKT1</i>						
rs1130214	T	14	18*	20	34*	41*
rs10141867	T	14	18*	20	34*	29*
rs33925946	A	14	18*	20	34*	29*
<i>GCKR</i>						
rs1260326	T	32	32	35	43*	10*
rs780094	T	29	33*	34	44*	13*
<i>SOCS3</i>						
rs7221341	T	10	17*	25*	46*	41*
rs4969168	A	27*	22	23	13*	67*
rs9914220	T	18*	15	13	07*	34*

MAF: minor allele frequency; MAs: Amerindian; MEZs: Mestizos; MXL: Mexican in Los Angeles, IBS: Iberian, and YRI: Yoruba. *P < 0.05, X² test.

manufacturer's protocol. We performed allelic discrimination of all eight single-nucleotide polymorphisms (SNPs) (*AKT1*: rs1130214, rs10141867, and rs33925946; *GCKR*: rs1260326 and rs780094; *SOCS3*: rs4969168, rs7221341, and rs9914220) using the TaqMan SNP genotyping assay on an ABI Prism 7900HT Fast Real-Time PCR system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The call rate exceeded 97%

for all SNPs. For genotyping quality control, we analyzed 5% of samples in duplicate. To confirm the genotypes, 10% of samples were randomly selected for direct sequencing using genetic analyzer 3730 xl (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

2.4. Population stratification control

Ancestry percentage was estimated in a random sample of 113 MEZs and 1304 MAs, using the 6.0 SNP array (Affymetrix) or Golden Gate genotyping assay (Illumina) containing 96 previously validated AIMS (Kosoy et al., 2009) by ADMIXTURE software. To avoid false positive association due population stratification in MA population, all association studies were adjusted by ancestry using analysis of principal components (PCA) with the EIGENSOFT V5.0 program.

2.5. Statistical analysis

The anthropometric and biochemical characteristics of the studied populations are presented as mean ± standard deviation (SD). We calculated the allele frequencies for each SNP, and compared them with values from the 1000 genomes database (<http://1000genomes.org>) with a X² test. Association analyses were performed in PLINK v.1.07 software (Purcell et al., 2007) using logistic regression models, assuming dichotomous traits in order to evaluate the effect of a risk allele in homozygous or heterozygous status. We also tested the association of haplotypes with PLINK v.1.07 software. All analyses were performed using dominant, additive, and recessive inheritance models, with adjustment for body mass index (BMI), age, gender, and medication status

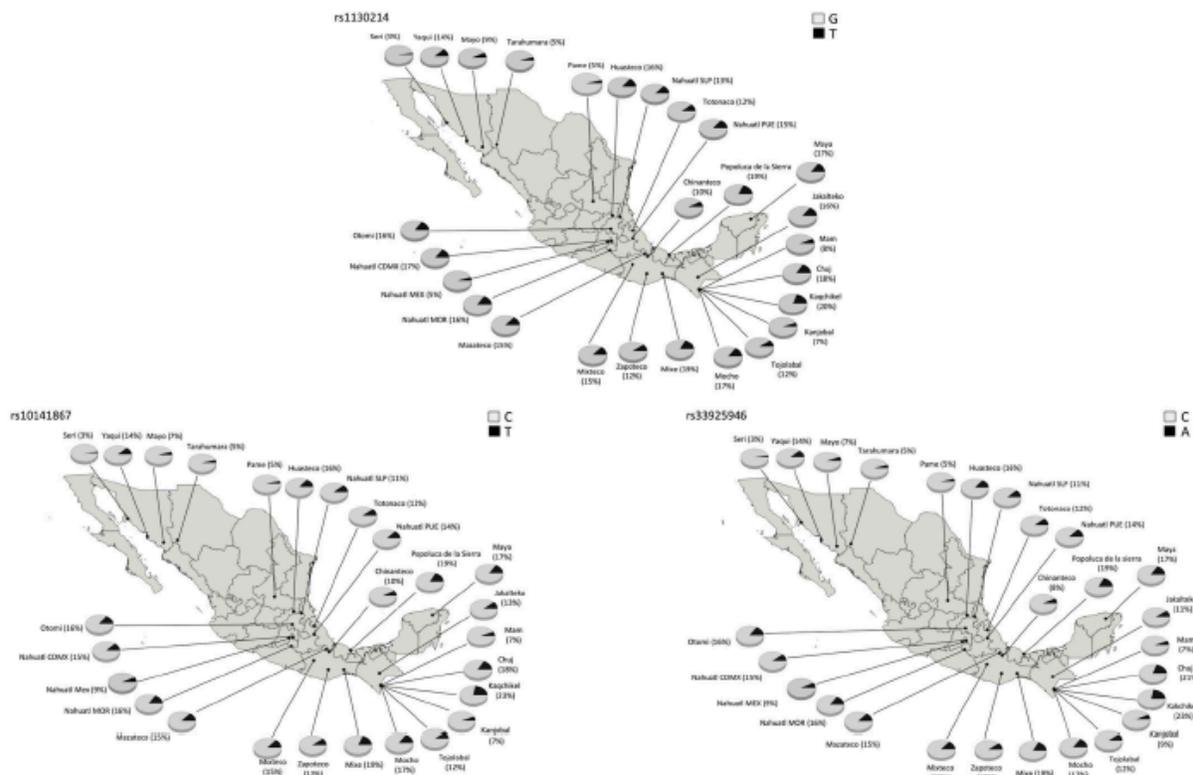


Fig. 1. Geographic distribution of the allelic frequencies for *AKT1* polymorphisms in Mexican Amerindians. Nahuatl from: CDMX = Mexico City; MEX = Mexico State; MOR = Morelos; PUE = Puebla; SLP = San Luis Potosi. The frequencies of the risk alleles are marked in black.

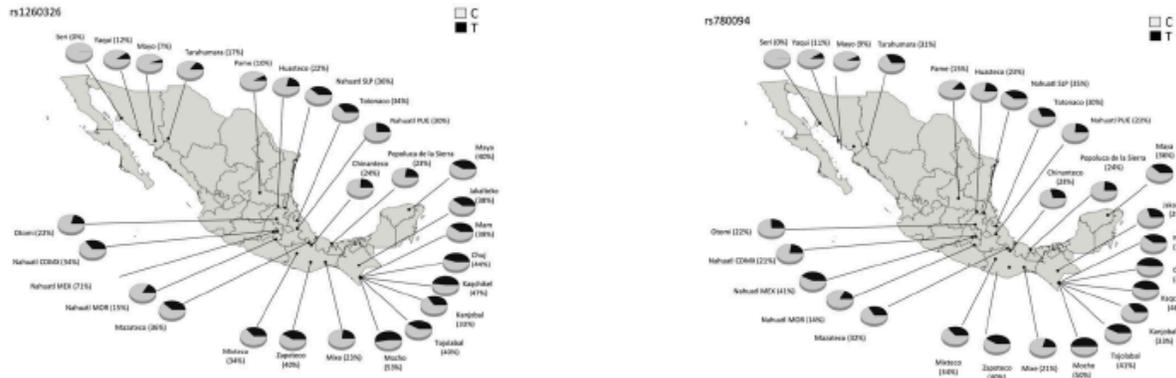


Fig. 2. Geographic distribution of the allelic frequencies for GCKR polymorphisms in Mexican Amerindians. Nahuatl from: CDMX = Mexico City; MEX = Mexico State; MOR = Morelos; PUE = Puebla; SLP = San Luis Potosi. The frequencies of the risk alleles are marked in black.

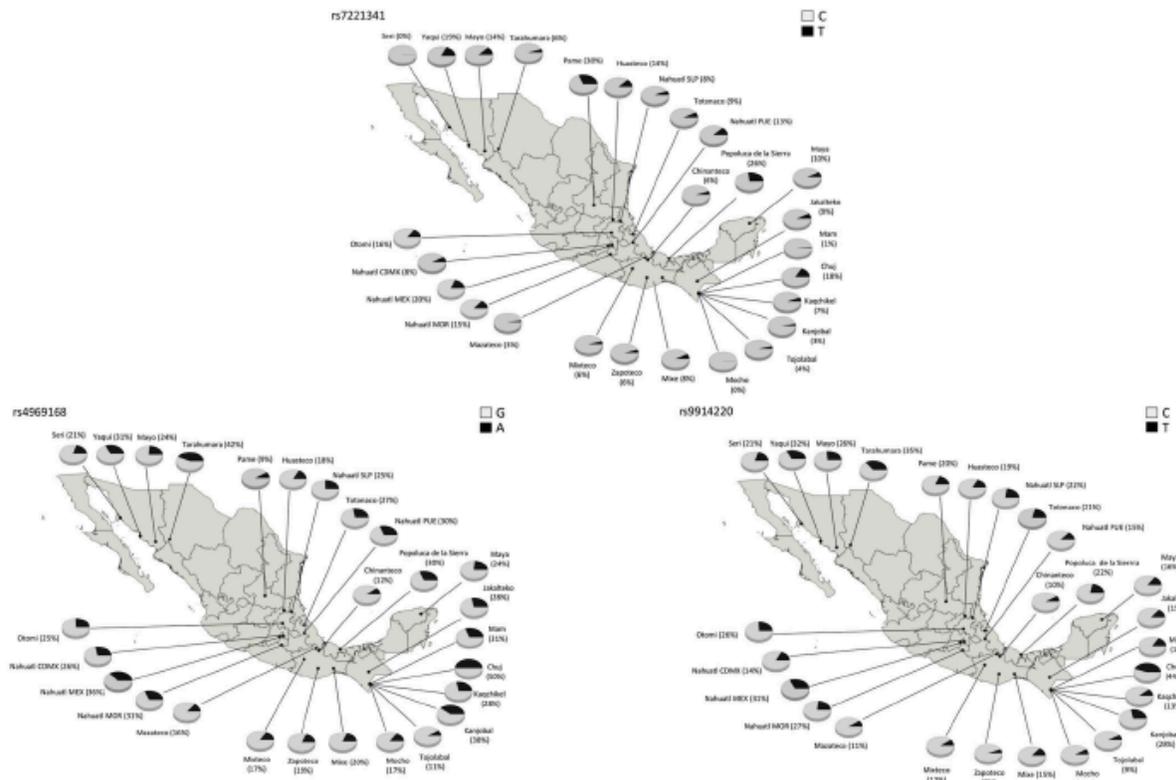


Fig. 3. Geographic distribution of the allelic frequencies for SOCS3 polymorphisms in Mexican Amerindians. Nahuatl from: CDMX = Mexico City; MEX = Mexico State; MOR = Morelos; PUE = Puebla; SLP = San Luis Potosi. The frequencies of the risk alleles are marked in black.

for glucose and lipid traits. We computed statistical power using the Genetic Power Calculator program (Purcell et al., 2003), and haplotype frequencies and linkage disequilibrium (LD, r^2) using the Haploview software (Barrett et al., 2005). The level of significance was defined as $P \leq 0.05$ after Bonferroni correction.

3. Results

3.1. Demographic data

Table 1 presents the general characteristics of the 1923 MA and 855 MEZ study participants. Each population was divided into subjects without metabolic syndrome (controls) and with metabolic syndrome

Table 3
Minor allele frequencies of polymorphisms in *AKT1*, *GCKR* and *SOCS3* in 1741 individuals belonging to 27 ethnic groups.

Ethnic group (n)	Allelic frequencies (%)							
	<i>AKT1</i>			<i>GCKR</i>		<i>SOCS3</i>		
	rs1130214	rs10141867	rs33925946	rs1260326	rs780094	rs7221341	rs4969168	rs9914220
Chinanteco (83)	10	10	8.0	24	28	6.0	12	10
Chuj (17)	18	18	21	44	47	18	50	44
Huasteco (77)	16	16	16	22	23	14	18	19
Jalatlteco (40)	16	13	11	38	29	9.0	28	15
Kanjobal (29)	7.0	7.0	9.0	33	33	3.0	38	28
Kaqchikel (36)	20	23	23	49	46	7.0	28	12
Mam (44)	8.0	7.0	7.0	39	38	1.0	31	17
Maya (251)	17	17	17	40	36	10	24	16
Mayo (29)	9.0	7.0	7.0	7.0	9.0	14	24	26
Mazateco (61)	15	15	15	36	32	3.0	16	11
Mixe (89)	19	19	19	23	21	8.0	20	15
Mixteco (135)	15	15	15	34	34	6.0	17	12
Mocho (15)	17	17	17	53	50	0.0	17	10
Nahuatl CDMX (53)	17	15	15	34	21	8.0	26	14
Nahuatl MOR (44)	16	16	16	15	14	15	31	27
Nahuatl PUE (51)	15	14	14	30	23	13	30	15
Nahuatl SLP (44)	13	11	11	36	35	8.0	25	22
Nahuatl MEX (21)	5.0	9.0	9.0	52	41	20	36	31
Otomi (223)	16	16	16	22	22	16	25	26
Pame (10)	5.0	5.0	5.0	10	15	30	9.0	20
Popoluca de la sierra (35)	19	19	19	23	24	26	30	22
Seri (19)	3.0	3.0	3.0	0.0	0.0	0.0	21	21
Tarahumara (93)	5.0	5.0	5.0	17	31	6.0	42	35
Tojolobal (45)	12	12	12	40	41	4.0	11	9.0
Totonaco (96)	12	12	12	34	30	9.0	27	21
Yaqui (37)	14	14	14	12	11	19	31	32
Zapoteco (64)	12	12	12	40	40	6.0	19	7.0

Nahuatl from: CDMX: Mexico City; MOR: Morelos; PUE: Puebla; SLP: San Luis Potosi; MEX: Mexico State.

(cases). Ancestry analysis revealed that the average proportion of Amerindian ancestry was $95 \pm 5\%$ in MAs and $61.4 \pm 11.9\%$ MEZs.

3.2. Allele frequency distribution

All genotype distributions were in Hardy–Weinberg equilibrium in both MA and MEZ groups ($P < 0.001$). Only the *GCKR* rs1260326 SNP was at the limit of significance ($P = 0.0018$) in MAs. Except for *GCKR* rs1260326T, all allele frequencies differed significantly between MAs and MEZs. Compared to MEZs, MAs showed significantly higher ($P < 0.05$) allelic frequencies for *SOCS3* variants rs4969168A (27 vs. 22) and rs9914220T (18 vs. 15). In contrast, the MEZ group showed significantly higher allelic frequencies compared to the MA group ($P < 0.05$) with regard to rs1130214T (18 vs. 14), rs10141867T (18 vs. 14), and rs33925946A (18 vs. 14) in *AKT1*, rs7221341T (17 vs. 10) in *SOCS3* and rs780094T (33 vs. 29) in *GCKR* (Table 2).

We compared allelic frequencies among MEZs with those reported in the 1000 Genomes Project (<http://1000genomes.org>) (Table 2). The values in the MEZ population differed significantly from those in the ancestral populations (IBS and YRI). Allelic frequencies in the MEZ group did not differ significantly from those in the Mexican in Los Angeles (MXL), except for the *SOCS3* variant rs7221341, which was significantly lower in our MEZ population compared to MXL (17 vs. 25; $P < 0.05$). As expected, the SNP frequencies in the MEZ population had intermediate values between its two main ancestral populations (MA and IBS), with the exception of *GCKR* rs1260326T.

To determine the allele frequency distribution by ethnic group, we only considered groups containing ≥ 10 individuals (27 ethnic groups; $n = 1741$). Interestingly, the frequencies of all analyzed polymorphisms varied broadly among ethnic groups. In fact, some alleles were monomorphic in particular ethnic groups and highly frequent in other ones

(Figs. 1, 2, 3 and Table 3).

3.3. Haplotype structure

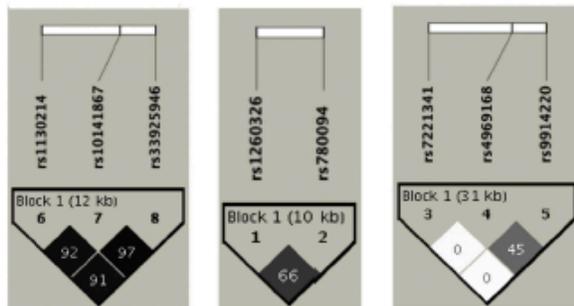
Notably, MAs and MEZs exhibited important differences in the haplotype structure of *AKT1* SNPs, with greater LD in MAs ($r^2 \geq 0.91$) than MEZs ($r^2 \geq 0.71$) (Fig. 4). Haplotype analysis in MAs revealed only the two *AKT1* haplotypes (GCC and TTA) previously described as H1 and H2 (Devaney et al., 2011) (Table 4). However, haplotype analysis in MEZs revealed that the H1 and H2 haplotypes, as well as three other haplotypes (GTA, GCA and TCC), had a frequency of 1% (Table 5).

On the other hand, the MA and MEZ groups showed similar *GCKR* and *SOCS3* haplotype structures. Haplotype analysis in *GCKR* revealed that the rs1260326 and rs780094 SNPs were in moderate LD in both populations (MAs, $r^2 = 0.66$ and MEZs, $r^2 = 0.68$), with haplotypes CC, CT, TC, and TT each having frequencies of $\geq 3\%$. *SOCS3* SNPs were not in LD among MAs ($r^2 = 0.45$) or MEZs ($r^2 = 0.43$), with each population exhibiting seven haplotypes with a frequency of $\geq 1\%$ (Fig. 4 and Tables 4, 5).

3.4. Association of gene variants with metabolic traits

Remarkably, gene variants were differentially associated with metabolic traits in MAs and MEZs (Fig. 5). In the MA group, *AKT1* SNPs were not associated with any of the analyzed traits (Table 6). However, in the MEZ group, the three *AKT1* SNPs were associated with risk for hypertension ($\geq 140/90$ mmHg) under a recessive model (rs1130214T: OR = 4.3, 95% CI [1.7–10.6], $P \leq 0.01$; rs10141867T: OR = 4.4, 95% CI [1.9–10.0], $P \leq 0.01$; rs33925946A: OR = 3.7, 95% CI [1.6–8.3], $P \leq 0.01$) (Table 7). Absent in MAs, the TCC haplotype was present in

A) Amerindians



B) Mestizos

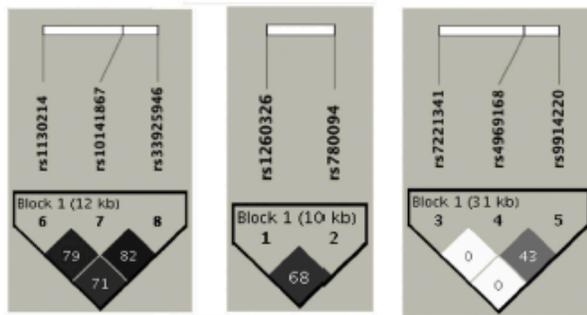


Fig. 4. Linkage disequilibrium (LD) of *AKT1*, *GCKR*, and *SOCS3* genes in A) Amerindians and B) Mestizos. Dark colours indicate higher LD and lighter colours less LD. Values of the pair-wise (r^2).

the MEZ population and was strongly associated with risk for developing MetS (OR = 5.7, 95% CI [1.8–18.4], $P \leq 0.05$) and blood pressure $\geq 130/85$ mmHg (OR = 3.7, 95% CI [1.4–9.7], $P \leq 0.05$) (Table 5; Fig. 5).

With regard to *GCKR* variants and metabolic traits in MAs, rs780094T was associated with protection against T2D (OR = 0.6, 95% CI [0.5–0.8], $P \leq 0.01$) and hyperglycemia (OR = 0.6, 95% CI [0.4–0.8], $P \leq 0.01$, Beta = -12.5 , 95% CI [-21.3 to -3.6], $P = 0.02$), under a dominant model (Table 6). In contrast, in the MEZ group, both *GCKR* SNPs were associated with increased triglyceride levels in a dominant model (rs1260326T: OR = 1.6, 95% CI [1.2–2.2], $P \leq 0.01$, Beta 24.2, 95% CI [4.8–43.5], $P = 0.04$; rs780094T: OR = 1.5, 95% CI [1.1–2.0], $P \leq 0.05$). Moreover, protection against low levels of HDL-C under a recessive model was also observed in MEZs (rs1260326T: OR = 0.5, 95% CI [0.3–0.9], $P \leq 0.05$, rs780094T: OR = 0.5, 95% CI [0.3–0.8], $P \leq 0.05$) (Table 7). Haplotypes harboring the *GCKR* minor alleles (TT) revealed a consistent directional effect, showing an association with protection against T2D and hyperglycemia in MAs, and an association with hypertriglyceridemia in MEZs (Tables 4, 5 and Fig. 5).

Finally, we only observed a significant association between *SOCS3* rs7221341T and decreased risk for high blood pressure (HBP) under a recessive model (OR = 0.1, 95% CI [0.04–0.5], $P \leq 0.01$) in MAs (Tables 6, 7). Interestingly, the *SOCS3* CAT haplotype harboring the major allele of rs7221341 and minor alleles of rs4669168 and rs9914220, was associated with T2D (OR = 1.47, 95% CI [1.08–2], $P \leq 0.05$) and high WC (OR = 1.92, 95% CI [1.16–3.17], $P \leq 0.05$; Beta = 1.1, 95% CI [0.3–1.9], $P = 0.02$) in MAs, but with high risk of MetS in MEZs (OR = 1.7, 95% CI [1.15–2.63], $P \leq 0.05$) (Tables 4, 5).

4. Discussion

Global estimates indicate that Mexico is among the countries with the highest prevalence of MetD (Márquez-Sandoval et al., 2011; Rojas et al., 2010; Salas et al., 2014). Recent studies have identified several genetic variants associated with MetD susceptibility. However, the relative importance of these alleles may vary among different ethnic groups. Such differences, along with environmental variations, can be a determining factor of MetD prevalence in a population. It has been proposed that Amerindian or African ancestry may confer a higher risk for metabolic disorder development, possibly due to selective processes of ancestral variants (Neel, 1962).

Genome-wide association studies (GWAS) have recently revealed multiple loci involved with T2D in populations of Amerindian origin. For example, a risk haplotype in *SLC16A11* is common among Native American descendants, but rare or absent in other populations, and the rare variant p.E508K in *HFN1A*, which is absent in non-Native American descendants (Williams et al., 2014; Estrada et al., 2014). However, despite the burden of MetD is substantially higher in populations of Amerindian origin, such populations have been under-represented in the association studies over the world, mainly among indigenous people. In fact, most related genetic studies have been conducted in populations of European or Asian ancestries, and it is unclear whether discovered variants will be clinically relevant for future predictive algorithms or therapies in ethnic groups with different genetic structures.

The vast majority of the Mexican population is Mestizo having ancestry mainly comprising Amerindian (56%), Caucasian (41%), and African (3%), and close to 15% are indigenous people distributed into 68 ethnic groups (INEGI, 2010; INALI). In this study, we investigated whether variants associated with metabolic traits in other populations are also relevant for our population. The present study included both MA and MEZ populations, where we scrutinized the associations of eight variants that are located on genes involved in glucose and lipid metabolism (*AKT1*, *GCKR* and *SOCS3*). Notable aspects of our present study include the origin and size of the MA sample, and the strict inclusion criteria for discriminating between indigenous and MEZ populations, with confirmation by AIM analysis. In MEZs we obtained the expected intermediate frequencies between those observed in MAs and those reported in 1000 genomes database for IBS, according to their European and Amerindian genetic background. The allele frequencies suggested that the contribution of rs4969168 and rs9914220 in *SOCS3* to metabolic traits is mainly due to their Amerindian heritage, whereas the contribution of the three SNPs in *AKT1*, at least rs780094 SNP in *GCKR* and rs7221341 in *SOCS3*, is mainly due to their Caucasian admixture.

All SNP frequencies significantly differed between the MAs and MEZs, and even among the different MA groups, despite their shared geographic identity. Interestingly, we also detected ethnic differences in LD patterns and haplotype structure between MEZs and MAs, possibly due to the population high ethnic diversity, and because Mexican Mestizos are an admixed population derived from ancestral populations with varying demographic history. These observations could explain the ethnic disparities in the association analyses between the populations included in our study. Moreover, genetic structure differences among ethnic groups could contribute to the observed variations in MetD prevalences, although we cannot exclude an influence of variations in environmental conditions. Notably, we identified six different *AKT1* haplotypes in MEZs (including H1 and H2, previously described by Devaney et al. (2011) (Devaney et al., 2011)), while H1 and H2 were the only unique haplotypes found in MAs, which displayed a high LD for the *AKT1* SNPs in our study. Although we found no associations with H1 nor H2, MEZs carrying any of the three *AKT1* alleles, or the TCC haplotype containing the minor allele of rs1130214, exhibited an

Table 4
Association of haplotypes in AKT1, GCKR, and SOCS3 genes in Amerindian population.

Gene/Hap	Freq (%)	Metabolic syndrome	Obesity BMI > 30.0 kg/m ²	T2D	Hypertension ≥140/≥90 mmHg	Triglycerides ≥150 mg/dL	HDL-C Men: < 40, woman: < 50 mg/dL	Glucose ≥100 mg/dL	Blood pressure ≥130/≥85 mmHg	Waist circumference men: > 102 cm, women: > 88 cm
Odds ratios (95% CI)										
AKT1										
GCC	85	0.92 (0.68–1.2)	1.0 (0.7–1.3)	0.90 (0.68–1.19)	1.27 (0.93–1.73)	1.20 (0.92–1.57)	0.69 (0.49–0.98)	0.96 (0.73–1.26)	1.12 (0.85–1.47)	0.80 (0.52–1.24)
TTA	13	1.96 (0.77–1.5)	1.1 (0.8–1.6)	1.10 (0.83–1.45)	0.83 (0.6–1.13)	0.84 (0.63–1.11)	1.26 (0.89–1.78)	1.04 (0.81–1.34)	0.92 (0.69–1.23)	1.12 (0.72–1.73)
GCKR										
GC	66	1.04 (0.84–1.3)	1.0 (0.82–1.31)	1.17 (0.96–1.43)	1.11 (0.89–1.38)	1.05 (0.87–1.26)	1.07 (0.84–1.36)	1.22 (1–1.49)	0.98 (0.8–1.21)	0.98 (0.71–1.35)
CT	3.0	0.68 (0.33–1.4)	0.7 (0.31–1.73)	0.97 (0.48–1.94)	0.62 (0.26–1.48)	0.98 (0.49–1.97)	0.85 (0.37–1.91)	0.92 (0.47–1.82)	0.83 (0.4–1.73)	0.58 (0.22–1.54)
TC	5.0	1.70 (1.08–2.7)	0.8 (0.52–1.26)	1.65 (1.17–2.32)	1.22 (0.85–1.75)	0.96 (0.68–1.41)	1.19 (0.76–1.86)	1.62 (1.15–2.3)	1.50 (0.99–2.28)	1.22 (0.68–2.19)
TT	26	0.83 (0.65–1.1)	1.1 (0.82–1.38)	0.66 (0.52–0.84) ^a	0.84 (0.66–1.08)	0.95 (0.76–1.18)	0.88 (0.68–1.14)	0.64 (0.5–0.8) ^{bc}	0.91 (0.72–1.14)	1.03 (0.67–1.57)
SOCS3										
CGC	66	1.0 (0.18–1.1)	0.9 (0.68–1.14)	1.01 (0.87–1.18)	1.26 (0.99–1.61)	1.08 (0.86–1.36)	1.00 (1–1)	1.04 (0.81–1.33)	0.7 (0.3–1.66)	0.84 (0.59–1.18)
CAT	14	1.35 (0.95–1.9)	1.2 (0.86–1.78)	1.47 (1.08–2) ^a	1.07 (0.78–1.47)	1.15 (0.83–1.58)	0.98 (0.68–1.41)	1.39 (1.02–1.89)	0.95 (0.69–1.31)	1.92 (1.16–3.17) ^{abd}
CGT	2.0	0.44 (0.18–1.1)	3.1 (1.1–8.8)	1.72 (0.77–3.86)	0.58 (0.21–1.61)	0.54 (0.24–1.21)	0.46 (0.2–1.09)	1.59 (0.71–3.56)	0.70 (0.3–1.66)	0.34 (0.07–1.63)
TAC	1.0	0.85 (0.18–1.1)	0.7 (0.15–3.5)	0.20 (0.03–1.11)	0.23 (0.04–1.42)	0.39 (0.12–1.28)	1.25 (0.29–5.34)	0.18 (0.03–1)	1.25 (0.3–1.66)	0.55 (0.1–2.88)
CAC	9.0	1.1 (0.18–1.1)	0.8 (0.53–1.27)	0.76 (0.51–1.12)	0.89 (0.58–1.35)	0.99 (0.68–1.45)	1.17 (0.75–1.84)	0.74 (0.5–1.1)	1.1 (0.3–1.66)	0.86 (0.45–1.63)
TGC	6.0	0.87 (0.18–1.1)	1.0 (0.59–1.64)	0.80 (0.52–1.24)	0.61 (0.37–1.02)	0.88 (0.58–1.33)	1.02 (0.64–1.64)	0.87 (0.57–1.33)	0.8 (0.3–1.66)	1.05 (0.5–2.23)
TAT	3.0	0.53 (0.23–1.2)	1.3 (0.58–3.06)	0.49 (0.21–1.16)	0.69 (0.29–1.66)	0.75 (0.36–1.59)	1.08 (0.42–2.78)	0.55 (0.24–1.25)	0.61 (0.29–1.29)	0.68 (0.21–2.18)

Haplotype bold consisting by risk alleles Hap: Haplotype; Freq: Frequency; T2D: type 2 diabetes; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; ^aP ≤ 0.05, ^bP ≤ 0.01, ^cBeta −10.7, 95% CI [−17.7–3.7], P = 0.01. ^dBeta 1.1, 95% CI [0.3–1.9], P = 0.02. Significant P values after ancestry and Bonferroni correction.

Table 5
Association of haplotypes in AKT1, GCKR, and SOCS3 genes in Mestizo population.

Gene/Hap	Freq	Metabolic syndrome	Obesity BMI > 30.0 kg/m ²	T2D	Hypertension ≥ 140/ ≥ 90 mmHg	Triglycerides ≥ 150 mg/dL	HDL-C Men: < 40, woman: < 50 mg/dL	Glucose ≥ 100 mg/dL	Blood pressure ≥ 130/≥ 85 mmHg	Waist circumference men: > 102 cm, woman: > 88 cm
Odds ratios (95% CI)										
AKT1										
GCC	79	0.8 (0.64–1.1)	0.7 (0.25–1.86)	0.6 (0.36–0.95)	0.7 (0.5–0.9)	1.0 (0.53–3.36)	0.7 (0.56–1)	0.8 (0.6–0.99)	0.7 (0.3–0.95)	1.2 (0.8–1.55)
GTA	1.0	0.5 (0.19–1.43)	1.5 (0.03–65.6)	1.7 (0.36–7.67)	0.8 (0.2–3.4)	0.9 (0.37–2.02)	1.8 (0.6–5.8)	0.5 (0.2–1.2)	0.9 (0.3–2.67)	1.1 (0.4–3.19)
GCA	1.0	3.5 (0.85–14.18)	1.3 (0.449–5.2)	1.8 (0.12–26.53)	1.3 (0.4–4.3)	0.7 (0.29–1.81)	1.6 (0.4–6.97)	1.2 (0.4–3.4)	1.3 (0.5–3.6)	1.4 (0.3–5.9)
TCC	1.0	5.7 (1.8–18.4) ^a	4.5 (0.1–205.7)	2.6 (0.29–23.34)	1.8 (0.5–6.5)	1.3 (0.53–3.36)	0.5 (0.2–1.2)	1.5 (0.6–3.9)	3.7 (1.4–9.7) ^a	1.3 (0.46–3.86)
TTA	16	1.0 (0.73–1.34)	1.4 (0.43–4.5)	1.5 (0.88–2.57)	1.6 (1.0–2.4)	1.0 (0.81–1.23)	1.3 (0.94–1.8)	1.3 (1.0–1.7)	1.3 (0.96–1.9)	0.8 (0.55–1.1)
GCKR										
CC	64	0.9 (0.7–1.14)	0.8 (0.34–1.82)	1.1 (0.7–1.74)	1.1 (0.7–1.5)	0.7 (0.56–0.89) ^b	1.4 (1.1–1.8) ^a	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.2–1.4)	0.8 (0.63–1.11)
CT	4.0	1.0 (0.59–1.64)	1.4 (0.19–9.54)	0.6 (0.16–2.18)	0.8 (0.3–1.9)	0.9 (0.58–1.51)	0.7 (0.4–1.12)	0.9 (0.5–1.4)	0.8 (0.4–1.6)	0.6 (0.35–1.21)
TC	3.0	1.0 (0.65–1.56)	1.1 (0.05–23.7)	1.3 (0.43–3.7)	0.2 (0.03–1.3)	1.1 (0.62–1.94)	1.0 (0.5–1.9)	0.9 (0.5–1.5)	0.4 (0.2–1.1)	1.7 (0.8–3.5)
TT	29	1.1 (0.88–1.43)	1.2 (0.51–2.81)	0.9 (0.58–1.55)	1.2 (0.8–1.7)	1.4 (1.14–1.82) ^{b,c}	0.8 (0.6–0.98)	1.1 (0.9–1.4)	1.2 (0.9–1.5)	1.2 (0.92–1.62)
SOCS3										
GCC	64	1.1 (0.87–1.46)	1.7 (0.71–3.89)	0.9 (0.6–1.5)	1.2 (0.8–1.7)	1.0 (0.83–1.31)	1.0 (0.8–1.3)	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.7–1.3)	1.1 (0.8–1.5)
GAT	10	1.7 (1.15–2.63) ^a	0.7 (0.16–2.7)	1.2 (0.6–2.7)	1.2 (0.7–2.2)	1.3 (0.91–1.91)	1.7 (1.1–2.7)	1.5 (1.0–2.2)	1.0 (1–1)	1.1 (0.7–1.8)
CGT	2.0	0.4 (0.15–0.88)	0.3 (0.02–5.4)	1.8 (0.4–8.4)	0.3 (0.04–2.1)	0.6 (0.29–1.36)	0.7 (0.3–1.4)	0.8 (0.4–1.8)	0.5 (0.1–1.6)	1.0 (0.2–5.3)
TAC	2.0	0.4 (0.14–1.2)	0.4 (0.03–7.8)	3.5 (0.6–20.6)	0.2 (0.03–1.9)	0.5 (0.21–1.39)	0.6 (0.2–1.7)	0.6 (0.2–1.6)	1.0 (0.32–3.1)	1.4 (0.44–4.72)
CAC	7.0	0.7 (0.42–1.17)	0.4 (0.09–2.28)	0.9 (0.3–2.55)	1.1 (0.5–2.3)	0.7 (0.45–1.08)	0.8 (0.5–1.2)	1.2 (0.7–1.8)	1.1 (0.6–1.92)	1.0 (0.54–1.76)
TGC	12	0.9 (0.59–1.25)	2.1 (0.5–9.1)	0.7 (0.4–1.6)	0.8 (0.5–1.5)	1.1 (0.75–1.46)	0.9 (0.6–1.4)	0.8 (0.6–1.1)	1.3 (0.4–1.9)	0.9 (0.55–1.3)
TAT	3.0	0.8 (0.35–1.81)	0.1 (0.01–1.3)	1.0 (0.2–4.94)	0.4 (0.1–2.1)	1.1 (0.52–2.28)	1.0 (0.4–2.7)	1.4 (0.63–3)	0.5 (0.2–1.6)	0.3 (0.1–0.98)

Haplotype bold consisting by risk alleles; Hap: haplotype; Freq: Frequency; T2D: type 2 diabetes; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; ^a*p* ≤ 0.05, ^b*p* ≤ 0.01, ^cBeta 18.4, 95 CI [3.2–33.6], *P* = 0.04. Significant *P* values in bold after Bonferroni correction.

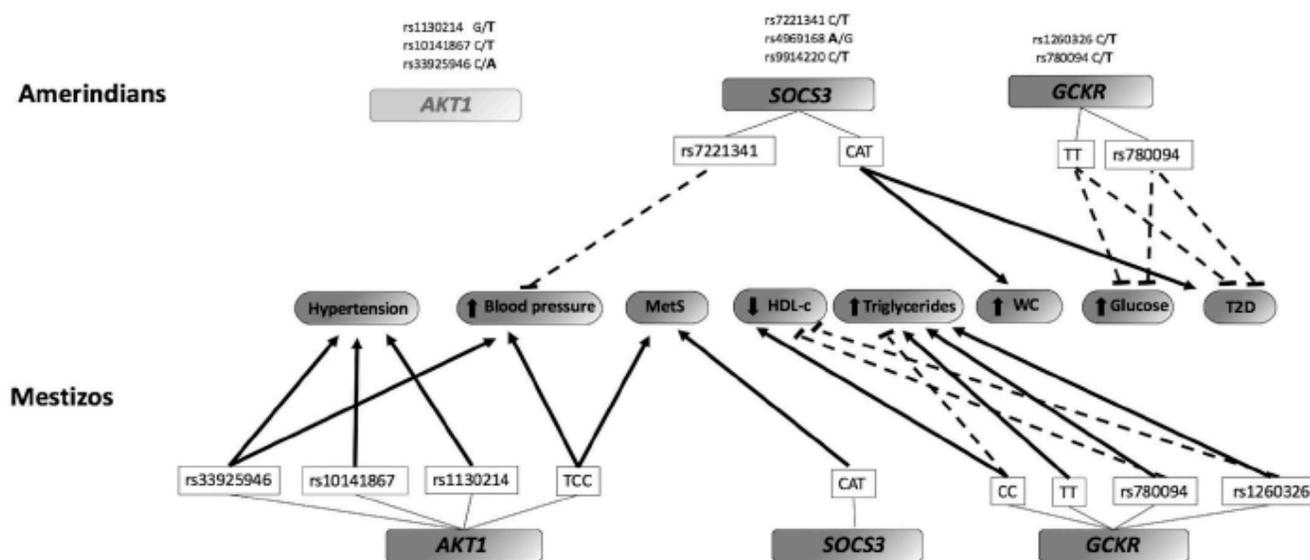


Fig. 5. Differential association with metabolic traits in both populations. MAs: Amerindians; MEZs: Mestizos; MetS: Metabolic syndrome; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; WC: Waist circumference; T2D: Type 2 diabetes. The arrows indicate risk associations and dotted lines indicate protection associations.

increased risk for high blood pressure or MetS. On the other hand, we did not observe association with *AKT1* within the MA group, possibly due to differences in genetic structure, such as the absence of the TCC haplotype in this population. In accordance with our findings, Devaney et al. (2011) (Devaney et al., 2011) previously reported that the H1 haplotype conferred a doubled risk for MetS compared to homozygous individuals for the H2 haplotype. To our knowledge, our present study is the first to demonstrate that *AKT1* polymorphisms are associated with increased risk for developing HBP. Supporting this finding, studies in *akt1*^{-/-} knockout mice indicate that *Akt1* is more involved in cardiovascular homeostasis than in insulin-regulated glucose homeostasis (DeBosch et al., 2006). Moreover, in an obese or insulin-resistant state, arterial dysfunction or hypertension occur when the vasculature exhibits impaired insulin signalling via phosphatidylinositol 13-kinase/*AKT1* to endothelial nitric oxide synthase (eNOS) (Symons et al., 2009). Although this gene is considered a key factor in insulin stimulation and glucose metabolism in humans, few studies have examined *AKT1* in metabolic-related disorders. Further experiments are needed to elucidate the functional effect of *AKT1* in hypertension development.

Differential associations between MEZs and MAs were also observed with *GCKR* SNPs, which correlated with high triglyceride levels and protection against low HDL-C levels among MEZs, while the rs780094T allele correlated with low glucose levels and protection against T2D in MAs. In accordance with our findings, previous studies demonstrated an inverse association of *GCKR* SNPs with higher triglycerides levels and lower glucose levels in several populations (Shen et al., 2013; De Castro-Orós et al., 2014; Kitamoto et al., 2014; Orho-Melander et al., 2008). Our results in MEZs were similar to previous findings in Mexican Mestizos, demonstrating that these SNPs are associated with increased triglycerides levels (Weissglas-Volkov et al., 2010; Weissglas-Volkov et al., 2013). All together, with the fact that functional variants in *GCKR* can inversely modulate glucose levels and serum triglyceride levels, our present findings indicate that *GCKR* SNPs may be associated with metabolic traits in an ethnicity-dependent manner. One possible explanation for this inverse mechanism, could be that the functional polymorphism rs1260326 (Pro446Leu) in LD with rs780094 (Orho-Melander et al., 2008) may increase GCK activity, resulting in decreased glucose levels and maintenance of energy-stored triglycerides

(Shen et al., 2013).

Our analysis of the *SOCS3* SNPs revealed that the rs7221341T allele was associated with protection against high blood pressure, and the CAT haplotype correlated with high WC and T2D among MAs. Notably, this haplotype was also associated with risk for MetS among MEZs. Several studies show that *SOCS3* SNPs are associated with obesity (Talbert et al., 2009; Li et al., 2014), but not with T2D (Fischer-Rosinsky et al., 2008). *SOCS3* is implicated in obesity as a feedback inhibitor of leptin signalling. Supporting our observations, it is proposed that abnormal *SOCS3* functioning is partly responsible for the “leptin/insulin resistance” observed in obesity (Talbert et al., 2009). Moreover, insulin resistance is often associated with increased leptin levels, and appears to play a prime role in the pathogenesis of obesity, T2D, and other metabolic disorders. In fact, *socs3* overexpression in mice leads to insulin resistance, whereas *socs3* inhibition in obese T2D mice improves insulin sensitivity (Yang et al., 2012).

5. Conclusion

Our present results demonstrate ethnic differences in the genetic architecture and differential genetic associations with metabolic traits between MAs and the derived MEZ population, likely related to the complex genetic structure of the Mexican population produced by the admixture of multiple ethnicities. Genetic association analyses in populations with different LD patterns could be useful for highlighting genetic loci involved in diseases, and potentially identifying causal variants.

Author contribution

AMH, LO conceptualization, and writing; HGO, MACS, FBO, CCC formal analysis. LO, AMH, EJC funding acquisition. LO, AMH, EJC, FCC, CRM, SIA cohort studies conception and design. AMH, LO, MACS, EJC, ECMC, ICA, MIMR, JLJR, GSM, YSA acquisition of samples, and data. HGO, FBO, MACS, FCC, CRM, SIA methodology; biochemical analysis.

Table 6
Association adjusted by ancestry in AKT1, GCKR, and SOCS3 genes in Amerindian population.

Gene/SNP	Model	Metabolic syndrome	Obesity BMI > 30.0 kg/m ²	T2D	Hypertension ≥140/ ≥90 mmHg	Triglycerides ≥150 mg/dL	HDL-C Men: < 40, woman: < 50 mg/dL	Glucose ≥ 100 mg/dL	Blood pressure ≥ 130/≥ 85 mmHg	Waist circumference men: > 102 cm, women: > 88 cm
Odds ratios (95% CI)										
AKT1										
m1130214	DOM	1.1 (0.8–1.6)	1 (0.7–1.5)	1.2 (0.9–1.7)	0.8 (0.6–1.1)	0.9 (0.6–1.2)	1.3 (0.9–1.9)	1.1 (0.8–1.6)	0.9 (0.6–1.2)	1.3 (0.8–2.1)
	REC	1 (0.4–2.8)	1.5 (0.5–4.8)	0.8 (0.3–2.1)	0.6 (0.2–1.8)	0.5 (0.2–1.3)	3.3 (0.7–14.8)	0.7 (0.3–1.9)	1.6 (0.6–4.6)	0.8 (0.2–3.3)
m10141867	DOM	1 (0.7–1.5)	1.1 (0.7–1.5)	1.1 (0.8–1.5)	0.8 (0.6–1.2)	0.8 (0.6–1.1)	1.4 (0.9–2.0)	1 (0.7–1.4)	0.8 (0.6–1.1)	1.2 (0.7–2.0)
	REC	1.4 (0.5–4.3)	1.5 (0.5–4.8)	0.8 (0.3–2.1)	0.5 (0.2–1.7)	0.7 (0.3–1.6)	2.6 (0.6–11.7)	0.8 (0.3–2.0)	1.6 (0.6–4.7)	1.3 (0.3–4.9)
m33925946	DOM	1 (0.7–1.4)	1.1 (0.8–1.6)	1.1 (0.8–1.5)	0.8 (0.6–1.3)	0.8 (0.6–1.1)	1.3 (0.9–1.9)	1 (0.8–1.4)	0.8 (0.6–1.1)	1.2 (0.7–2.0)
	REC	1.1 (0.4–3.3)	1.9 (0.6–6.3)	0.8 (0.3–2.2)	0.7 (0.2–2.2)	0.6 (0.2–1.4)	2.9 (0.6–12.8)	0.8 (0.3–2.1)	1.5 (0.5–4.3)	1.2 (0.3–4.5)
GCKR										
m1260326	DOM	1 (0.8–1.4)	0.9 (0.6–1.2)	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.6–1.1)	1.1 (0.8–1.4)	0.9 (0.6–1.3)	0.8 (0.6–1.0)	1 (0.8–1.3)	1 (0.6–1.6)
	REC	0.9 (0.5–1.4)	1.2 (0.7–2.0)	0.8 (0.5–1.3)	1.2 (0.7–1.9)	0.7 (0.5–1.1)	1 (0.6–1.6)	0.8 (0.5–1.2)	1.1 (0.7–1.7)	1.5 (0.7–3.1)
m780094	DOM	0.8 (0.6–1.0)	0.9 (0.7–1.3)	0.6 (0.5–0.8) ^a	0.7 (0.5–1.0)	1 (0.8–1.3)	0.8 (0.6–1.1)	0.6 (0.4–0.8) ^{a,b}	0.9 (0.6–1.2)	0.8 (0.5–1.3)
	REC	0.8 (0.4–1.3)	1.4 (0.8–2.4)	0.6 (0.3–1.0)	1 (0.6–1.7)	0.8 (0.5–1.2)	1 (0.6–1.8)	0.5 (0.3–0.9)	0.9 (0.5–1.4)	1.5 (0.6–3.3)
SOCS3										
m7221341	DOM	0.8 (0.5–1.2)	1.1 (0.7–1.7)	0.7 (0.5–1.0)	0.6 (0.4–0.9)	0.8 (0.5–1.1)	1 (0.6–1.5)	0.7 (0.5–1.1)	0.9 (0.6–1.4)	1 (0.5–1.8)
	REC	0.4 (0.1–1.4)	0.9 (0.2–4.0)	0.5 (0.1–1.8)	0.6 (0.2–2.2)	0.9 (0.3–2.6)	1.9 (0.4–9.1)	0.7 (0.2–2.2)	0.1 (0.04–0.5) ^a	0.3 (0.1–1.8)
m4969168	DOM	1.2 (0.9–1.7)	1.1 (0.7–1.5)	1 (0.8–1.4)	0.8 (0.6–1.2)	1 (0.8–1.4)	1.1 (0.8–1.6)	1 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.2)	1.6 (1.0–2.5)
	REC	0.9 (0.5–1.7)	1.2 (0.6–2.4)	0.9 (0.5–1.7)	1.2 (0.6–2.2)	1 (0.6–1.8)	1 (0.5–2.0)	0.9 (0.5–1.6)	1.3 (0.7–2.3)	0.8 (0.3–2.1)
m9914220	DOM	1.1 (0.8–1.5)	1.4 (1.0–2.0)	1.3 (0.9–1.8)	0.9 (0.6–1.2)	1 (0.7–1.4)	0.8 (0.6–1.2)	1.2 (0.9–1.7)	0.8 (0.6–1.1)	1.7 (1.0–2.8)
	REC	0.8 (0.3–2.2)	1.8 (0.7–4.5)	2 (0.9–4.7)	1.7 (0.7–4.2)	1.1 (0.4–2.8)	1.3 (0.4–4.1)	1.9 (0.8–4.3)	1 (0.4–2.7)	0.8 (0.2–3.1)

T2D: type 2 diabetes; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; ^aP ≤ 0.01, ^bBeta – 1.2.5, 95% CI [– 21.3–3.6], P = 0.02. Significant P values in bold after ancestry and Bonferroni correction.

Table 7
Association of SNPs in AKT1, GSK3, and SOCS3 genes in Mestizo population.

Gene/SNP	Model	Metabolic syndrome	Obesity BMI > 30.0 kg/m ²	T2D	Hypertension ≥140/ ≥ 90 mmHg	Triglycerides ≥ 150 mg/dL	HDL-C Men < 40, woman: < 50 mg/dL	Glucose ≥100 mg/dL	Blood pressure ≥130/≥85 mmHg	Waist circumference men: > 102 cm, women: > 88 cm
Odds ratios (95% CI)										
AKT1										
rs1130214	DOM	1.3 (0.9–1.8)	1.6 (0.5–5.2)	1.8 (1.0–3.4)	1.5 (0.9–2.4)	1.1 (0.8–1.6)	1.3 (0.9–1.9)	1.4 (1.0–1.9)	1.5 (1.0–2.2)	0.9 (0.6–1.3)
	REC	1.0 (0.4–2.4)	1.4 (0.02–106)	3.6 (0.9–15)	4.3 (1.7–10.6) ^b	0.9 (0.4–2.0)	1.1 (0.5–2.7)	1.9 (0.8–4.3)	2.7 (1.1–6.2)	0.4 (0.1–1.2)
rs10141867	DOM	1.0 (0.7–1.5)	1.4 (0.4–4.6)	1.5 (0.8–2.7)	1.2 (0.7–2.0)	1.1 (0.8–1.5)	1.5 (1.1–2.2)	1.3 (0.9–1.8)	1.2 (0.8–1.7)	0.8 (0.6–1.2)
	REC	0.8 (0.3–1.7)	1.4 (0.06–35)	3.4 (1.0–11)	4.4 (1.9–10.0) ^b	0.7 (0.4–1.5)	1.6 (0.7–4.1)	1.5 (0.7–3.2)	2.2 (0.9–4.7)	0.6 (0.3–1.5)
rs33925946	DOM	1.1 (0.8–1.5)	1.5 (0.4–5.1)	1.7 (0.9–3.1)	1.3 (0.8–2.1)	1.1 (0.8–1.4)	1.5 (1.0–2.1)	1.2 (0.9–1.7)	1.2 (0.8–1.7)	0.9 (0.6–1.3)
	REC	0.8 (0.3–1.7)	1.3 (0.05–36)	3 (0.8–11)	3.7 (1.6–8.3) ^b	0.7 (0.3–1.4)	1.6 (0.7–4.0)	1.2 (0.6–2.4)	2.8 (1.4–6.0) ^a	0.5 (0.2–1.2)
GSK3										
rs1260326	DOM	1.3 (0.9–1.7)	1.2 (0.4–3.6)	1.0 (0.6–1.9)	0.8 (0.5–1.4)	1.6 (1.2–2.2) ^{bc}	0.8 (0.6–1.1)	1.2 (0.9–1.6)	0.9 (0.6–1.3)	1.3 (0.9–1.8)
	REC	0.9 (0.5–1.5)	1.6 (0.2–10.5)	0.8 (0.2–2.7)	1.5 (0.7–3.2)	1.4 (0.9–2.4)	0.5 (0.3–0.9) ^a	1.0 (0.6–1.7)	1.7 (0.9–3.1)	1.9 (1.0–3.4)
rs780094	DOM	1.2 (0.9–1.7)	1.3 (0.4–3.9)	0.7 (0.4–1.3)	0.9 (0.6–1.5)	1.5 (1.1–2.0) ^a	0.7 (0.5–1.0)	1.1 (0.8–1.5)	1.0 (0.7–1.5)	1.0 (0.7–1.4)
	REC	1.0 (0.6–1.7)	1.6 (0.2–10.6)	1.4 (0.4–4.5)	1.7 (0.8–3.6)	1.6 (0.9–2.6)	0.5 (0.3–0.8) ^a	1.1 (0.7–1.8)	1.6 (0.9–2.8)	1.7 (0.9–3.1)
SOCS3										
rs7221341	DOM	0.7 (0.5–1.0)	0.6 (0.2–1.9)	1.0 (0.5–1.9)	0.8 (0.4–1.3)	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.6–1.2)	0.9 (0.6–1.2)	1.3 (0.8–1.9)	0.7 (0.5–1.1)
	REC	1.3 (0.5–3.7)	19.1 (0.9–422)	0.4 (0.03–4.7)	0.001 (0–/∞)	1.9 (0.7–5.2)	1.3 (0.4–3.9)	0.6 (0.3–1.6)	0.2 (0.02–1.4)	1.1 (0.4–3.6)
rs4969168	DOM	1.0 (0.8–1.5)	0.4 (0.1–1.2)	1.3 (0.7–2.4)	0.9 (0.6–1.5)	1.0 (0.7–1.3)	1.2 (0.8–1.6)	1.3 (0.9–1.7)	0.9 (0.6–1.3)	1 (0.7–1.4)
	REC	1.5 (0.6–3.7)	0.5 (0.06–4.5)	1 (0.1–7.9)	1 (0.3–3.4)	0.9 (0.4–2.0)	1.0 (0.49–2.5)	2.1 (0.9–5.0)	1.3 (0.5–3.2)	0.9 (0.3–2.6)
rs9914220	DOM	1.2 (0.8–1.7)	0.4 (0.1–1.3)	1.2 (0.6–2.4)	0.9 (0.5–1.5)	1.1 (0.8–1.5)	1.4 (0.9–2.0)	1.4 (1.0–1.9)	0.8 (0.5–1.2)	0.8 (0.5–1.3)
	REC	1.2 (0.4–3.3)	1 (0.02–43.2)	2 (0.4–11)	1.02 (0.2–4.8)	1.3 (0.5–3.5)	0.9 (0.3–2.6)	1.3 (0.5–3.5)	0.8 (0.2–2.8)	1.6 (0.5–4.8)

T2D: type 2 diabetes; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; ^aP ≤ 0.05, ^bP ≤ 0.01, ^cBeta 24.2, 95% CI [4.8–43.5], P = 0.04. Significant P values in bold after Bonferroni correction.

Conflict of interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

We would like to thank Alfredo Mendoza MSc and Raúl Mojica MSc for technical assistance. The authors are grateful to Olaf Iván Corro Labra and José Luis de Jesús García Ruíz from the “Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas”. Miguel A. Cid-Soto is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) who received fellowship 225563 from CONACYT and the data in this work are part of his doctoral dissertation.

Fundings

This study was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología grant numbers: S008-2014-1-233970 and CB-2014-01-243587, and fellowship 225563.

References

- Barrett, J.C., Fry, B., Maller, J., Daly, M.J., 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 15, 263–265.
- Below, J.E., Parra, E.J., 2016. Genome-Wide Studies of type 2 diabetes and lipid traits in hispanics. *Curr. Diab. Rep.* 16, 41.
- De Castro-Orós, I., Cenarro, A., Tejedor, M.T., Bañs-Rueda, L., Mateo-Gallego, R., Lamiquiz-Moneo, I., et al., 2014. Common genetic variants contribute to primary hypertriglyceridemia without differences between familial combined hyperlipidemia and isolated hypertriglyceridemia. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 7, 814–821.
- DeBosch, B., Treskov, I., Lupu, T.S., Weinheimer, C., Kovacs, A., Courtois, M., et al., 2006. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation* 113, 2097–2104.
- Devaney, J.M., Gordish-Dressman, H., Harmon, B.T., Bradbury, M.K., Devaney, S.A., Harris, T.B., et al., 2011. AKT1 polymorphisms are associated with risk for metabolic syndrome. *Hum. Genet.* 129, 129–139.
- Estrada, K., Aukrust, I., Bjørkhaug, I., et al., Sigma Type 2 Diabetes Consortium, 2014. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA* 311, 2305–2314.
- Fischer-Rozinsky, A., Fisher, E., Kovacs, P., Blüher, M., Möhling, M., Pfeiffer, A., et al., 2008. Lack of association between the tagging SNP A+930-G of SOCS3 and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of four independent study populations. *Plos One* 3, e3852.
- Instituto Nacional de Estadística y geografía (INEGI), 2010. México. <http://www.censo2010.org.mx>.
- Kitamoto, A., Kitamoto, T., Nakamura, T., Ogawa, Y., Yoneda, M., Hyogo, H., et al., 2014. Association of polymorphisms in GSKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocr. J.* 61, 683–689.
- Kosoy, R., Nassir, R., Tian, C., White, P.A., Butler, L.M., Silva, G., et al., 2009. Ancestry informative marker sets for determining continental origin and admixture proportions in common populations in America. *Hum. Mutat.* 30, 69–78.
- Li, P., Tiwari, H., Lin, W.Y., Allison, D., Chung, W., Leibel, R., et al., 2014. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *Int. J. Obes.* 38, 724–729.
- Márquez-Sandoval, F., Macedo-Ojeda, G., Viramontes-Hörner, D., Fernández-Ballart, J.D., Salas-Salvado, J., Vizmanos, B., 2011. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 14, 1702–1713.
- Martagán, A.J., Bello-Chavolla, O.Y., Arellano-Campos, O., Almeda-Valadés, P., et al., 2018. Mexican carriers of HNF1A p.E508K variant do not experience an enhanced response to sulfonylureas. *Diabetes Care*, dc180384. <https://doi.org/10.2337/dc18-0384>.
- Neel, J.V., 1962. Diabetes mellitus: a ‘thrifty’ genotype rendered detrimental by ‘progress?’ *Am. J. Hum. Genet.* 14, 353–362.
- Orho-Melander, M., Melander, O., Guiducci, C., Perez-Martinez, P., Corella, D., Roos, Ch., et al., 2008. Common missense variant in the glucokinase regulatory protein gene is associated with increased plasma triglyceride and C-reactive protein but lower fasting glucose concentrations. *Diabetes* 57, 3112–3121.
- Purcell, S., Cherny, S.S., Sham, P.C., 2003. Genetic Power Calculator: design of linkage and association mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 19, 149–150.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A., Bender, D., et al., 2007. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 81, 559–575.
- Rojas, R., Aguilar-Salinas, C.A., Jiménez-Corona, A., Shamah-Levy, T., Rauda, J., Avila-Burgos, L., et al., 2010. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex.* 52, S11–S18.
- Salas, R., Bibiloni, M.M., Ramos, E., Villareal, J.Z., Pons, A., Tur, J.A., et al., 2014. Metabolic syndrome prevalence among northern Mexican adult population. *Plos One* 9, e105581.
- Shen, Y., Xi, B., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., Wu, L., et al., 2013. Common genetic variants associated with lipid profiles in Chinese pediatric population. *Hum. Genet.* 132, 1275–1285.
- Symons, J.D., McMillin, S.L., Riehle, C., Tanner, J., Falkonyte, M., Hillas, E., et al., 2009. Contribution of insulin and Akt1 signaling to endothelial nitric oxide synthase in the regulation of endothelial function and blood pressure. *Circ. Res.* 104, 1085–1094.
- Talbert, M., Langefeld, C.D., Ziegler, J., Mychaleckyl, J.C., Haffner, S.M., Norris, J.M., et al., 2009. Polymorphisms near SOCS3 are associated with obesity and glucose homeostasis traits in hispanic Americans from the insulin resistance atherosclerosis family study. *Hum. Genet.* 125, 153–162.
- Weisglas-Volkov, D., Aguilar-Salinas, C.A., Sinsheimer, J.S., Riba, L., Huerta-Vazquez, A., Ordoñez-sánchez, M.L., et al., 2010. Investigation of variants identified in caucasian genome-wide association studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in Mexican dyslipidemic study samples. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 3, 31–38.
- Weisglas-Volkov, D., Aguilar-Salinas, C.A., Nikkola, E., Deere, K.A., Cruz-Bautista, L., Arellano-Campos, O., et al., 2013. Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *J. Med. Genet.* 50, 298–308.
- Williams, A.L., Jacobs, S.B., Moreno-Macías, H., et al., SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, 2014. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 506, 97–101.
- Yang, Z., Hulver, M., McMillan, R.P., Cai, L., Kershaw, E.E., Yu, L., Xue, B., Shi, H., 2012. Regulation of insulin and leptin signaling by muscle suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3). *PLoS One* 7, e47493.