



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**  
**ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**ASOCIACIÓN DE *HNF4A* (rs1800961) y *ABCA1*(rs9282541) COMO FACTORES DE  
RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN POBLACIÓN MEXICANA.**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL:**

**GRADO DE ESPECIALISTA**

**EN:**

**BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**QFB. ELAYNE DINORAH CHAN MARTÍN**



**TUTOR: DRA. MARÍA GUADALUPE ORTIZ LÓPEZ**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 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.

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Jesús Norberto Lozano Ruiz Esparza Facultad de Química-UNAM
Vocal	M.A.S.S. Miriam Susana Cruz Gómez IMSS-U.M.F. No.1
Secretario	Dra. Barbara Itzel Peña Espinoza Facultad de Química-UNAM
1er. Suplente	Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta Facultad de Química-UNAM
2do. Suplente	Dra. Paola Viridiana León Mimila Facultad de Química-UNAM

Trabajo realizado en Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Tutor:

---

Dra. María Guadalupe Ortiz López

Sustentante:

---

QFB. Elayne Dinorah Chan Martín

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi tutora, la Dra. Guadalupe Ortiz López por la orientación y las facilidades brindadas para poder realizar el proyecto de investigación.

Para la Dra. Marta Menjívar Iraheta mi agradecimiento por permitirme usar las instalaciones y equipos en su Laboratorio de Diabetes en la Facultad de Química, la orientación para el planteamiento y ejecución del proyecto de investigación.

Mi total gratitud para la Dra. Bárbara Peña por su paciencia y conocimientos compartidos.

Gracias a la MC. Rachel Escalante por sus aportaciones, sugerencias y seguimiento al proyecto de investigación.

## Contenido

1. Resumen .....	6
2. Abreviaturas.....	7
3. Índice de Figuras .....	8
4. Índice de Tablas.....	9
5. Índice de Gráficas .....	10
6. Introducción.....	11
7. Antecedentes.....	13
7.1. Definición de Riesgo Cardiometabólico.....	13
7.2 Factores asociados a riesgo cardiometabólico .....	13
7.3 Enfermedades cardiometabólicas .....	20
8.0. Genes y ambiente en los factores de riesgo cardiometabólico .....	27
8.2 Variantes genéticas de un solo nucleótido.....	28
<b>8.2.1. HNF4A</b> .....	29
<b>8.2.2. ABCA1</b> .....	31
9. Epidemiología.....	34
10. Justificación .....	35
11. Planteamiento de problema.....	36

12. Pregunta de investigación.....	37
13. Hipótesis.....	38
14. Objetivo general.....	39
15. Materiales y métodos.....	40
16. Resultados.....	52
16.1 Evaluación dietaria.....	55
16.2 Frecuencia genotípica y alélica.....	58
16.3 Estudios de asociación entre el índice cardiometabólico y las variantes genéticas. .....	59
17. Discusión.....	61
18. Conclusiones.....	65
19. Bibliografía.....	66
20. Anexos.....	77

## 1. Resumen

Los factores de riesgo cardiometabólico (FRC) son un conjunto de alteraciones bioquímicas, somatométricas y fisiológicas que predisponen a los individuos al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas (ECM). Tanto los factores ambientales como los genéticos influyen fuertemente en el desarrollo de las enfermedades cardiometabólicas. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2022 (ENSANUT 2022), la población mexicana tiene una alta comorbilidad y mortalidad tanto de FRC como de ECM. Las variantes genéticas de un solo nucleótido (SNV) se consideran factores predisponentes a ECM. En el presente estudio se evaluó la asociación entre los FRC y la variante rs1800961 del gen *HNF4A* (Gen codificante para el factor hepatocítico nuclear 4 alfa) y la rs9282541 del gen *ABCA1* (Gen transportador de casetes de unión a ATP A1), asociados con el metabolismo de la glucosa y lípidos respectivamente. Se estudiaron 101 estudiantes de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), a los cuales se les realizaron mediciones somatométricas, bioquímicas y moleculares. Los resultados mostraron que la población estudiada presenta un 33.3% de riesgo cardiometabólico determinada por el índice cardiometabólico (ICA), hipertligiceridemia (41.6%), LDL altos (81.2%) y deficiencias nutricionales. Se encontró una asociación ( $p < 0.05$ ) de la SNV del gen *ABCA1* (rs9282541) con los valores de colesterol, LDL (lipoproteína de baja densidad) y AST (aspartato aminotransferasa). Esta asociación positiva sugiere que la variante rs9282541 está implicada en el metabolismo de los lípidos y hay una probable predisposición en los portadores a padecer las ECM.

## 2. Abreviaturas

<i>ABCA1</i> . Gen transportador de casetes de unión a ATP A1 (ATP-binding cassette transporter A1).	hepatocítico nuclear 4 alfa
ADA. Asociación Americana de Diabetes	LDL. Lipoproteína de baja densidad
ADN. Ácido desoxirribonucleico	NAFLD. Enfermedad por hígado graso no alcohólico.
AG. Ácidos grasos	NCEP-ATPIII. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
CETP. Proteína de transferencia de ésteres de colesterol	OA. Obesidad abdominal
DMII. Diabetes mellitus tipo II	OMS. Organización Mundial de Salud
ECM. Enfermedades cardiometabólicas	OPS. Organización Panamericana de la Salud
ENSANUT. Encuesta Nacional de Nutrición Continua.	Qm. Quilomicrones
FRC. Factor de riesgo cardiometabólico	qPCR. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
ICA. Índice cardiometabólico	RI. Resistencia a la insulina
IDF. Federación Internacional de Diabetes	SAT. Tejido adiposo subcutáneo
IMC. Índice de masa corporal	SRAA. Sistema renina-angiotensina-aldosterona
INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía	SNV. Variante de un solo nucleótido
HDL. Lipoproteínas de alta densidad	UNAM. Universidad Nacional Autónoma de México
HEI. Índice de alimentación saludable	VAT. Tejido adiposo visceral
HTA. Hipertensión arterial	
<i>HNF4A</i> . Gen codificante para el factor	



### **3. Índice de Figuras**

Figura 1. Fisiopatología de NAFLD, modificado de Kuchay et al., 2021.

Figura 2. Modelo topológico de *ABCA1*, modificado de Chen et al., 2022.

Figura 3. Metodología de la investigación.

#### 4. Índice de Tablas

Tabla 1. Valores de cohorte para los factores de riesgo cardiometabólico.

Tabla 2. Operacionalización de variables.

Tabla 3. Características somatométricas de la población.

Tabla 4. Características bioquímicas de la población.

Tabla 5. Consumo promedio de macronutrientes de los sujetos de estudio.

Tabla 6. Frecuencias alélicas del rs1800961 y rs9282541 en la población de estudio.

Tabla 7. Comparación de frecuencias alélicas entre la población de estudio y poblaciones reportadas en gnomAD.

Tabla 8. Asociación de la variante del gen (rs9282541) *ABCA1* con parámetros bioquímicos con parámetros bioquímicos.

## **5. Índice de Gráficas**

Gráfica 1. Antecedentes heredofamiliares de la población de estudio.

Gráfica 2. Estilo de vida de la población de estudio.

Gráfica 3. Distribución de la población con respecto al IMC.

Gráfica 4. Pruebas bioquímicas fuera de valores de referencia de la población de estudio.

Gráfico 5. Gráfico de radar del índice de alimentación saludable (HEI).

## 6. Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles o ECM son producto de la combinación de factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales; denominados también FRC. Las ECM son las principales causas de mortandad y morbilidad en el mundo; y el continente americano no se encuentra fuera de este contexto (Escamilla-Núñez et al., 2023). En México, la ENSANUT 2022, reporta que, en los últimos 10 años, se ha observado un crecimiento sostenido de obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial en todos los grupos etarios de la población mexicana (Ponce & Levy, 2023). Los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo son dos de las principales causas de la obesidad en la población mundial. La obesidad es considerada una enfermedad crónico degenerativa y progresiva porque aumenta el riesgo de padecer otros problemas de salud como la dislipidemia y la hipertensión arterial; estas patologías asociadas entre sí son factores fuertemente predisponentes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DMII) y enfermedad de hígado graso no alcohólico (Ponce & Levy, 2023). El componente genético también tiene un fuerte impacto en el desarrollo de estas enfermedades, si un individuo tiene en conjunto uno o más factores de riesgo y adicionalmente el componente genético, entonces aumenta la probabilidad de que se exprese de manera temprana la enfermedad en el individuo.

Ante este panorama, la presente investigación tiene por objetivo conocerla frecuencia de los SNVs rs9282541 y rs1800961 de los genes *ABCA1* y *HNF4A*, respectivamente, asociados a factores de riesgo. Según encuestas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 77% de las muertes anuales en países de ingreso mediano bajo, como México corresponden a las ECM, por tanto, la base de esta investigación, se encuentra en la

valoración temprana de los factores de riesgo en los individuos de la población de estudio y su asociación con las variantes de los genes *ABCA1* y *HNF4A* por estar asociadas al metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos, respectivamente.

## **7. Antecedentes**

### **7.1. Definición de Riesgo Cardiometabólico**

La definición FRC engloba factores de riesgo (tradicionales y emergentes) que predicen la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares y/o ECM (Leiter et al., 2011). Los factores que contribuyen al desarrollo de las ECM son diversos y están influenciados por determinantes fisiológicos, genéticos, ambientales y conductuales (dieta, actividad física, tabaquismo y alcoholismo); estos factores potencian la aparición de enfermedades crónicas asociadas al FRC, por ejemplo: los antecedentes heredofamiliares, la obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión, la resistencia a la insulina (RI) y la DMII (Dejenie et al., 2022).

Por tanto para su diagnóstico se requiere de una evaluación de riesgo integral que incluya una revisión del historial del paciente (edad, grupo étnico, tabaquismo, nivel de actividad física y dieta), examen físico (índice de masa corporal, circunferencia de cintura y presión arterial) y pruebas bioquímicas.

### **7.2 Factores asociados a riesgo cardiometabólico**

#### **Tabaquismo**

Fumar se considera un factor proaterogénico. Este es un factor de riesgo independiente de mortalidad prematura en pacientes con DMII. La nicotina tiene un papel importante en la modulación del equilibrio energético al influir en el almacenamiento de lípidos, aumenta la lipólisis de grasa corporal subcutánea y una reducción en la síntesis de tejido adiposo (lipogénesis). Un exceso de ácidos grasos (AG) libres conduce a lipotoxicidad y contribuye a la RI (Kos, 2020).

El tabaquismo se asocia de forma independiente con DMII, la aterosclerosis/hipertensión

(HTA), dislipidemia y aumento del desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Kos, 2020).

Por lo tanto, dejar de fumar reduce el riesgo a padecer ECM.

### **Actividad física**

La OMS define a la actividad física como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiere un gasto energético. Las pautas recomendadas por esta organización para adultos indican entre 150 a 300 minutos de actividad intensidad moderada o entre 75 a 150 minutos de actividad vigorosa (Ilacqua et al., 2019).

Durante el ejercicio, el tejido adiposo hidroliza AG libres que se liberan a la circulación para ser usados en los músculos como energía. Por tanto, realizar ejercicio previene y favorece el estado metabólico del individuo (Mika et al., 2019).

### **Dieta**

Una dieta equilibrada requiere la proporción, composición, cantidad y presencia adecuadas de macronutrientes, micronutrientes y compuestos bioactivos. El consumo excesivo de nutrientes además de inducir el sobrepeso y obesidad, puede exacerbar aún más el proceso inflamatorio (Mohamed et al., 2023).

Una ingesta elevada de azúcar (glucosa, fructuosa o sacarosa) y grasas provoca un aumento de peso, por tanto, este tipo de dieta está asociada al desarrollo de obesidad, RI y dislipidemia. A su vez, estos FRC son importantes para el desarrollo de HTA y ECM (Drozd et al., 2021). Este tipo de dieta, aunada a la baja actividad física contribuye al desarrollo de obesidad debido al desequilibrio energético; es decir, las calorías ingeridas no se consumen por lo que el cuerpo almacena este exceso de energía en forma de grasa. Por lo que resulta importante modificar los hábitos alimenticios y se recomienda realizar actividad física (Alexander et al., 2022).

Con respecto al tipo de azúcares, el consumo de altas cantidades de glucosa está asociada con la hiperinsulinemia; mientras que el exceso de consumo de fructuosa está asociado con el aumento de los valores séricos de ácido úrico y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), este exceso de ácido úrico y VLDL son causas de hiperuricemia y esteatosis hepática, respectivamente. También el consumo de sal en altas cantidades tiene implicaciones en el organismo. Por ejemplo, en pacientes obesos se asocia un mayor riesgo para desarrollar presión arterial alta, la sal en altas cantidades aumenta tanto volumen del líquido extracelular como el flujo sanguíneo en el riñón, estos dos procesos causan un aumento en la reabsorción de sodio. La hiperfiltración glomerular y la activación neurohormonal del sistema nervioso simpático, conducen al desarrollo de HTA, lesión glomerular y alteraciones de la capacidad de excreción de sodio que al final remite en la pérdida gradual de la función de la nefrona (Drozd et al., 2021).

### **Obesidad abdominal**

La OMS define la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa en el organismo que puede ser perjudicial a la salud (Organización Mundial de la Salud, 2021; Organización Panamericana de la Salud, 2023). Esta se desarrolla a partir de un balance energético positivo que se produce cuando la ingesta total de energía diaria excede el gasto energético total diario (Farkas et al., 2022).

El tejido adiposo presenta dos fenotipos con funciones variables: tejido adiposo blanco y tejido adiposo marrón, que difieren molecular y funcionalmente. En los seres humanos el tejido adiposo blanco (VAT, por sus siglas en inglés) está presente entre las vísceras y en los tejidos subcutáneos (SAT, por sus siglas en inglés) (Baïoumi, 2019; Bosomworth, 2019); el VAT representa alrededor del 15% de la grasa total corporal, en tanto que el SAT representa



aproximadamente un 85% (Vatier et al., 2014).

Con respecto a la respuesta lipolítica, la acción lipolítica del SAT está controlada principalmente por la insulina, mientras que en la VAT está controlada en gran medida por las catecolaminas (Baioumi, 2019).

La grasa abdominal comprende depósitos subcutáneos e intraabdominales. Las células adiposas viscerales tienen más capacidad lipolítica en comparación con las subcutáneas e intraabdominales, esta capacidad lipolítica contribuye a la producción elevada de AG y mediadores inflamatorios (citocinas) que se transportan hacia la vena porta. Este mayor flujo de mediadores gluconeogénicos acelera los procesos de gluconeogénesis, aumenta la formación de compuestos aterogénicos, disminuye los niveles de insulina, disminuye la unión de la insulina a los hepatocitos, disminuye la oxidación de los AG y aumenta la acumulación de grasa en el hígado (Baioumi, 2019; Vatier et al., 2014). Esta obesidad abdominal (OA), también denominada visceral o central, se caracteriza por un aumento del tejido adiposo que rodea los órganos intraabdominales. Los individuos con OA tienen una distribución y función anormales del tejido adiposo, estos depósitos de grasa que funcionan anormalmente pueden estar directamente relacionadas con ECM generando eventos ateroscleróticos, dismetabólicos e inflamación que conducen al deterioro de la salud (Bosomworth, 2019). Se ha demostrado que el riesgo cardiometabólico se correlaciona con el grado de grasa visceral mientras que la grasa subcutánea es en realidad una fuente de adipocinas protectoras (Krakauer & Krakauer, 2019).

La producción de citocinas proinflamatorias y generadoras de RI como la IL-6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y el factor activador de plasminógeno 1 es superior en el VAT que el en SAT, mientras que en el SAT se producen leptina y adiponectina. La producción de leptina aumenta conforme lo hace el tamaño del adipocito, este es un mecanismo de autorregulación, debido a

que el aumento de leptina reduce la ingesta, aumenta la actividad simpática y favorece la oxidación de AG en los músculos (Fahed et al., 2022).

La OA ha sido asociada al desarrollo de DMII, dislipidemia y RI. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), la OA se define como un perímetro abdominal superior a 88cm en mujeres y a 94cm en hombres. La OA se considera un factor de riesgo independiente, en algunos estudios se reporta que cuando la cintura abdominal aumenta más de los valores de referencia aumenta hasta en un 350% la posibilidad de padecer DMII en niños menores 5 años (De Pablos Velasco & Martínez Martín, 2007).

Por otra parte SAT está asociado a receptores androgénicos y glucocorticoides; por lo que su aumento está asociado en mujeres que cursan por la menopausia debido a que el estrógeno es un regulador de la adiposidad. Después del inicio de la transición menopáusica, la reducción de estrógenos conduce a OA (Kodoth et al., 2022).

Los pacientes con OA tienen niveles de hipertigliceridemia, bajas HDL, LDL normales y aumentos de LDL pequeñas y densas por lo tanto se le considera como un importante FRC para el desarrollo de ECM (De Pablos Velasco & Martínez Martín, 2007).

### **Resistencia a la insulina**

La insulina, es una hormona peptídica secretada por las células  $\beta$  del islote pancreático, es una hormona anabólica implicada en la regulación de los carbohidratos, grasas y las proteínas. En general, la función de la insulina es estimular la captación de glucosa en los músculos y el hígado al tiempo que inhibe la lipólisis y la gluconeogénesis (Jha et al., 2023).

Cuando se desarrolla RI, se altera la inhibición de la lipólisis mediada por la insulina, el aumento de los AG a su vez favorece aún más el desarrollo de RI al provocar alteraciones en la cascada de señalización de la insulina en diferentes órganos. En los músculos, los AG activan la

actividad de fosfatidil inositol 3 cinasa asociada al sustrato del receptor de insulina , lo que lleva a una disminución de la translocación de transportador de glucosa tipo 4 a la superficie, por lo tanto, a una reducción de la absorción de glucosa. Como resultado, hay un estado hiperinsulinémico para mantener los niveles normales de glucosa. Finalmente, después del estado hiperinsulinémico bajan los niveles de insulina generando un RI, que se exagera aún más por el efecto lipotóxico de los AG libres sobre las  $\beta$  células pancreáticas (Fahed et al., 2022).

Además, las altas concentraciones de AG libres aumentan la síntesis de ésteres de colesterol y TG y posteriormente la producción de VLDL ricas en TG. Estos a su vez, activan la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que promueve la transferencia de TG de VLDL a HDL, aumentando la eliminación de HDL y disminuyendo sus concentraciones. Las LDL ricas en TG, formadas después del intercambio por éster de colesterol LDL, se hidrolizan por la lipasa hepática, lo que da lugar a partículas pequeñas y densas de LDL sin colesterol. Estas alteraciones constituyen el sello distintivo de la dislipidemia aterogénica causada por la RI (Fahed et al., 2022).

### **Otros factores de riesgo**

La exposición crónica a factores estresantes ambientales como la contaminación del aire, privación de sueño cualitativa o cuantitativa y el estrés psicosocial, como la soledad o la depresión se reconocen como FRC. Estos factores están estrechamente relacionados con la activación simpatoadrenérgica, la regulación positiva crónica del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal y la inflamación crónica cerebral y sistémica de bajo grado con efectos posteriores sobre la señalización endocrina y la salud vascular (Lechner et al., 2020).

La alteración crónica del ritmo circadiano del sueño es un factor de riesgo para la obesidad. Los

períodos cortos de sueño incrementan la ingesta alimentaria en los individuos. También la apnea obstructiva del sueño provoca una desaturación recurrente de la oxihemoglobina, fragmentación del sueño e hipercapnia. De manera similar, se descubrió que la apnea obstructiva del sueño disminuye el nivel de HDL, aumenta la glucosa, peso corporal y el riesgo cardiovascular. Tanto la apnea obstructiva del sueño como los demás FRC (obesidad, HTA, dislipidemia) están asociados al desarrollo de ECM (Christian Flemming et al., 2020; Mohamed et al., 2023).

El estrés psicosocial también se considera un factor de riesgo cardiometabólico. El estrés perturba el equilibrio fisiológico humano. Durante el estrés hay una hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, este eje se encarga del control de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la digestión, liberación de hormonas y la respiración. La activación del sistema nervioso simpático, bajo el estrés, estimula a la hormona adrenocorticotrópica que a su vez estimula la liberación del cortisol, genera un entorno proinflamatorio y proaterogénico. El cortisol provoca RI y a su vez la acumulación de grasa visceral, aumento del catabolismo proteico/muscular periférico y RI (Kumar et al., 2022; Lechner et al., 2020).

El microbioma también es considerado un factor de riesgo. Dentro de sus funciones principales esta la degradación de polisacáridos, la producción de ácidos grasos de cadena corta, el enriquecimiento de polisacáridos específicos y la producción de vitaminas y aminoácidos esenciales (B. N. Liu et al., 2021).

En personas con ECM como la DMII, obesidad y enfermedades cardiovasculares se ha descrito una disbiosis, es decir reducción de la diversidad y cantidad de las especies bacterianas. Los individuos que presentan ECM tienen una reducción significativa de las bacterias que sintetizan ácidos grasos de cadena corta, estas bacterias tienen un efecto antiinflamatorio en el organismo, en consecuencia las personas con ECM se encuentran en un estado de inflamación crónica

debido a que los metabolitos generados por la disbiosis cruzan la barrera intestinal , afectando al hígado y el tejido adiposo (Lechner et al., 2020).

Se ha demostrado que el lipopolisacárido bacteriano de algunas especies bacterianas gram negativas del microbioma se expresa a niveles elevados en individuos con obesidad. El lipopolisacárido se absorbe por los enterocitos y transportado por los quilomicrones (Qm) y el sistema linfático al hígado y el tejido adiposo. En consecuencia, el lipopolisacárido bacteriano promueve la adiposidad y la RI. (B. N. Liu et al., 2021)

El microbioma también está relacionado con la aterogénesis. Algunos productos del microbioma, por ejemplo la trietilamina proveniente de las carnes rojas , se oxida en el hígado, produciendo N-óxido de trietilamina que es un producto altamente aterogénico, a este óxido se le atribuye la capacidad de alterar el metabolismo de colesterol y la homeostasis de los lípidos (Lechner et al., 2020).

### **7.3 Enfermedades cardiometabólicas**

#### **Dislipidemia**

El término dislipidemia se refiere a los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas con las siguientes anomalías: colesterol total alto, LDL (lipoproteínas de baja densidad) alto, triglicéridos (TG) altos y HDLcolesterol (AlMuhaidib et al., 2022). Las dislipidemias se clasifican en primarias cuando el origen del trastorno en el metabolismo de las lipoproteínas son causas genéticas. En tanto que las secundarias están asociadas a la interacción entre factores comportamentales, hábitos dietarios y los factores genéticos (Mosca et al., 2022).

En el sistema circulatorio transitan cuatro tipos principales de lípidos: colesterol, ésteres de colesterol, TG y fosfolípidos. Los lípidos son transportados hacia los órganos por las

lipoproteínas. Las lipoproteínas están constituidas por un núcleo con alta cantidad de TG y ésteres de colesterol; y por una envoltura con colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas. Entre los tipos de lipoproteínas están: Qm, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), HDL y LDL. En los años 50, Donald S. Fredrickson clasificó a las dislipidemias en cinco tipos fenotípicos, según su densidad, determinada mediante un proceso de ultracentrifugado (Ascaso, 2010; Ibarretxe & Masana, 2021). El fenotipo I es una hipertrigliceridemia exógena por Qm plasmáticos. El fenotipo tipo IIa se caracteriza por un aumento de LDL, mientras que IIb se basa en el aumento de VLDL y LDL, con TG exógenos elevados. En el fenotipo III, las lipoproteínas aumentadas son los Qm remanentes, VLDL remanente, VLDL ricas en colesterol e IDL. El fenotipo IV se caracteriza por un aumento de VLDL de origen endógeno, tanto que el fenotipo V es de tipo mixto, con aumento de Qm y VLDL. La presencia de dislipidemia sola o combinada con otros FRC como la edad, sexo, tabaquismo, HTA, inactividad física, genética, DMII, y la obesidad aumentan la morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares (Ibarretxe & Masana, 2021; Real & Ascaso, 2021).

### **Diabetes mellitus**

La diabetes es una alteración metabólica caracterizada por niveles crónicamente elevados de glucosa en sangre que se acompaña en mayor o menor medida de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Está clasificada en las siguientes categorías: diabetes tipo 1, DMII, diabetes gestacional y tipos específicos de diabetes debidos a otras causas (por ejemplo; enfermedades del páncreas exocrino, inducidas por fármacos o de origen monogénico). El 95% de los casos de diabetes se atribuyen a la DMII (Deutsch et al., 2022; Elsayed et al., 2023).

La DMII se caracteriza por dos anomalías principales relacionadas con la insulina: RI y

disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas. La RI es el resultado de la alteración de diversas vías celulares, que conduce a una disminución de la respuesta o sensibilidad de las células a la insulina, en particular en células del hígado, tejido adiposo y el músculo. En primera instancia, la disminución de la sensibilidad a la insulina desencadena la hiperfunción de las células  $\beta$  para lograr el aumento compensatorio de la secreción de la insulina con el fin de mantener la normoglucemia. De este modo, la hiperinsulinemia evita la hiperglucemia. No obstante, de manera gradual, el aumento de la secreción de la insulina por las células  $\beta$  no es capaz de compensar suficientemente la disminución de la sensibilidad a la insulina. A su vez, la función de las células  $\beta$  empieza a disminuir hasta su total disfunción provocando una deficiencia de insulina, y finalmente se desarrolla la hiperglucemia (Banday et al., 2020).

La patogénesis de la DMII es compleja e implica muchos factores conocidos y desconocidos por lo que se sugiere que se debe a una combinación de predisposiciones genéticas (poli o monogénicas) y factores ambientales. Entre los genes causantes de la DMII, se encuentran el gen *TCF7L2* (gen 3 del factor de transcripción 7), *HNF4A* (gen del factor hepatonuclear 4<) y *PPAR $\gamma$*  (receptor activado por el peroxisoma gamma) (Banday et al., 2020).

El diagnóstico de la DMII según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) se realiza mediante un valor de glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$ mg/dl, el valor de glucosa  $\geq 200$  mg/dl a las dos horas después de una prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT) de 75gr, un valor de hemoglobina glicada  $\geq 6.5\%$  o una glucosa plasmática aleatoria  $\geq 200$  mg/dl con síntomas clásicos de hiperglucemia (American Diabetes Association, 2020).

La DMII se asocia con complicaciones como accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas y coma. De igual forma, la hiperglucemia crónica a largo plazo conduce a disfunción y falla orgánica; por ejemplo, en los ojos (retinopatía con progresión a ceguera), riñones (nefropatías o insuficiencia renal), nervios (neuropatía autonómica y/o periférica), corazón (hipertensión u enfermedad coronaria) y vasos sanguíneos (Banday et al., 2020).

### **Hipertensión**

La hipertensión arterial sistémica se caracteriza por una presión arterial alta en las arterias sistémicas. La presión arterial se expresa comúnmente como la relación entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. La presión arterial está determinada por varios parámetros del sistema cardiovascular, como el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco y tono arterial. El mantenimiento de los niveles fisiológicos de presión arterial implica una interacción compleja de varios elementos del sistema como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), las funciones de los péptidos natriuréticos y el endotelio, el sistema nervioso simpático y el sistema inmunológico. La desregulación del funcionamiento de los factores implicados en el control de la presión arterial conduce directa o indirectamente a aumentos en la presión arterial (Hengel et al., 2022).

Por ejemplo, en la obesidad los adipocitos viscerales secretan gran cantidad de sustancias como el angiotensinógeno, lo que conduce a la activación del SRAA (Lin et al., 2022). Los niveles plasmáticos de angiotensinógeno II aumentan en la obesidad y en la RI. La RI activa el sistema parasimpático, regula positivamente los receptores de angiotensina II, reduce la síntesis de óxido nítrico, lo que provoca el incremento de la frecuencia cardíaca y presión sanguínea. En pacientes con obesidad, se produce un aumento de reabsorción tubular renal



con la consiguiente retención de sodio, lo que contribuye a la HTA (Katsimardou et al., 2019; Lee et al., 2022)

### **Enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas**

La aterosclerosis es el proceso patológico en el cual se acumula material graso y/o fibroso (ateroma o placa aterosclerótica) en la íntima de las arterias coronarias, cerebrales, íliaca, femoral y la aorta. A lo largo del tiempo, la placa aterosclerótica puede volverse más fibrosa y acumular mineral de calcio, lo que eventualmente puede conducir a complicaciones como un infarto al miocardio o accidentes cerebrovasculares (Libby et al., 2019).

La aterosclerosis se inicia con la disfunción endotelial acompañada de la acumulación, a lo largo de la vida, de lípidos (principalmente LDL) y restos de lipoproteínas ricas en TG en la región íntima del vaso, dando como resultado la activación de monocitos que se unen a moléculas de adhesión, ingresan a la íntima y se diferencian en macrófagos (Björkegren & Lüscher, 2022).

La disfunción endotelial se explica mediante la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico, el cual promueve la relajación de las fibras del músculo liso de la pared arterial (vasodilatación), reducción de la agregación plaquetaria, oxidación e inflamación de los tejidos, activación de factores trombogénicos, crecimiento y proliferación celular, entre otras funciones. Razones por las que se le considera una molécula ateroprotectora. Al producirse la reducción del óxido nítrico se produce un aumento del estrés oxidativo. El estrés oxidativo promueve la síntesis de citocinas proaterogénicas (factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , IL6 e IL5), moléculas de adhesión y quimiocinas (Jebari-Benslaiman et al., 2022).

La acumulación de LDL en plasma favorece la infiltración transendotelial de LDL hacia la

íntima, donde se oxidan por los radicales libres. Las células endoteliales, por su parte, inducen el reclutamiento selectivo de los monocitos mediante quimiocinas. Después los monocitos se unen a moléculas de adhesión endotelial, ingresan a la íntima y se diferencian en macrófagos. Los macrófagos fagocitan las lipoproteínas dando lugar a células espumosas llenas de ésteres de colesterol. Con frecuencia los macrófagos sufren apoptosis o necrosis para dar lugar un núcleo necrótico en crecimiento que consiste en ésteres de colesterol, cristales de colesterol, células de músculo liso y restos de células necróticas en el espacio de la íntima debajo de la monocapa de las células endoteliales que recubren la pared interior del vaso. Estas células apoptóticas y necróticas liberan factor de necrosis tisular que junto con las LDL oxidadas, aumentan la liberación de la matriz extracelular y las células del musculo liso vascular; todos estos procesos en conjunto inician el proceso de calcificación de la placa con la acumulación de ortofosfato de calcio, que se convierte en fosfato de calcio amorfo y finalmente en estructuras cristalinas (Jebari-Benslaiman et al., 2022; Tahir & Gerszten, 2023)

El crecimiento de las placas generalmente se desarrolla en áreas ramificadas de las arterias. Las placas ocluyen el flujo sanguíneo en la luz en más de un 50% de la pared vascular de los vasos causando cardiopatía isquémica (insuficiencia cardíaca o angina de pecho). También, las placas pueden volverse inestables y romperse, especialmente si son de composición grasa e inflamatoria. La respuesta ante este suceso resulta en la formación de un trombo, produciendo un coágulo local (émbolo) que puede obstruir completamente el flujo sanguíneo provocando un infarto al miocardio; por otra parte, si este coágulo se desprende, se transporta vía circulación sanguínea y llega hasta el cerebro, causando un derrame cerebral (Björkegren & Lusis, 2022).

## **Enfermedad de hígado graso no alcohólico**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) define como la presencia de cambios vesiculares grasos en más del 5% de los hepatocitos en ausencia de un consumo de alcohol menor a 30mg/día, factores infecciosos o autoinmunes o exposición de fármacos (Amorim et al., 2023). Sin embargo, en la actualidad, se pretende designar a esta enfermedad como enfermedad del hígado graso asociado a ECM, atribuyen a la manifestación hepática la disfunción metabólica (Younossi et al., 2019). El espectro de gravedad de esta enfermedad va desde una simple esteatosis, esteatosis no alcohólica, hasta sus complicaciones como son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular, como se esquematiza en la figura 1 (Huh et al., 2022; Ko et al., 2023). NAFLD es una enfermedad compleja y multifactorial, por tanto, su mecanismo de fisiopatología aún no ha sido totalmente dilucidado. Una de las teorías más aceptadas para poder entender este proceso es la Teoría de Doble Impacto. Esta teoría, propone que el primer impacto es la acumulación de AG libres unidos a albúmina en el hígado que podría generar una RI y, en un segundo impacto, la acumulación de AG que tiene efectos perjudiciales en el metabolismo de la célula generando estrés oxidativo celular del retículo endoplásmico, se pierde capacidad de mantener el mecanismo de respuesta a proteínas mal plegadas (UPR) del RE y como consecuencia un aumento de producción de citocinas inflamatorias. La respuesta inflamatoria aunada a la RI causa la esteatohepatitis (Santos-Laso et al., 2022). En la actualidad se plantea una teoría de múltiples impactos, donde se plantea que esta enfermedad se genera por la interacción de varios factores como estrés oxidativo celular, estrés de retículo endoplásmico y lipotoxicidad (Guo et al., 2022; Pouwels et al., 2022; Santos-Laso et al., 2022). En general, si existe disfunción en la entrada, síntesis, oxidación

y excreción de metabolismo de los AG se genera esteatosis hepática (Santos-Laso et al., 2022).

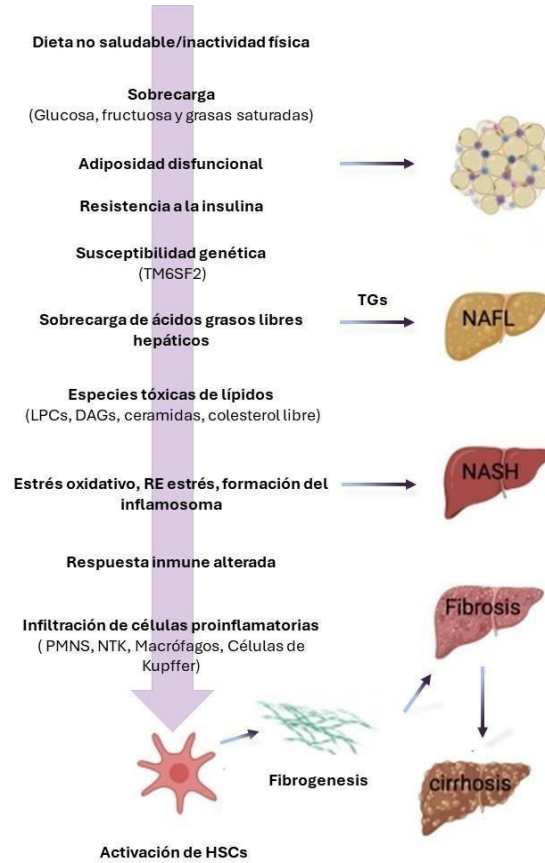


Figura 1. Fisiopatología de NAFLD, modificado de Kuchay et al., 2021

### 8.0. Genes y ambiente en los factores de riesgo cardiometabólico

Los seres humanos tienen un factor interno (genético) que determina sus características. Estas características internas están determinadas por la transmisión de material genético de padres a hijos. La epidemiología genética se encarga de estudiar la acción conjunta de los genes y el medio ambiente como causantes de enfermedades en poblaciones humanas y sus patrones de herencia en las familias. El impacto genético sobre las enfermedades y los fenotipos tiene una amplia gama de variaciones, sin embargo, estos determinantes genéticos

resultan no ser suficientes para causar enfermedades y los componentes ambientales se consideran esenciales (Ghosh et al., 2023). Las interacciones gen ambiente se producen cuando un alelo se asocia con un fenotipo determinado. La interacción genoma ambiente incrementa el riesgo de padecer la enfermedad si se compara con el riesgo atribuible por el factor genético y el ambiente. Por lo tanto, las interacciones entre genes y el entorno es importante para la prevención y tratamiento, con el objetivo de disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad en individuos predispuestos genéticamente (Witkowski & Lewin, 2004).

## **8.2 Variantes genéticas de un solo nucleótido.**

En los últimos años, el estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) se ha utilizado para identificar los importantes SNV. En los SNV existe un cambio de una base nitrogenada (adenina, guanina, timina o citosina) por otra, el cual se traduce en un cambio de nucleótido. Para ser definido como SNV se requiere su presencia en al menos en un 1% de la población. Se estima que una persona tiene alrededor de 4 millones de SNV, con frecuencia en al menos de 1 por cada 1000 pares de bases en todo el genoma. Estos pueden estar presentes en regiones codificantes (exones), no codificantes (intrones) o intergénicas. Esos SNV se han considerado como biomarcadores de gran utilidad para el diagnóstico de enfermedades debido a su frecuencia, la sencillez de análisis y bajo costo de proceso (Witkowski & Lewin, 2004).

La presencia o ausencia de los SNV en el individuo aumenta el riesgo de expresión de las enfermedades para la cual están asociados (Gosadi, 2016). La literatura menciona que se han llevado a cabo diversos estudios de asociación de diversas SNV relacionadas con el riesgo cardiometabólico alrededor del mundo.

### 8.2.1. *HNF4A*

Los factores nucleares de los hepatocitos constituyen un grupo de factores de transcripción que controlan la expresión génica y el desarrollo de diversos tejidos. El gen *HNF4A*, es un factor hepatocítico nuclear, se encuentra en el cromosoma 20q12-q13.1, con 74kb, tiene 13 exones y es miembro de la superfamilia de receptores nucleares dependientes de ligandos (NR2A1) (Radi et al., 2023). Está involucrado en la regulación transcripcional de genes diana en las células hepáticas e islotes pancreáticos en el humano. Tiene dos promotores (P1 y P2) que conducen a la expresión de 9 isoformas que se generan por splicing alternativo, las cuales difieren en los dominios A/B y F. El P1 se localiza principalmente en las células hepáticas y el P2 tiene sus sitios de unión en el páncreas (Radi et al., 2023; Zhu et al., 2003).

La proteína codificada por el gen *HNF4A* genera un factor de transcripción nuclear, integrada por 12 hélices alfa y 4 cadenas  $\beta$  plegadas que conforman 6 dominios. Los dominios funcionales del extremo N-terminal consisten en un dominio con la función de activación (AF-1), un dominio con dos dedos de zinc C-4 responsables de unión al ADN (Dominio C) y un dominio de unión al ligando (LBD) en el extremo C-terminal de la proteína. El dominio de unión a ligando (LBD) de aproximadamente 200 aminoácidos define a los receptores nucleares por su característica bolsa hidrófoba que une ligandos y facilita la transactivación de genes. La unión de ligando induce cambios conformacionales a LBD que le permite interactuar con un motivo LXXLL característico de los coactivadores transcripcionales con un motivo LXXXIXXX(I/L) en los correpresores transcripcionales (Radi et al., 2023; Zhu et al., 2003).

*HNF4A* se expresa abundantemente en hígado, páncreas, riñón, estómago, intestino delgado

y colon. En el hígado regula la gluconeogénesis y el metabolismo de lípidos. Está implicado en el metabolismo, homeostasis y transporte y metabolismo de los lípidos.

*HNF4A*. En el hígado regula la expresión de más de 100 genes que codifican para el transporte de lípidos y retinol (Apo AI, Apo AII, Apo AIV, Apo CII, Apo CII, CRBP2, Fabp1, MTP), enzimas metabolizantes de xenobióticos (por ejemplo, CYP2A4), metabolismo de aminoácidos, metabolismo de esteroides y lípidos, transportadores de glucosa (GLUT2), proteínas de suero, entre otros (Zhu et al., 2003).

Las actividades reguladoras transcripcionales de *HNF4A* están controladas por una serie de modificaciones postraduccionales que incluyen fosforilación, acetilación, ubiquitinación y sumoilación por enzimas como la proteína arginina metiltransferasa, tirosina quinasa no receptora, proteína cinasa o proteína cinasa A. Estas diferentes enzimas actúan sobre *HNF4A* para modificar su estabilidad, la localización y su unión al ADN (Beinsteiner et al., 2023).

El mecanismo mediante por el cual actúa no ha sido bien dilucidado. La transcripción de genes generalmente requiere múltiples eventos: generación de cromatina activa y accesible en uno o más potenciadores, el bucle de potenciadores a los sitios de inicio de la transcripción (promotores) y el reclutamiento y activación de la holoenzima de la ARN polimerasa en los promotores para generar ARN mensajero. Los análisis de remodelación de la cromatina indican que, para el correcto funcionamiento de la célula, el *HNF4A* recluta aciltransferasas de histonas hacia el promotor del gen blanco y descompacta la estructura cromatínica o *HNF4A* puede unirse a elementos coactivadores en ausencia de un ligando exógeno, activando una serie de vías de señalización para el correcto funcionamiento de la célula (Beinsteiner et al., 2023).

El SNV rs1800961 C>T (T130I) codifica una treonina por una isoleucina, afecta a un residuo de la región de unión al ADN (región de la caja). La región A-box es importante para la homodimerización y la unión al ADN de alta afinidad. La mutación T130I, se asocia con el desarrollo de DMII mediante una mutación de pérdida de función de los hepatocitos. Aún no está totalmente dilucidada porque esta SNV afecta la actividad de transactivación en las células hepáticas. Se plantea que, la treonina en el codón 130 podría fosforilar a la proteína cinasa B en los hepatocitos y esta fosforilación podría afectar la unión al ADN de *HNF4A* (Zhu et al., 2003). Esta SNV también está vinculada a niveles séricos bajos de HDL y TG, y al desarrollo de DMII en diversas poblaciones. Particularmente, en México, la frecuencia de T130I es más alta en todo el mundo para adultos diabéticos y se ha reportado una asociación de esta variante con disfunción lipídica en poblaciones indígenas (García-Rodríguez et al., 2020).

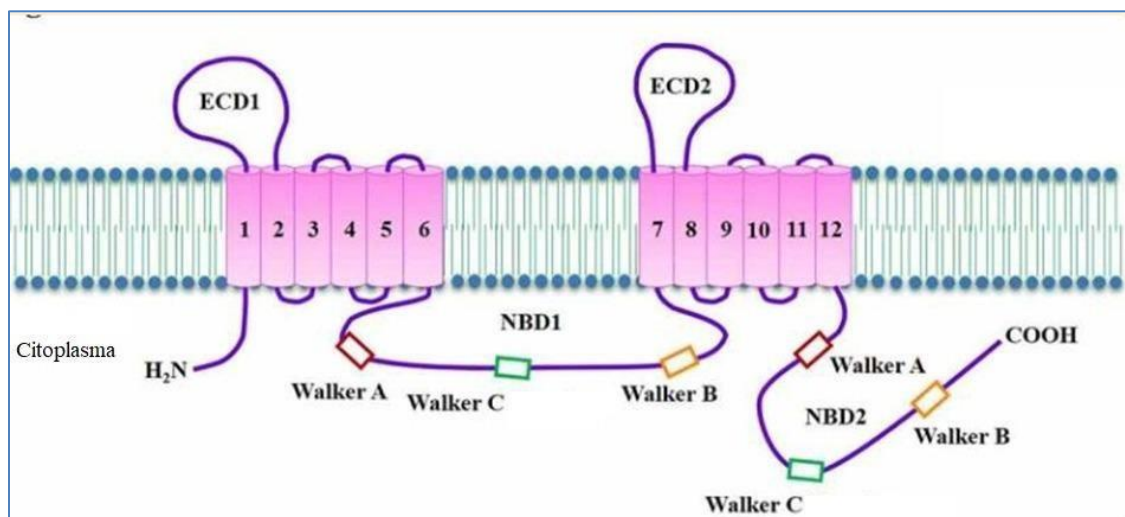
### **8.2.2. ABCA1**

El gen *ABCA1* codifica para el transportador de casetes de unión a ATP1, una proteína asociada a la familia de casetes de unión a ATP; está localizado en el cromosoma 9q31.1 y contiene aproximadamente 50 exones y 49 intrones (León-Reyes et al., 2023). La proteína integral de membrana *ABCA1*, como se observa en la figura 2, tiene dos dominios transmembrana (TMD 1 y 2) unidos covalentemente, cada uno de los cuales tiene  $\alpha$ -hélices transmembrana (TM). También tiene dos dominios extracelulares (ECD), ECD1 está localizado entre TM1 y TM2 y ECD2 reside entre TM7 y TM8. Están conectados por dos enlaces disulfuro intramoleculares y sirven como sitios de unión para la apoA1. Hay dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) en su región intracelular, cada NBD tiene dos



motivos peptídicos conservados conocidos como Walker A (también denominado P-Loop, forma una horquilla rica en glicina, seguida de una alfa hélice; esta estructura permite la unión de la unión a ATP) y B (que contiene un residuo carboxilato, el cual coordina y estabiliza el  $Mg^{+2}$ , el cual es un factor asociado con la hidrólisis posterior de ATP) y una firma Walker C, exclusiva de las proteínas ABC. La hidrólisis de ATP en estos sitios altera la conformación de ECD que es esencial para la unión con apoAI. Los segmentos intracelulares TM1, 2 y 5 son responsables de unirse a las cabezas polares de fosfolípidos. TMD1 y 2, son responsables de mover los lípidos desde el espacio intracelular al extracelular. ECD1 y 2 conforman un conducto de almacenamiento temporal de los lípidos hasta su entrega (Chen et al., 2022).

Figura 2. Modelo topológico de *ABCA1*, modificado de Chen et al., 2022.



La salida de colesterol es el primer paso y el que limita la velocidad del transporte inverso

de colesterol (RCT), un proceso mediante el cual el colesterol periférico es transferido por HDL al hígado para su excreción en la bilis y, finalmente en las heces. Se han identificado cuatro mecanismos por los cuales sale el colesterol libre y fosfolípidos desde el espacio intracelular hacia el espacio extracelular de las células para unirse finalmente a la apolipoproteína AI (apoA-I) y generar partículas nacientes de HDL (León-Reyes et al., 2023). Dos procesos pasivos, uno implica la difusión simple y el otro es mediada por el receptor carroñero clase B tipo I (SR-BI). Los otros dos son procesos activos, mediados por la proteína transportadora *ABCA1* y el transportador de casete de unión a ATPG1 (*ABCG1*). La proteína transportadora *ABCA1* media el transporte inicial de colesterol libre moléculas de fosfolípidos a apoAI para la biogénesis de HDL, mientras que *ABCG1* facilita el posterior eflujo continuo de colesterol libre (FC) a estas partículas de HDL nacientes para su maduración. *ABCA1* y *ABCG1* son responsables del 50 y el 20% de la salida de colesterol de la célula, respectivamente (Chen et al., 2022). El transportador *ABCA1*, es una proteína de membrana altamente expresada en el hígado, intestino y cerebro en donde está relacionada con la generación de moléculas de HDL; mientras que en los macrófagos se encarga del transporte reverso del colesterol (Chen et al., 2022).

El HDL es el vehículo principal para el transporte de colesterol desde células periféricas al hígado para su excreción y catabolismo mediante el transporte inverso de colesterol (RTC). HDL confiere protección al sistema cardiovascular, incluidas enzimas antioxidantes, vasodilatadores, efectos antitrombóticos, inmunomoduladores, antiinflamatorios y ateroscleróticos (León-Reyes et al., 2023).

El SNV rs9282541, también denominado SNV R230C, (alelos G/A) dentro del gen *ABCA1* es exclusivo de los nativos americanos (aproximadamente en un 4%). Esta SNV está

asociada con una disminución de aproximadamente el 30% de la actividad de este transportador, por lo tanto, está asociada a una disminución en los niveles de HDL, obesidad, enfermedades cardiovasculares y DMII (León-Reyes et al., 2023).

## **9. Epidemiología**

Las ECM son las principales causas de muerte y mortalidad en el continente americano, en el año 2019 un 81% de las muertes fueron por estas enfermedades. El panorama en México no es diferente, coincide con las cifras de morbilidad y mortandad a nivel internacional con respecto a estas enfermedades (Escamilla-Núñez et al., 2023).

La ENSANUT Continua 2022 reportó que el 74 % de las personas mayores de 20 años presentan sobrepeso y obesidad, siendo más frecuente en las mujeres (35%) con respecto a los hombres (41%). Con respecto a la obesidad central fue de 81% (87% en mujeres y 73% en hombres de la población encuestada). La prevalencia de DMII fue de 18.4 % en la población mayor de 20 años y un 47% de los mexicanos adultos tiene HTA (hipertensión arterial) (Ponce & Levy, 2023). Con respecto a la dislipidemia en México, se reportó un 24.7% de colesterol alto, 47.2 % de triglicéridos altos y un 30.8% de HDL bajos y un 20.2% de LDL altos (Reveles et al., 2021).

## 10. Justificación

Las ECM ocupan el primer lugar de morbilidad en México, a nivel mundial México ocupa el primer lugar en obesidad infantil y el segundo lugar en obesidad en adultos, así como el segundo lugar en casos de DMII. La OMS, en su modelo de atención primaria de salud, plantea garantizar el mayor posible nivel de salud y bienestar de los individuos a través del diagnóstico temprano, promoción y prevención de las enfermedades entre la población desde estados tempranos de la enfermedad, con el fin de poder orientar hacia un mejor estilo de vida y enfatizar en una dieta saludable; de no ser así, en los próximos diez años la población mexicana se enfrentará ante una gran pandemia de diversas enfermedades cardiometabólicas. Las causas de estas enfermedades son diversas, sin embargo, tienen en común dos componentes importantes: el componente genético y los factores ambientales. De igual manera, resulta conveniente realizar la evaluación temprana de los FRC y de los SNV para establecer medidas preventivas de salud antes de que se establezcan las ECM, razón por la cual se eligen adultos sanos de la población mexicana.

Dado que las ECM son de origen poligénico se seleccionaron dos de las SNV, que conforman parte del componente diabetogénico en la población mexicana y han sido asociadas a la DM y la dislipidemia en poblaciones indígenas de México. Siendo estas dos de las principales ECM en México. Por tanto, en el presente estudio se analizaron las SNV rs1800961 del gen *HNF4A* y la rs9282541 del gen *ABCA1* en jóvenes. De esta manera, la contribución de la información recabada en esta investigación se dirige a la prevención de estas patologías con altas tasas de mortandad y morbilidad en México.

## **11. Planteamiento de problema**

La OMS reporta a nivel mundial una alta prevalencia de FRC y ECM. Como se ha revisado con anterioridad, la población mexicana se encuentra ante un panorama devastador con respecto a las enfermedades metabólicas por lo tanto resulta de gran importancia dar puntual seguimiento a los factores de riesgo para las enfermedades cardiometabólicas.

Conocer el panorama de cada uno de estos FRC en asociación con las SNV estudiadas nos permiten conocer el estado de salud de los individuos y poder establecer medidas de prevención y atención temprana de las ECM.

## **12. Pregunta de investigación.**

¿Existe asociación entre las variantes genéticas rs1800961 del gen *HNF4A* y la rs9282541 del gen *ABCA1* y los factores de riesgo cardiometabólico de la población de estudio?

### **13. Hipótesis**

La variante genética del gen *HNF4A* (rs1800961) y la rs9282541 del gen *ABCA1* tienen una fuerte asociación con los factores de riesgo cardiometabólico de la población de estudio.

#### **14. Objetivo general**

Determinar la frecuencia y la asociación de las variantes genéticas del gen *HNF4A* (rs1800961) y la rs9282541 del gen *ABCA1* con los factores de riesgo cardiometabólico de la población de estudio.

##### **Objetivos específicos**

1. Determinar los indicadores somatométricos, bioquímicos y dietarios considerados como factores de riesgo cardiometabólico.
2. Genotipificar la variante del gen *HNF4A* (rs1800961) y la rs9282541 del gen *ABCA1* a partir de muestras de sangre total de la población de estudio
3. Determinar la frecuencia de la variante genética del gen *HNF4A* rs1800961 y la rs9282541 del gen *ABCA1* en la población de estudio.
4. Determinar la asociación entre las variantes genéticas y los factores de riesgo de la población de estudio.
5. Establecer la asociación de las variantes genéticas del *HNF4A* (rs1800961) y la rs9282541 del gen *ABCA1* con el índice cardiometabólico de la población de estudio.



## 15. Materiales y métodos.

### Diseño de estudio

Estudio piloto, observacional, experimental de casos y controles. La metodología de estudio se dividió en tres etapas: la etapa descriptiva, exploratoria y la etapa experimental (ver figura 3). En la etapa experimental se realizó la recolecta de la información y la toma de muestras sanguíneas; en tanto que en la experimental se llevó a cabo el análisis molecular.

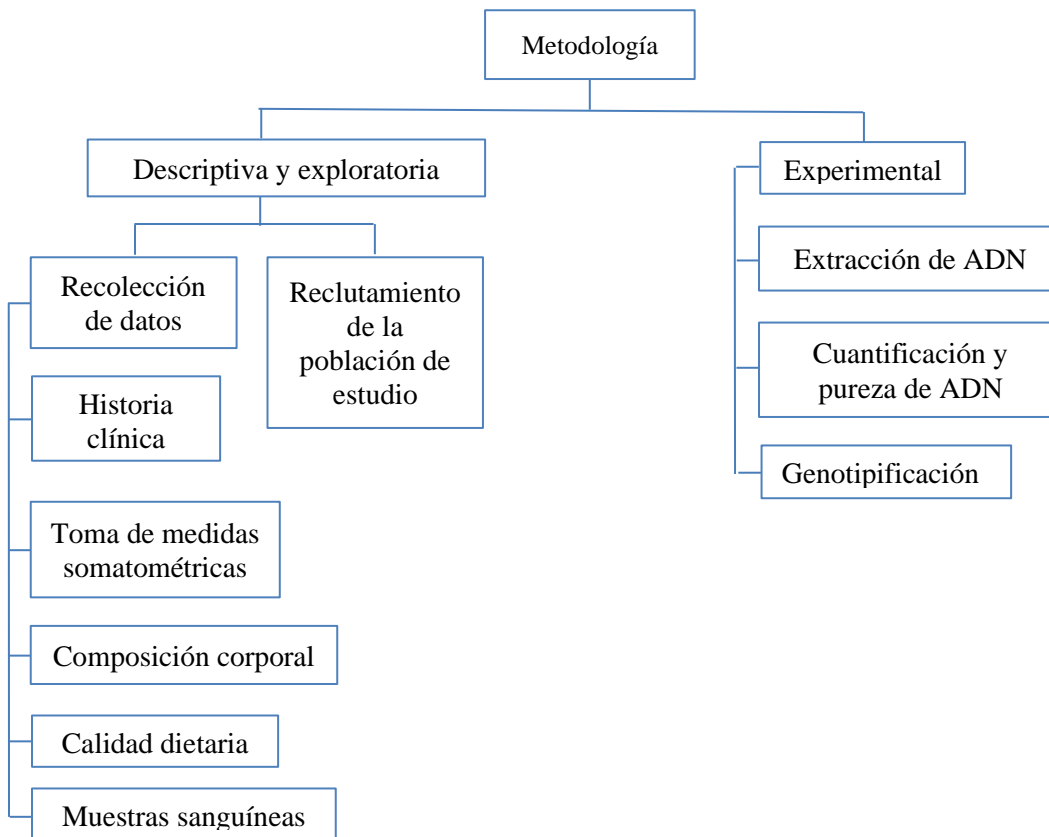


Figura 3. Metodología de la investigación

### Sujetos de investigación.

Criterios de inclusión:

- Individuos mayores de 18 años de ambos sexos.

- Interesados en participar en la investigación.
- Firma de consentimiento informado.

Grupo control:

- Individuos mayores de 18 años de ambos sexos.
- Individuos metabólicamente sanos.

Criterios de exclusión

- Individuos que no deseen participar en el estudio.

### **Población de estudio**

La captación de los individuos de estudio se realizó de manera aleatoria. Se eligieron sujetos adultos, con un intervalo de edad que va de los 18 a los 52 años pertenecientes a Facultad de Química de la UNAM. De esta manera, se reclutaron a 101 individuos (72 mujeres y 29 hombres) pertenecientes a la población mexicana. El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez con folio HJM/22- 1 (Anexo 1). A los individuos que mostraron interés en participar se les explicó el procedimiento de la investigación, se aclararon dudas acerca del estudio y quienes decidieron participar firmaron el consentimiento informado.

Para poder determinar el tamaño de población

### **Datos generales y mediciones somatométricas**

A cada individuo se le aplicó un cuestionario que incluía datos generales, antecedentes heredofamiliares y estilo de vida (Anexo 2). Posteriormente, se les midió el peso de cada uno de los individuos con una balanza electrónica digital marca SECA con capacidad de 250kg. Se colocó al individuo sobre la balanza, sin zapatos y con los mínimos accesorios

posibles para evitar errores en la medición.

La talla se midió con un estadiómetro portátil de marca SECA, con un rango de medición de 0 a 210cm. Se colocó al sujeto descalzo, de pie, con los talones unidos tocando la superficie vertical del estadiómetro. Los brazos cruzados en el pecho, se le pidió que permaneciera inmóvil y que realizara una inspiración profunda, al término de la exhalación se le tomó la lectura y un observador registró el dato de la talla. Con los datos del peso y talla se calculó el índice de masa corporal ( $IMC = \text{kg/m}^2$ ) para la estratificación los pacientes de acuerdo a su peso, según los puntos de cohorte de la OMS.

La presión arterial se midió por duplicado con un esfigmomanómetro digital marca Omron a cada uno de los individuos.

#### **Análisis nutricional general de la población de estudio**

La evaluación dietaria de cada individuo se llevó a cabo mediante un recordatorio de 24 horas validado por la ENSANUT Continua 2022, posteriormente los datos recabados fueron codificados y analizados de forma individual mediante el programa NUTRIMIND y ASA24® Dietary Assessment Tool para el cálculo del total de energía consumida en kilocalorías, porcentaje de macronutrientes, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados con respecto a gramos por día. Adicionalmente se determinó el consumo de vitaminas y minerales usando los puntos de corte de nutrimentos establecidos por Bourges y cols. 2008 para la población mexicana.

#### **Análisis de la calidad de la dieta**

Para medir la calidad de la dieta se han desarrollado herramientas como los índices de calidad nutricional, en este estudio se realizó el índice de alimentación saludable (HEI por sus siglas en inglés) que es una métrica de puntuación para evaluar patrones dietéticos

basados en estándares conocidos de una dieta saludable.

### **Determinación de pruebas bioquímicas**

Para las pruebas bioquímicas se tomaron dos muestras de sangre en tubos vacutainer: una de 5mL con anticoagulante EDTA para la extracción de ADN y otra de 5mL con gel separador para las pruebas bioquímicas.

Posteriormente, cada uno de los tubos para muestra de pruebas bioquímicas se procesó en el equipo ADVIA 1800 en el cual se determinaron los valores séricos de glucosa, HDL, LDL, VLDL, colesterol, triglicéridos, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta.

### **Puntos de corte para los factores de riesgo cardiometabólico**

Los puntos de corte para el diagnóstico de cada uno de los factores del riesgo cardiometabólico que se evalúan en este estudio se describen en la tabla 1.

En la práctica clínica, se han usado indicadores antropométricos simples y de bajo costo para la detección de la obesidad, por ejemplo: el perímetro de la cintura (OA), la relación cintura cadera y la relación cintura-altura o ICA (Carvalho et al., 2023).

Otra medida de la distribución de la grasa, es el índice de masa corporal (IMC). El IMC es una medida del grado de adiposidad que mide el peso en función de la altura, sin embargo, el IMC no puede distinguir entre el aumento de peso corporal causado por la acumulación de grasa o músculo; en este sentido la OA resulta ser mejor medida de grasa visceral que el IMC (Vatier et al., 2014). Los valores de cohorte se tomaron de la OMS.

Tabla 1. Valores de cohorte para los factores de riesgo cardiometabólico.

<b>Factores</b>	<b>Valores de referencia</b>	<b>Referencia</b>
<b>Hiper glucemia (mg/dl)</b>	>100	IDF
<b>Obesidad abdominal (OA, cm)</b>	Hombres > 94	OMS
	Mujeres >80	
<b>Índice cintura/altura (ICA)</b>	≥ 0.5	
<b>Presión arterial (mmHg)</b>	≥120/80	IDF
<b>Hipertligeridemia (mg/dl)</b>	≥150	IDF
<b>Colesterol HDL bajo (mg/dl)</b>	Hombres < 40	IDF
	Mujeres < 50	
<b>LDL alto (mg/dl)</b>	>130	IDF

IDF, Federación internacional de diabetes

Por su parte el índice de cintura-altura o ICA brinda información temprana acerca del riesgo cardiometabólico de acuerdo a edad, sexo y grupo étnico (Baoumi, 2019); se le asocia fuertemente a la acumulación de grasa abdominal y el riesgo cardiometabólico, más que otras medidas antropométricas individuales como la circunferencia de la cintura, IMC y el índice de cintura cadera. Un estudio anterior relacionó este concepto con un mayor riesgo a DMII, alteración significativa de glucosa, hipertensión, atrofia ventricular izquierda y accidente cerebrovascular, tales asociaciones le dan su valor como FRC para las ECM ( Liu et al., 2021). Los valores de corte para la glucemia, presión arterial, triglicéridos, HDL y LDL, se tomaron de los valores reportados por la IDF.

En cuanto al riesgo aterogénico se determinó mediante la fórmula del logaritmo de la concentración sérica de triglicéridos entre HDL. El valor de cohorte para el riesgo aterogénico es >0.5 (Li et al., 2021).

### **Análisis molecular**

A partir de 2mL de sangre total, se realizó la extracción del ADN genómico de acuerdo con la técnica modificada de purificación salina Miller et al. Después de la extracción del ADN, se estimó la concentración y la pureza del mismo utilizando el espectrofotómetro Nanodrop TM 1000 (Thermo Fisher Scientific, USA) a dos longitudes de onda 260/280 y 260/230 nm. La integridad del ADN de cada una de las muestras se realizó mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%. Las muestras fueron almacenadas a -20° C hasta su genotipificación.

La genotipificación de los SNV se llevó a cabo con sondas TaqMan mediante el ensayo de reacción en cadena de la Polimerasa en tiempo real (qPCR, por sus siglas en inglés) en el equipo ViiA™ 7, con las sondas TaqMan® para cada SNV: rs9282541 de *ABCA1* y rs1800931 de *HNF4A*. Para este procedimiento se usó concentración de 20ng/50µL de ADN. Los resultados de la qPCR se analizaron de manera individual con la presencia (positivo) o ausencia (negativo) de las variantes estudiadas. Se calculó la frecuencia alélica y genotípica del alelo del Tag SNV *HNF4A* (rs1800961) y la rs9282541 del *ABCA1*.

## Variables del estudio

Las variables del estudio se describen en la siguiente tabla:

Tabla 2. Tabla de operacionalización de variables

<b>Variab</b> les	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de ser incluido en el estudio.	Se le solicitó al individuo su fecha de nacimiento para poder estimar la edad del paciente.	Cuantitativa	Discreta	Años
<b>Sexo</b>	Condición biológica que distingue entre hombre y mujer.	Se interrogó de manera directa el sexo del paciente.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Hombre 2=Mujer
<b>Peso</b>	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.	Medición en la báscula del individuo.	Cuantitativa	Continua	Kg
<b>Talla</b>	Distancia medida normalmente desde pies a cabeza de una persona.	Medición de la estatura del individuo en el estadiómetro.	Cuantitativa	Continua	metros
<b>Circunferencia de cintura</b>	Medida de la cintura que estima la cantidad de grasa depositada debajo de la piel y dentro de la cavidad abdominal.	Valor obtenido de la técnica recomendada y estandarizada con una cinta métrica.	Cuantitativa	Continua	cm
<b>Presión arterial elevada (PAS/PAD)</b>	Enfermedad crónica que se define cuando la tensión sistólica (PAS) es >130mmHG y la tensión diastólica (PAD) >85mmHg en dos tomas aleatorias consecutivas.	Cifras de la PAS/PAD registradas con un esfigmomanómetro.	Cualitativa	Ordinal	0 < 130/85mmHg 1 > 130/85mmHg
<b>Actividad física</b>	Se define como los movimientos del cuerpo generando un gasto de energía mayor a la tasa del metabolismo basal.	Resultado del cuestionario aplicado, en donde se establece la frecuencia de ejercicio como mínimo una vez a la semana durante 30 minutos.	Cualitativa	Ordinal	0 = No realiza actividad física 1=Realiza actividad física



<b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b>	Indicador antropométrico del estado de nutrición, resultado de dividir el peso de una persona en kilogramos entre su talla en metros cuadrados. <u>Valores de referencia:</u> -Bajo peso $\leq 18 \text{ Kg/m}^2$ -Normal: $18.6-24.9 \text{ Kg/m}^2$ -Sobrepeso: $25-29.9 \text{ Kg/m}^2$ -Obesidad $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$	Se calculó con el peso corporal en kg dividido entre el cuadrado de la talla en metros.	Cualitativa	Ordinal	0 = Bajo peso/peso normal 1 = Sobrepeso/obesidad
<b>Obesidad abdominal (OA)</b>	Registro de la medida de circunferencia de cintura en cm.	Se establece como obesidad central si se encuentran fuera de los siguientes valores según la IDF: -Mujeres > a 88cm -Hombres > a 94cm	Cualitativa	Ordinal	0 = Sin obesidad central 1=Con obesidad central
<b>ICA</b>	Índice de cintura altura	Cociente de perímetro abdominal entre la altura del individuo. < 0.5 Sin riesgo >0.5 Con riesgo	Cualitativa	Ordinal	0 = Sin riesgo cardiometabólico 1 = Con riesgo cardiometabólico
<b>Índice aterogénico</b>	Probabilidad que tiene un individuo de desarrollar cardiopatía coronaria por oclusión de las arterias.	Cociente de concentración de triglicéridos entre el valor de HDL. < 0.5 Sin riesgo >0.5 Con riesgo	Cualitativa	Ordinal	0 = Sin riesgo aterogénico 1 = Con riesgo aterogénico
<b>Glucosa</b>	Determinación de la concentración de glucosa en sangre	Resultado reportado del equipo Advia1800 mediante la cuantificación por el método de punto final, validado y estandarizado.	Cualitativa	Ordinal	0=Normal $\leq 110 \text{ mg/dL}$ 1=Elevado $> 110 \text{ mg/dL}$

		<u>Valor de referencia:</u> ≤110mg/dL			
<b>Triglicéridos</b>	Lípido constituido de una molécula de glicerol unido a tres ácidos grasos.	Resultado reportado del equipo Aadvia1800 mediante la cuantificación por método de punto final, validado y estandarizado. <u>Valor de referencia:</u> Triglicéridos≤150mg/dL	Cualitativa	Ordinal	0=Normal≤150mg/dL 1=Elevado>150mg/dL
<b>Colesterol</b>	Molécula que forma parte del grupo de los lípidos, constituyente principal de las membranas celulares, hormonas y vitamina D.	Resultado reportado del equipo Aadvia1800 mediante la cuantificación por el método de punto final, validado y estandarizado. <u>Valor de referencia:</u> Colesterol ≤200mg/dL	Cualitativa	Ordinal	0= Normal≤200mg/dL 1= Elevado>200mg/dL
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad, intervienen en el transporte reverso de colesterol desde los tejidos y las paredes arteriales hasta el hígado para ser excretadas mediante las bilis al intestino.	Resultado reportado del equipo Aadvia1800 mediante la cuantificación por el método de reacción de dos puntos, validado y estandarizado. <u>Valor de referencia:</u> Hombres <40mg/dL Mujeres <50mg/dL	Cualitativa	Ordinal	Hombres 0= Normal≤40mg/dL 1= Elevado >40mg/dL Mujeres 0= Normal ≤50mg/dL 1=Elevado >50mg/dL
<b>LDL</b>	Concentración de colesterol contenidos en las proteínas de baja densidad, transportan el colesterol hacia los tejidos y la elevación de	Resultado reportado del equipo Aadvia1800 mediante la cuantificación por el método de punto final,	Cualitativa	Ordinal	0=Normal<130mg/dL 1=Elevado>130mg/dL

	estas por encima de los valores normales está relacionada con el riesgo con aterosclerosis.	validado y estandarizado. <u>Valor de referencia:</u> LDL<130mg/dL			
<b>Aspartato aminotransferasa (AST)</b>	Enzima hepática que cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formando L-glutamato y oxalacetato.	Resultado reportado del equipo Aadvia1800 mediante la cuantificación por el método cinético, validado y estandarizado. <u>Valor de referencia:</u> AST hasta 35UI/mL	Cualitativa	Ordinal	0= Normal ≤35UI/mL 1= Elevado>35UI/mL
<b><i>HNF4A</i></b>	Variante genética que codifica para una treonina por una isoleucina.	Resultados de la discriminación alélica del rs1800961, obtenido por qPCR: CC Homocigoto CT Heterocigoto TT Homocigoto para el alelo de riesgo	Cualitativa	Ordinal	0 =CC 1=CT/TT
<b><i>ABCA1</i></b>	Variante genética que codifica para una arginina por una cisteína.	Resultados de la discriminación alélica del rs9282541, obtenido por qPCR: AA Homocigoto AG Heterocigoto GG Homocigoto para el alelo de riesgo	Cualitativa	Ordinal	0=AA 1=AG/GG

### **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos se estratificaron con base en la presencia o ausencia de cada uno de los factores del riesgo cardiometabólico respecto a los criterios de clasificación de la IDF, los resultados cualitativos se expresaron en frecuencias mediante el programa estadístico para ciencias sociales SPSS versión 26. Los datos sin distribución normal se expresaron en medianas y cuartiles.

También se realizó el cálculo de las frecuencias alélicas y genotípicas de las SNV estudiadas y se verificó que cumplían con el equilibrio de Hardy-Weinberg. Así mismo, se compararon las frecuencias alélicas de la población de estudio mediante una prueba de Chi cuadrada con las frecuencias reportadas en el Genome Aggregation Database (gnomAD).

Finalmente, se realizó el estudio de asociación de cada una de las SNV estudiadas mediante un ANCOVA, usando como covariables los valores anormales del perfil bioquímico, edad, sexo, IMC, entre otros. Se consideró como nivel de significancia estadística  $p < 0.05$ .

## 16. Resultados

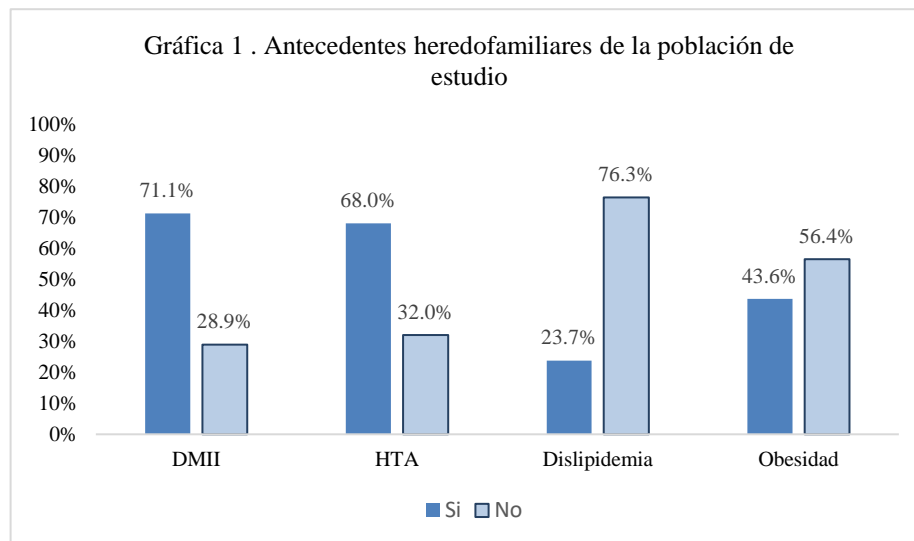
En el presente estudio se recolectaron datos generales, somatométricos, bioquímicos y análisis moleculares de 101 individuos, 30 hombres y 72 mujeres con edad entre los 18 a los 52 años (edad promedio de 20 años) que participaron en el estudio. En la tabla 3, se plasman las medianas de los datos somatométricos de la población de estudio.

Tabla 3. Características somatométricas de la población.

Parámetro	Total n= 101
Edad (años)	20(19, 23)
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	23(21, 26)
ICA (cm)	0.48(0.45, 0.52)
PAS (mmHg)	119(112, 127)
PAD (mmHg)	73(68, 80)

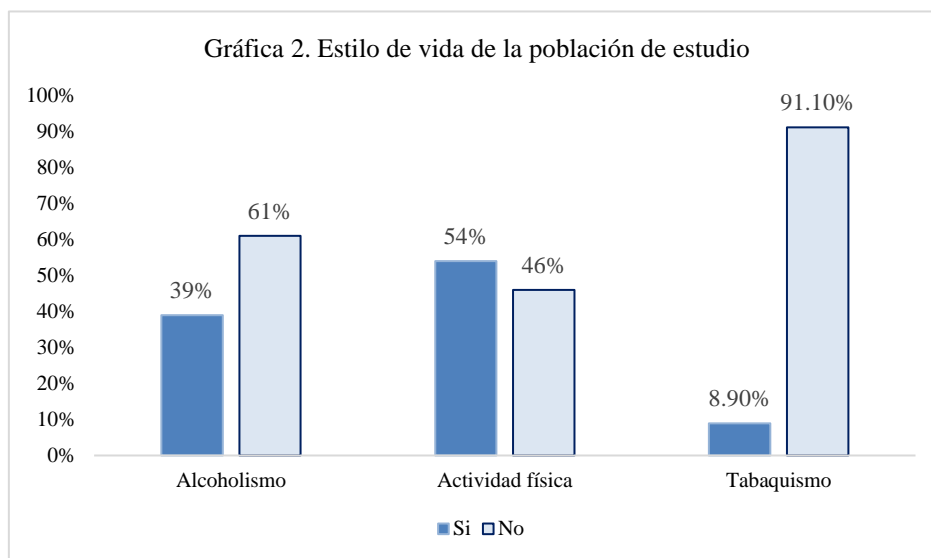
Datos expresados en mediana, Q1 y Q3. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; ICA, índice de cintura-altura; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

En la gráfica 1 se observan los datos de los antecedentes heredofamiliares de los 101 individuos: el 71% de los individuos refiere que su familia tiene antecedentes de DMII, un 68% HTA y un

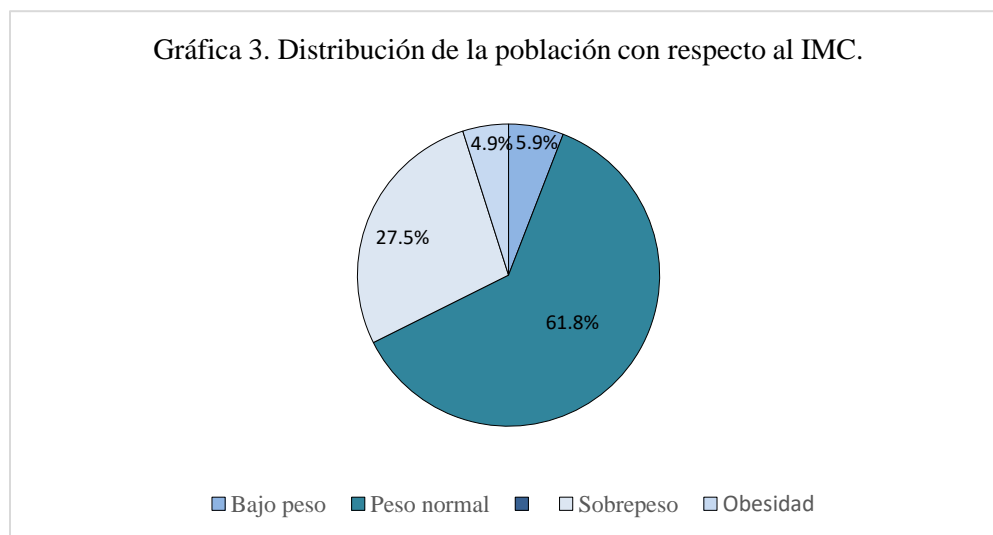


43.6 % de obesidad.

En cuanto a los estilos de vida de la población de estudio, un 54% de los alumnos indica tener actividad física por lo menos una vez a la semana; mientras que el 46% menciona no practicar actividad física alguna. Un 39% de los individuos menciona consumir alcohol y un 8.9% de las personas encuestadas fuma, tal como se observa en la gráfica 2.



Con relación a los datos de distribución de peso (ver gráfica 3), según el IMC el 61.8% de los individuos se encontró dentro de un rango normal (peso normal), en tanto que el restante 32.4%



se encuentran en sobrepeso/obesidad.

De manera adicional se realizó la determinación de la frecuencia del ICA, un 33.3 % de la población tiene un ICA>0.5. En tanto que un 14.7% de la población tiene un riesgo aterogénico. Un 58% de la población tiene OA, de los cuales un 15.7% fueron hombres y un 43.1 % fueron mujeres.

En la tabla 4, se muestran las medianas de los datos bioquímicos de la población de estudio.

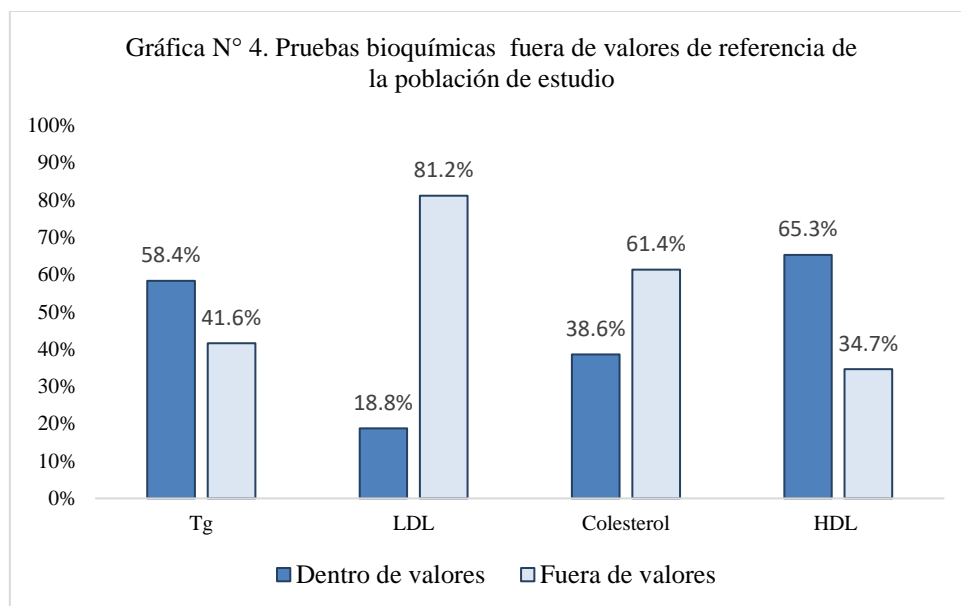
Tabla 4. Características bioquímicas de la población.

<b>Parámetro</b>	<b>Q2 (Q1, Q3) n= 101</b>	<b>Valores de referencia</b>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	77(72, 82)	≤110mg/dL
<b>Urea (mg/dL)</b>	26(21, 30)	15-24mg/dL
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.78(0.67, 0.89)	0.5mg/dL-1.2mg/dL
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	158(139, 175)	≤200mg/dL
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	91(70, 129)	≤150mg/dL
<b>VLDL-C (mg/dL)</b>	18(14, 26)	<30mg/dL
<b>LDL (mg/dL)</b>	128 (104, 147)	<130mg/dL
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	54(47, 65)	>50mg/dL Mujeres >40mg/dL Hombres
<b>TGO (UI/L)</b>	20(18, 24)	Hasta 35UI/L
<b>TGP (UI/L)</b>	13(10, 19)	Hasta 35UI/L
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	0.61(0.50, 0.88)	Hasta 1.2 mg/dl
<b>Bilirrubina directa (mg/dL)</b>	0.19 (0.14, 0.26)	Hasta 0.3mg/dL
<b>Bilirrubina indirecta (mg/dL)</b>	0.49 (0.34, 0.63)	Hasta 0.9mg/dL

Datos de la mediana, Q1 y Q3 las características bioquímicas. VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TGO, Transaminasa glutamato oxalacética; TGP, Transaminasa pirúvico glutámica.

En la gráfica 4, se plasman los indicadores metabólicos relacionados con el ICA (33.3%) en la población de estudio según los puntos de cohorte establecidos previamente: un 41.6% con

hipertrigliceridemia, en tanto que un 65.5% de los individuos tienen HDL bajas, LDL altas 81.2% y un 61.4% con colesterol total alto.



Finalmente, cuando se estratificaron los factores de riesgo para determinar qué porcentaje de la población tenía síndrome metabólico, solamente el 8 % presentó el síndrome metabólico (según criterios de la IDF).

### 16.1 Evaluación dietaria

El consumo de nutrimentos de la población se reportó mediante el recordatorio de 24 horas. Posteriormente, los datos de la evaluación dietaria se muestran en la tabla 5. Los datos que se presentan corresponden al recordatorio de 24 horas de cada uno de los 101 individuos los cuales un 22.5% menciona consumir en exceso de carbohidratos y 62.7 % de lípidos, en específico un 45.1% de grasas saturadas. Con respecto al consumo de elementos cardioprotectores como la fibra y los ácidos poliinsaturados fueron en un 65.7% y un 33.3 % por debajo de los valores de consumo recomendado.



Tabla 5. Consumo promedio de macronutrientes de los sujetos de estudio.

<b>Indicador</b>	<b>Resultado</b>	<b>Valor de referencia Bourges et al 2008</b>	<b>Unidades</b>
Hidratos de carbono	49(41, 55)	50-60	%
Proteínas	19(14, 23)	12-15	%
Lípidos	32(24,40)	25-30	%
Ácidos grasos saturados	18 (11,28)	Máximo 23	g
Ácidos grasos poliinsaturados	7 (4,11)	6-10	%
Colesterol	235(116, 494)	116	mg
Azúcar	40 (31,63)	50	g
Fibra	17 (13,25)	H menores de 50 años: 35 H mayores de 50 años: 30 M: 25-35	g

Datos expresados en porcentajes: mediana, Q1 y Q3.

Como se puede observar en la tabla 6, el consumo de sodio es elevado en un 37.1 % de la población con respecto a los valores de referencia. En tanto que las concentraciones de las vitaminas B5, B9, K, hierro y magnesio se consumieron cantidades deficientes.

Tabla 6. Consumo promedio de micronutrientes de los sujetos de estudio.

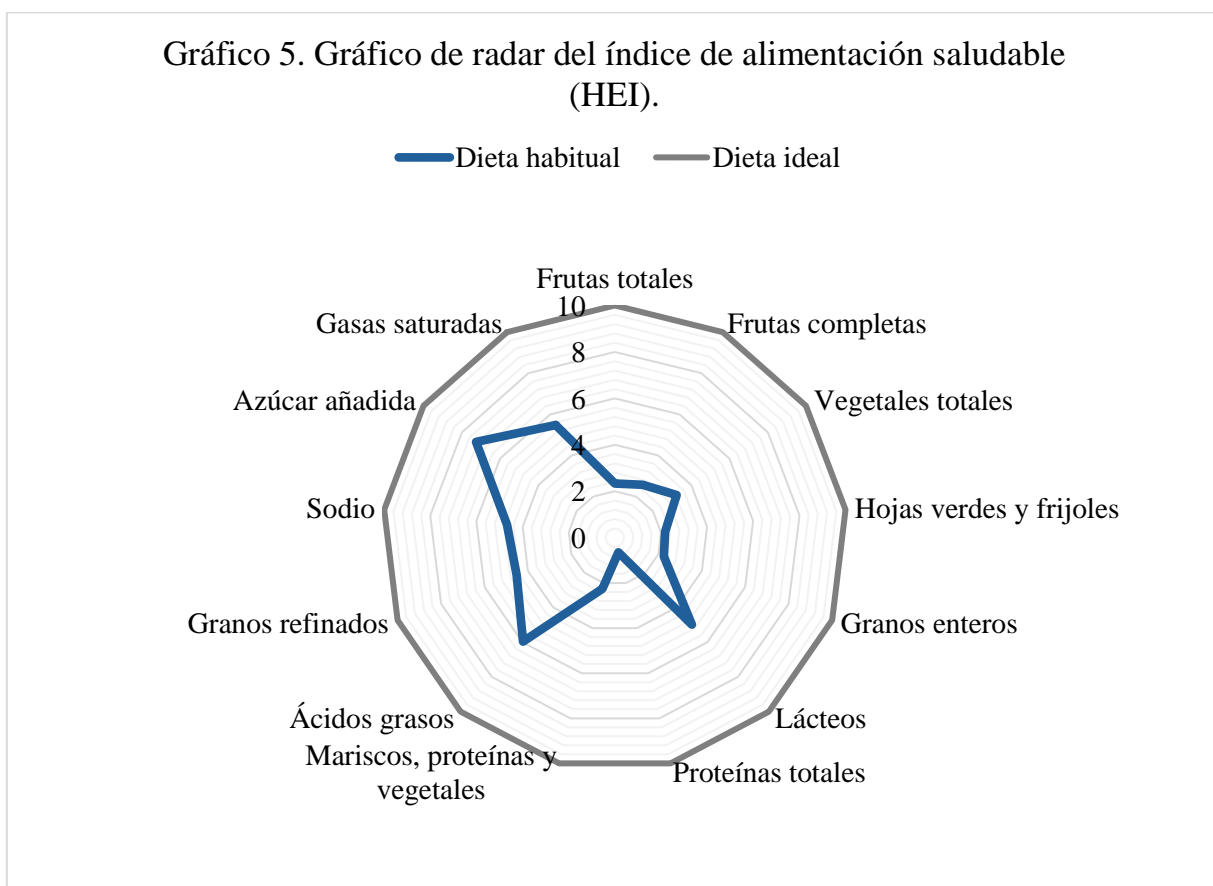
Indicador	Q2 (Q1, Q3)	Valor de referencia	Unidades
Vitamina A	356 (208, 635)	H: 730, M:570	mcg
Vitamina B3	14 (9,21)	H:13, M:12	mg
Vitamina B5	3 (2,4)	5	mg
Vitamina B9	242 (159,340)	460	mcg
Vitamina C	57 (29,134)	H: 84, M: 75	mg
Vitamina K	29 (14,76)	120	mcg
Calcio	771 (550, 1147)	Menores de 50 años:1000 Mayores de 50 años: 1200	mg
Fósforo	962 (727, 1181)	700	mg
Hierro	11 (9,16)	H: 15 M menores de 50 años:21 M mayores de 50 años:12	mg
Magnesio	196 (160,280)	H menores de 30 años: 320 H mayores de 30 años: 340 M menores de 30 años: 250 M mayores de 30 años: 260	mg
Selenio	68 (46,97)	48	mcg
Sodio	1578 (1027,2476)	2000	mg
Zinc	7 (5,15)	M:11 H menores de 30 años:15 H mayores a 30 años: 11	mg

Datos expresados: mediana, Q1 y Q3. H: hombres; M: mujeres.

De manera adicional se realizó una evaluación de la calidad dietaria mediante el índice de alimentación saludable (HEI) evaluado mediante el software ASA 24 en los individuos con riesgo cardiometabólico. Los resultados indican que en promedio el consumo de energía en esta población fue de 1745 kcal. En el gráfico 5 se muestran los resultados del puntaje habitual (línea azul) con respecto a la distribución de una dieta saludable con respecto a las normas internacionales (color gris). El puntaje promedio del HEI en los individuos con riesgo cardiometabólico fue de un 48.4%, indicando que existe una deficiencia en la dieta, indicando

que se requieren cambios para tener una dieta de calidad. Cabe mencionar que el puntaje más alto de HEI entre los 101 individuos estudiados de la población fue del 70%, por lo cual ninguno de los participantes de la población tiene una dieta adecuada.

Este gráfico también muestra una ingesta deficiente de frutas, vegetales, hojas verdes y proteínas totales. En tanto que las grasas saturadas, azúcar añadida y los ácidos grasos la ingesta habitual esta aumentada.



### 16.2 Frecuencia genotípica y alélica

En la tabla 7 se presenta la distribución de las frecuencias alélicas de los 101 individuos del estudio por medio comparadas mediante la prueba estadística de chi-cuadrada ( $\chi^2$ ) con otras poblaciones del gnomAD tal como se observa a continuación:

Tabla 7. Comparación de frecuencias alélicas entre la población de estudio y poblaciones reportadas en gnomAD.

SNV/GEN		Frecuencias alélicas (%)			
		FQUIM	LAMR	EUR	AFR
rs1800961	<b>C</b>	96	96	97	99.5
<i>HNF4A</i>	<b>T</b>	4	4	3	0.5
rs9282541	<b>G</b>	90	91	99.9	99.9
<i>ABCA1</i>	<b>A</b>	10	9	5x10 <sup>-3</sup>	0.1

Los alelos de riesgo se expresan en negrita. Abreviaturas: SNV, variante de un solo nucleótido, C: citosina, T: timina, A: adenina, G: guanina, FQUIM: alumnos facultad de Química, LAMR: Latinoamericano; EUR: europeo; AFR: africano; ASN: Oeste de Asia. Los alelos marcados en negrita son los alelos de riesgo de cada gen. \*p < 0.05 alumnos Facultad de Química vs gnomAD.

El equilibrio de Hardy-Weinberg se verificó para cada una de las SNV estudiadas. Las frecuencias alélicas de los SNV rs1800961 (*HNF4A*) y rs9282541(*ABCA1*) dentro de la población de estudio fueron de 3.9% y 9.9%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas de las frecuencias alélicas de las SNV encontradas en la población con respecto a la población latinoamericana, europea y africana ( $p < 0.05$ ).

### 16.3 Estudios de asociación entre el índice cardiometabólico y las variantes genéticas.

El estudio de asociación se realizó mediante el modelo dominante. Los estudios de asociación indicaron que no existe asociación alguna entre cada uno de los factores de riesgo cardiometabólico y las SNV estudiadas; sin embargo, los portadores de la variante genética rs9282541 del gen *ABCA1* tiene una asociación con los siguientes datos: colesterol, LDL y AST; con una  $p < 0.05$  mediante la prueba ANCOVA (Ver tabla 8).

Tabla 8. Asociación de la variante del gen (rs9282541) *ABCA1* con parámetros bioquímicos

<b>SNV/GEN</b>	<b>GENOTIPO</b>	<b>Colesterol (mg/dL)</b>	<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>AST (UI/mL)</b>
<i>ABCA1</i>	GG	153(138,174)	126 (104, 143)	19 (18,23)
<b>(rs9282541)</b>	<b>AG/AA</b>	171(160,175)	142 (119,160)	23 (19,26)
	<i>p</i> <sup>a</sup>	0.027	0.044	0.046

El alelo de riesgo se expresa en negritas

En cuanto, a la rs1800961 del gen *HNF4A* no hubo asociación con las pruebas bioquímicas que se realizaron en los 101 individuos.

## 17. Discusión

El presente estudio fue una investigación piloto de caso control, que tuvo por objetivo evaluar la asociación de las SNV rs1800961 (*HNF4A*) y rs9282541(*ABCA1*) con los factores cardiometabólicos de una población constituida por adultos con un intervalo de edad comprendida entre 18 a 52 años.

Con respecto a la evaluación de los indicadores somatométricos un 58% tienen OA según perímetro de la cintura y un 26% de la población se encuentra por arriba del peso normal según el IMC. Dicha situación difiere de los datos reportados por la ENSANUT Continua 2022, donde se menciona que un 75% de la población mayor de 20 años presentan sobrepeso y obesidad, (Ponce & Levy, 2023). Con respecto a la obesidad según el sexo de los participantes, el dato de obesidad si es concordante con los reportes de ENSANUT Continua 2022, la presencia de obesidad es mayor en el sexo femenino (43.1%) con respecto al masculino (15.7%).

El ICA indica que un porcentaje de 33.3 % tienen riesgo cardiometabólico y un 14.7% tiene un riesgo aterogénico. En cuanto al ICA, Amaral Montesino et al. (2024), reportó en un 74.1% de una población de jóvenes con intervalo de edad de 18 a 72 años; por lo que este porcentaje es muy superior al encontrado en la población de la presente investigación. Sin embargo, en un estudio realizado por Mejía (2023) en niños del estado de Chimalhuacán reporta un 34.3% de su población de estudio con riesgo cardiometabólico, valores similares a los encontrados en la población de estudio.

Con respecto a los patrones clínicos, solamente un 8.1% de la población de estudio tienen la presión arterial fuera de rango (130/85mmHg).

En lo que respecta a los datos bioquímicos. El perfil de lípidos determinó que más de 30 %

individuos tienen hipertrigliceridemia, LDL altos, HDL bajos y colesterol aumentado. Sin embargo, existe más de 60% que tienen tanto las LDL como triglicéridos por arriba de los valores de referencia y HDL bajos. Las partículas de HDL poseen propiedades ateroprotectoras, participan en el transporte inverso de colesterol. La actividad ateroprotectoras de HDL se debe a la promoción de producción de óxido nítrico, un importante vasodilatador. El transporte inverso implica la transferencia de colesterol periférico a partículas HDL y su transporte al hígado para su excreción (Franczyk et al., 2023).

La elevación LDL (81.2% de la población de estudio) por si sola, se considera como factor de riesgo aterogénico debido a que promueve la formación y progreso del ateroma el cual guarda una fuerte relación con eventos cardiovasculares como el infarto al miocardio y eventos cerebrovasculares.

Con respecto a los resultados del recordatorio de 24 hrs., se observa que el grupo de individuos con ICA >0.5 consumen de manera excesiva carbohidratos (22.5%), lípidos (62.7%) y grasas saturadas (45.1%). También hay un consumo deficiente de fibra (62.7%) y ácidos grasos poliinsaturados (33.3%) considerados nutrimentos cardioprotectores. La literatura menciona que la fibra tiene efecto laxante, hipoglucemiante y disminuye los niveles de colesterol (Kim, 2019). De igual forma, los estudios mencionan que una dieta hipercalórica rica en grasas saturadas, tiene una asociación significativa con las enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, DMII e HTA. Sin embargo, en este estudio no hubo asociación significativa de los individuos con ICA>0.5 con el tipo de dieta y el HEI.

Con respecto al objetivo enfocado a la determinar la frecuencia de la variante del gen *HNF4A* (rs1800961) y la rs9282541 del gen *ABCA1* la población de estudio se observó que la frecuencia para el alelo de riesgo de la SNV del gen *ABCA1* (rs9282541) (9.9%)

fue mayor con respecto a *HNF4A* (3.9%). Dadas las diferencias étnicas, estilo de vida, los factores ambientales y antecedentes genéticos, se observó que no existen diferencias de cada una de las SNV evaluadas con respecto a la frecuencia alélica en otras poblaciones. Sin embargo, cuando se comparan las frecuencias de ambas SNV (rs8282541 y rs180961) con las frecuencias encontradas por Riegos et al. (2015) resultan ser menores.

Esta SNV es exclusiva en la población con descendencia nativo americana, se encuentra asociada a una pérdida de función para la proteína transportadora *ABCA1* implicada en el transporte reverso de colesterol, ocasionando bajas concentraciones de HDL en el individuo, y en consecuencia a este desequilibrio en el metabolismo de HDL se desarrolla obesidad y DMII (Ochoa-Guzmán et al., 2020). La población estudiada en el presente estudio tiene un componente mestizo, a diferencia de la población estudiada por Lara-Riegos et al. (2015) quienes se enfocaron en una población maya.

En lo que respecta a la asociación de las variantes genéticas con los factores de riesgo de la población de estudio, se encontró una asociación positiva de la rs9282541 del gen *ABCA1* con los valores séricos de colesterol, LDL y AST con una  $p < 0.05$ . La literatura refiere que esta SNV está relacionada con el metabolismo de lípidos. Los valores de HDL en mexicanos tienden a ser bajos, es decir, tienen un alto riesgo aterogénico debido a que portan en una mayor frecuencia el gen *ABCA1* (Lara-Riegos et al., 2015); en este estudio no se encontró asociación de esta SNV con los valores de HDL. Posiblemente eso se deba a que en la población de estudio existen otras SNV relacionadas con los niveles bajos de HDL (Martínez-Hervás et al., 2021). Sin embargo, Jacobo-Albavera et al., (2021) menciona que se han encontrado asociación de *ABCA1* con los niveles de LDL en una cohorte de multiétnica, lo cual resulta concordante con los resultados del presente



estudio.

En resumen, el componente genético es uno de los factores más importantes para el desarrollo de enfermedades, aunado a la presencia de dos o más FRC, aumenta aún más la probabilidad de presentar ECM. La reducción del riesgo y prevalencia de las enfermedades cardiometabólicas depende en gran medida de factores modificables (dieta, actividad física, alcoholismo, tabaquismo y patrones de sueño).

La identificación de factores de riesgo cardiometabólico sugiere establecer medidas educativas preventivas con relación a la alimentación y hábitos de estilo de vida, de lo contrario estos individuos tienen un grado moderado de tener en un futuro ECM: DMI, HTA, dislipidemia y posteriormente enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y NAFLD. Es necesario replicar este estudio en un mayor número de participantes.

El presente estudio sirve de precedente para futuras investigaciones con una población mayor, y de esta manera para poder estudiar a fondo el papel de la rs9282541 del gen *ABCA1*, con respecto a la asociación con los valores séricos de colesterol, LDL y AST.

## 18. Conclusiones

- Existe una elevada frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico en los adultos jóvenes de la Facultad de Química de la UNAM.
- Se encuentra una alta frecuencia de deficiencias en los consumos de vitaminas, minerales y fibras en la población estudiada.
- Se encontró asociación entre la variante genética rs9282541 del gen *ABCA1* con los factores del riesgo cardiometabólico.

## 19. Bibliografía

- Alexander, L., Christensen, S. M., Richardson, L., Ingersoll, A. B., Burridge, K., Golden, A., Karjoo, S., Cortez, D., Shelver, M., & Bays, H. E. (2022). Nutrition and physical activity: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement 2022. *Obesity Pillars, 1*, 100005. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2021.100005>
- AlMuhaidib, S., AlBuhairan, F., Tamimi, W., AlDubayee, M., AlAqeel, A., Babiker, A., AlFaraidi, H., AlJuraibah, F., Badri, M., & Al Alwan, I. (2022). Prevalence and factors associated with dyslipidemia among adolescents in Saudi Arabia. *Scientific Reports, 12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21262-9>
- Amaral Montesino, C., Radilla Vázquez, C. C., Abrego Sánchez, A., Díaz Granados, M. A., & Rojas García, O. C. (2024). La Importancia de la Valoración del Estado Nutricional en la Detección de Individuos en Riesgo Metabólico. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, 7*(6), 3723–3746. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i6.8952](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i6.8952)
- American Diabetes Association. (2020). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care, 43*, S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Amorim, R., Magalhães, C. C., Borges, F., Oliveira, P. J., & Teixeira, J. (2023). From Non-Alcoholic Fatty Liver to Hepatocellular Carcinoma: A Story of (Mal)Adapted Mitochondria. In *Biology* (Vol. 12, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biology12040595>
- Ascaso, J. F. (2010). Avances en el tratamiento de la hipercolesterolemia. In *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 57, Issue 5, pp. 210–219). <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.03.008>
- Baioumi, A. Y. A. A. (2019). Comparing Measures of Obesity: Waist Circumference, Waist-

- Hip, and Waist-Height Ratios. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*, 29–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816093-0.00003-3>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174–188. [https://doi.org/10.4103/ajm.ajm\\_53\\_20](https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20)
- Beinsteiner, B., Billas, I. M. L., & Moras, D. (2023). Structural insights into the HNF4 biology. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1197063>
- Björkegren, J. L. M., & Lusis, A. J. (2022). Atherosclerosis: Recent developments. In *Cell* (Vol. 185, Issue 10, pp. 1630–1645). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004>
- Bosomworth, N. J. (2019). Normal-weight central Obesity. *Canadian Family Physician*, 65, 399–408.
- Carvalho, V. C. H. dos S., Moreira, L. B., Luft, V. C., & Fuchs, S. C. (2023). Waist-to-Height Ratio: A Sensitive Tool for Assessing the Need for Nutritional Risk Management in Elderly Populations from Brazil. *Healthcare (Switzerland)*, 11(17). <https://doi.org/10.3390/healthcare11172406>
- Chen, L., Zhao, Z. W., Zeng, P. H., Zhou, Y. J., & Yin, W. J. (2022). Molecular mechanisms for ABCA1-mediated cholesterol efflux. In *Cell Cycle* (Vol. 21, Issue 11, pp. 1121–1139). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2042777>
- Christian Flemming, G. M., Bussler, S., Körner, A., & Kiess, W. (2020). Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. In *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* (Vol. 33, Issue 7, pp. 821–833). De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0552>
- De Pablos Velasco, P. L., & Martínez Martín, F. J. (2007). Significado clínico de la obesidad

abdominal. In *Endocrinol Nutr* (Vol. 54, Issue 5).

Dejenie, T. A., G/Medhin, M. T., Admasu, F. T., Adella, G. A., Enyew, E. F., Kifle, Z. D., Seid, M. A., Mengstie, M. A., & Abebe, E. C. (2022). Impact of objectively-measured sleep duration on cardiometabolic health: A systematic review of recent evidence. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1064969>

Deutsch, A. J., Ahlqvist, E., & Udler, M. S. (2022). Phenotypic and genetic classification of diabetes. In *Diabetologia* (Vol. 65, Issue 11, pp. 1758–1769). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>

Drozd, D., Alvarez-Pitti, J., Wójcik, M., Borghi, C., Gabbianelli, R., Mazur, A., Herceg-čavrak, V., Lopez-Valcarcel, B. G., Brzeziński, M., Lurbe, E., & Wühl, E. (2021). Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13114176>

Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., Murdock, L., Perry, M. Lou, Prahalad, P., Pratley, R. E., ... Gabbay, R. A. (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46, S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>

Escamilla-Núñez, M. C., Castro-Porras, L., Romero-Martínez, M., Zárate-Rojas, E., & Rojas-Martínez, R. (2023). Screening, previous diagnosis, and treatment of chronic non-communicable diseases in Mexican adults. *Ensanut 2022. Salud Publica de Mexico*, 65. <https://doi.org/10.21149/14726>

Fahed, G., Aoun, L., Zerdan, M. B., Allam, S., Zerdan, M. B., Bouferraa, Y., & Assi, H. I.

- (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- Farkas, G. J., Burton, A. M., McMillan, D. W., Sneij, A., & Gater, D. R. (2022). The Diagnosis and Management of Cardiometabolic Risk and Cardiometabolic Syndrome after Spinal Cord Injury. In *Journal of Personalized Medicine* (Vol. 12, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jpm12071088>
- Franczyk, B., Gluba-Brzózka, A., Ciałkowska-Rysz, A., Ławiński, J., & Rysz, J. (2023). The Impact of Aerobic Exercise on HDL Quantity and Quality: A Narrative Review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24054653>
- García-Rodríguez, M. H., Peña-Espinoza, B. I., De Los Angeles Granados-Silvestre, M., Ortiz-López, M. G., & Menjivar, M. (2020). Association of the T130I Variant of the HNF4A Gene with Metabolic Syndrome and Its Components in Mexican Children. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 18(10), 479–484. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0024>
- Ghosh, S., Dhar, S., Bhattacharjee, S., & Bhattacharjee, P. (2023). Contribution of environmental, genetic and epigenetic factors to obesity-related metabolic syndrome. In *Nucleus (India)* (Vol. 66, Issue 2, pp. 215–237). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13237-023-00420-y>
- Gosadi, I. M. (2016). Assessment of the environmental and genetic factors influencing prevalence of metabolic syndrome in Saudi Arabia. In *Saudi Medical Journal* (Vol. 37, Issue 1, pp. 12–20). Saudi Arabian Armed Forces Hospital.

<https://doi.org/10.15537/smj.2016.1.12675>

- Guo, X., Yin, X., Liu, Z., & Wang, J. (2022). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms232415489>
- Hengel, F. E., Benitah, J. P., & Wenzel, U. O. (2022). Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 19, Issue 5, pp. 561–576). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00851-8>
- Huh, Y., Cho, Y. J., & Nam, G. E. (2022). Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome* (Vol. 31, Issue 1, pp. 17–27). Korean Society for the Study of Obesity. <https://doi.org/10.7570/JOMES22021>
- Ibarretxe, D., & Masana, L. (2021). Triglyceride metabolism and classification of hypertriglyceridemias. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, 33, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.004>
- Iacqua, A., Emerenziani, G. Pietro, Guidetti, L., & Baldari, C. (2019). The Role of Physical Activity in Adult Obesity. In *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity* (pp. 123–128). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816093-0.00012-4>
- Jacobo-Albavera, L., Domínguez-Pérez, M., Medina-Leyte, D. J., González-Garrido, A., & Villarreal-Molina, T. (2021). The role of the atp-binding cassette a1 (Abca1) in human disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 4, pp. 1–30). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22041593>
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandebroek, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of

- Atherosclerosis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- Jha, B. K., Sherpa, M. L., Imran, M., Mohammed, Y., Jha, L. A., Paudel, K. R., & Jha, S. K. (2023). Progress in Understanding Metabolic Syndrome and Knowledge of Its Complex Pathophysiology. In *Diabetology* (Vol. 4, Issue 2, pp. 134–159). MDPI. <https://doi.org/10.3390/diabetology4020015>
- Katsimardou, A., Imprialos, K., Stavropoulos, K., Sachinidis, A., Doumas, M., & Athyros, V. (2019). Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Current Hypertension Reviews*, 16(1), 12–18. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>
- Kim, Y. (2019). The Effects of Fiber on Visceral Fat. In *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity* (pp. 449–458). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816093-0.00031-8>
- Ko, E., Yoon, E. L., & Jun, D. W. (2023). Risk factors in nonalcoholic fatty liver disease. In *Clinical and Molecular Hepatology* (Vol. 29, Issue supp1, pp. S79–S85). Korean Association for the Study of the Liver. <https://doi.org/10.3350/CMH.2022.0398>
- Kodoth, V., Scaccia, S., & Aggarwal, B. (2022). Adverse Changes in Body Composition During the Menopausal Transition and Relation to Cardiovascular Risk: A Contemporary Review. *Women's Health Reports*, 3(1), 573–581. <https://doi.org/10.1089/whr.2021.0119>
- Kos, K. (2020). Cardiometabolic Morbidity and Mortality with Smoking Cessation, Review of Recommendations for People with Diabetes and Obesity. *Current Diabetes Reports*, 20(12), 82–91. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01352-6/Published>
- Krakauer, N. Y., & Krakauer, J. C. (2019). The New Anthropometrics and Abdominal Obesity: A Body Shape Index, Hip Index, and Anthropometric Risk Index. *Nutrition in the*



*Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*, 19–27. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816093-0.00002-1>

Kumar, R., Raza Rizvi, M., & Saraswat, S. (2022). 2022, Kumar, Obesity and Stress A Contingent Paralysis. *International Journal of Preventive Medicine*, 13(95), 1–9.

Lechner, K., von Schacky, C., McKenzie, A. L., Worm, N., Nixdorff, U., Lechner, B., Kränkel, N., Halle, M., Krauss, R. M., & Scherr, J. (2020). Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(4), 394–406. <https://doi.org/10.1177/2047487319869400>

Lee, S., Kim, S. A., Hong, J., Kim, Y., Hong, G., Baik, S. Y., Choi, K., Lee, M. K., & Lee, K. R. (2022). Identification of genetic variants related to metabolic syndrome by next-generation sequencing. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00893-y>

Leiter, L. A., Fitchett, D. H., Gilbert, R. E., Gupta, M., Mancini, G. B. J., McFarlane, P. A., Ross, R., Teoh, H., Verma, S., Anand, S., Camelon, K., Chow, C. M., Cox, J. L., Després, J. P., Genest, J., Harris, S. B., Lau, D. C. W., Lewanczuk, R., Liu, P. P., ... Ur, E. (2011). Cardiometabolic risk in Canada: A detailed analysis and position paper by the Cardiometabolic risk working group. *Canadian Journal of Cardiology*, 27(2). <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2010.12.054>

León-Reyes, G., Argoty-Pantoja, A. D., Rivera-Paredes, B., Hidalgo-Bravo, A., Flores, Y. N., Salmerón, J., & Velázquez-Cruz, R. (2023). Interaction between SIDT2 and ABCA1 Variants with Nutrients on HDL-c Levels in Mexican Adults. *Nutrients*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/nu15020370>

- Li, Y. W., Kao, T. W., Chang, P. K., Chen, W. L., & Wu, L. W. (2021). Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89307-z>
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *5*(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Lin, L., Tan, W., Pan, X., Tian, E., Wu, Z., & Yang, J. (2022). Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904001>
- Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., & Wang, J. H. (2021). Gut microbiota in obesity. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 27, Issue 25, pp. 3837–3850). Baishideng Publishing Group Inc. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
- Liu, X., Wu, Q., Yan, G., Duan, J., Chen, Z., Yang, P., Bragazzi, N. L., Lu, Y., & Yuan, H. (2021). Cardiometabolic index: a new tool for screening the metabolically obese normal weight phenotype. *Journal of Endocrinological Investigation*, *44*(6), 1253–1261. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01417-z>
- Martínez-Hervás, S., Real-Collado, J. T., & Ascaso-Gimilio, J. F. (2021). Hypotriglyceridemias/hypolipidemias. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, *33*, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.011>
- Mika, A., Macaluso, F., Barone, R., Di Felice, V., & Sledzinski, T. (2019). Effect of exercise on fatty acid metabolism and adipokine secretion in adipose tissue. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 10, Issue JAN). Frontiers Media S.A.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00026>

Mohamed, S. M., Shalaby, M. A., El-Shiekh, R. A., El-Banna, H. A., Emam, S. R., & Bakr, A. F. (2023). Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. In *Food Chemistry Advances* (Vol. 3). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335>

Mosca, S., Araújo, G., Costa, V., Correia, J., Bandeira, A., Martins, E., Mansilha, H., Tavares, M., & Coelho, M. P. (2022). Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. In *Journal of Nutrition and Metabolism* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/4782344>

Ochoa-Guzmán, A., Moreno-Macías, H., Guillén-Quintero, D., Chávez-Talavera, O., Ordoñez-Sánchez, M. L., Segura-Kato, Y., Ortíz, V., Díaz-Díaz, E., Muñoz-Hernández, L., García, A., Pérez-Méndez, O., Zentella-Dehesa, A., Aguilar-Salinas, C. A., & Tusié-Luna, M. T. (2020). R230C but not – 565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL-cholesterol levels. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(8), 1061–1071. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01187-8>

Olivas-Aguirre, F. J., & Ochoa, C. (2016). *El Índice cintura-talla como predictor del daño cardiovascular*. <https://www.researchgate.net/publication/321229340>

Organización Mundial de la Salud. (2021). *Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Organización Panamericana de la Salud. (2023). *La OPS insta a hacer frente a la obesidad, principal causa de enfermedades no transmisibles en las Américas - OPS/OMS*. <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2023-ops-insta-hacer-frente-obesidad-principal->

causa-enfermedades-no-transmisibles

- Ponce, E. L., & Levy, T. S. (2023). La salud de los mexicanos en cifras: resultados de la Ensanut 2022. In *Instituto Nacional de Salud Pública* (pp. 1–5). <https://www.insp.mx/informacion-relevante/la-salud-de-los-mexicanos-en-cifras-resultados-de-la-ensanut-2022>
- Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., Leal, A., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Singhal, R., Mahawar, K., & Ramnarain, D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. In *BMC Endocrine Disorders* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
- Radi, S. H., Vemuri, K., Martinez-Lomeli, J., & Sladek, F. M. (2023). HNF4 $\alpha$  isoforms: the fraternal twin master regulators of liver function. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226173>
- Real, J. T., & Ascaso, J. F. (2021). Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, 33, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>
- Reveles, F., Reyes, R., Tlapale Vázquez Diseño formación, A., Pablo Luna, J., & Montiel, A. (2021). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. *Instituto Nacional de Salud Pública*.
- Santos-Laso, A., Gutiérrez-Larrañaga, M., Alonso-Peña, M., Medina, J. M., Iruzubieta, P., Arias-Loste, M. T., López-Hoyos, M., & Crespo, J. (2022). Pathophysiological mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease: From drivers to targets. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010046>
- Tahir, U. A., & Gerszten, R. E. (2023). Molecular Biomarkers for Cardiometabolic Disease:

Risk Assessment in Young Individuals. *Circulation Research*, 132(12), 1663–1673.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322000>

Vatier, C., Poitou, C., & Clément, K. (2014). Evaluation of Visceral Fat in Massive Obesity.

*Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*, 67–77.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407869-7.00006-4>

Witkowski, Colette., & Lewin, Benjamin. (2004). *Instructor's manual [for] Genes VIII*.

Pearson/ Prentice Hall.

Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Sharma, B. C., Mostafa, I., Bugianesi, E., Wong, V. W.-S.,

Yilmaz, Y., George, J., Fan, J., & Vos, M. B. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic

Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. In *Hepatology* (Vol. 69, Issue 6).

<https://doi.org/10.1002/hep.30251>

Zhu, Q., Yamagata, K., Miura, A., Shihara, N., Horikawa, Y., Takeda, J., Miyagawa, J., &

Matsuzawa, Y. (2003). T130I mutation in HNF-4 $\alpha$  gene is a loss-of-function mutation in

hepatocytes and is associated with late-onset Type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects.

*Diabetologia*, 46(4), 567–573. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1067-y>



**20. Anexos**

**Anexo 1. Consentimiento informado**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO GRADUAL PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS GENÉTICOS**

**Título del Protocolo/Tesis:**

Asociación de la Insulino Resistencia y variantes genéticas de los genes HNF4-A, HNF1A con la enfermedad de Hígado Graso NoAlcohólico en población mexicana: potenciales biomarcadores para su diagnóstico.

El Investigador que informa del Servicio (Nombre completo del investigador) .....MARIA GUAALUPE ORTIZ LOPEZ . del Hospital Juárez de México.  
(adscripción)

Teléfono de emergencia.....55 54 57 67 05.....  
(Celular del Investigador-disponible las 24 horas)

Persona a quien se informa: . ..... , de ..... de edad.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

*(Enunciar brevemente cada uno de los apartados en un lenguaje no médico, accesible a todas las personas).*

**\*\*1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.** *(Dar razones de carácter médico y social).*

.....  
.....

**\*\*2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos  
.....  
.....  
.....  
.....

*(La información deberá estar acotada en un lenguaje que sea claro para una persona sin conocimientos médicos, deberá detallar los objetivos y los resultados esperados)*

**\*\*3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

*(Explicar brevemente los beneficios esperados. Si existen estudios anteriores o alternativos, aunque sean de otros investigadores, se puede hacer referencia a ellos en este capítulo con la intención de ampliar la información).*

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que  
.....  
.....

Con este estudio conocerá de manera clara.....  
.....  
.....



Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.....  
.....  
.....

**\*\*4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y..... (Aquí se deberá detallar el o los procedimientos a seguir, anotando aquellos que pueden causar molestias, o que se acompañen de un riesgo igual o superior al mínimo, o bien que tienen efectos adversos en un determinado plazo. Al igual que en el apartado anterior, en un lenguaje claro para una persona sin conocimientos médicos).

La técnica puede fracasar por no conseguir la extracción de (describir en que tipo de producto se realiza su estudio ADN, ARN, miARN, etc) o por otros problemas de laboratorio que impidan la emisión de un diagnóstico completo.

El estudio se llevará a cabo por la institución \_\_\_\_\_ (en caso de realizar alguna parte de la investigación en otro lugar anotar estos datos, si no aclarar que por entero se realizará en el Hospital Juárez de México) que constituye la comisión científica de \_\_\_\_\_, y que está ubicado en \_\_\_\_\_. A dicho centro se remitirá la muestra biológica y es responsabilidad del Investigador Principal mantener la confidencialidad de sus datos personales bajo la normatividad vigente.

Usted tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas. La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, cuando este fuera el caso, usted será quien les transmita dicha información.

Se le advierte sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados en el proceso de análisis de la muestra, no relacionados con la patología de diagnóstico, y respecto a los mismos manifiesta:

- Quiero conocerlos       No quiero conocerlos       Delego en el médico esa decisión

Al término de la investigación, se contará con su muestra de (describir en que tipo de producto se realiza su estudio ADN, ARN, miARN, etc) desea que esa muestra:

- Se destruya       Se almacene para futuras investigaciones

En caso de desear que su muestra se almacene para futuras investigaciones, usted podrá ser contactado con posterioridad con el fin de obtener su consentimiento, cómo prefiere ser contactado:

---

Usted tiene derecho a revocar este consentimiento en cualquier momento, y a decidir también la destrucción de su muestra.

**\*\*5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160, Col. Magdalena de las Salinas, CP. 07760, Alcd. Gustavo A. Madero, CDMX  
Tel: (55) 5747 7632      www.gob.mx/salud/hjm



para la Salud esta investigación es considerada como:

Sin Riesgo

Riesgo Mínimo

Riesgo Mayor al mínimo

*(En caso de riesgo mínimo o mayor al mínimo. Anotar solamente los riesgos asociados al estudio, haciendo la aclaración de que también pudiera haber riesgos impredecibles que escapan al conocimiento del investigador)*

Este estudio consta de las siguientes fases:

La ..... primera implica.....

Posterior a (la toma de sangre, la maniobra X, el procedimiento etc.) se puede presentar (dolor o se puede llegar a formar una equimosis o morete etc.). Explicar con qué frecuencia se pueden presentar estos riesgos.

La segunda parte del estudio se le aplicará..... o consistirá de..... etc. (Hablar de los efectos adversos si se utiliza algún medicamento, si se aplica una vacuna o se realiza una maniobra, su frecuencia y su duración).

Puede haber efectos secundarios por..... que nosotros desconozcamos.

*(Agregar si hay reportes de muertes por estudios similares).*

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario derivado directamente de este estudio, se brindará atención en los siguientes términos:

(explicar claramente el procedimiento a seguir para cada uno de los eventos adversos secundarios)

.....  
.....  
.....  
.....

**\*\*6. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES**

**a. Normatividad**

El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

**b) Descripción de los Datos Personales que se solicitarán**

(El investigador deberá describir detalladamente los datos personales que solicitará con motivo del estudio)

\* Datos Personales de Identificación:

\* Datos Personales sensibles:

**c) Tratamiento**

El tratamiento y resguardo de sus datos personales será llevado a cabo por las siguientes personas:





Nombre: \_\_\_\_\_ (El investigador deberá especificar los nombres de todas las personas que tendrán acceso a esos datos incluyendo personal administrativo)  
Los datos personales serán tratados estadísticamente sin que se vulnere su identidad mediante el proceso de disociación. (Si tiene duda, pregunte al Investigador Principal en qué consiste el proceso de disociación)

**d) Transferencias**

(se deberá marcar con una X, la opción correspondiente)

- Sus datos personales y/o resultados que arroje el estudio, NO serán transferidos a ninguna persona física o moral ( )
- Sus datos personales y/o resultados del estudio podrán ser transferidos ( )

Especificar los datos que serán transferidos  
\_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ quien serán transferidos \_\_\_\_\_

(En el caso de protocolos de colaboración con otras Instituciones, Hospitales, Centro de Investigación, Universidades Nacionales o Internacionales)

**e) Aviso de Privacidad simplificado:**

El Investigador principal del Protocolo/Tesis de Investigación es el responsable del tratamiento de los datos personales y datos personales sensibles que usted proporcione con motivo de la participación en un protocolo de Investigación, mismos que serán tratados estadísticamente en materia de salud sin que se vulnere su identidad mediante el proceso de disociación, para proteger la identificación de los mismos, de conformidad con los artículos 1, 2, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, mismo que podrá consultar en el Portal Institucional:

<http://www.hospitaljuarez.salud.gob.mx>

**\*\*7. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.  
No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.  
No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.  
No recibirá pago por su participación.  
En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.  
La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.  
Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del (la) Dr(a). \_\_\_\_\_, Presidente del Comité de Investigación o el (la) Dr(a). \_\_\_\_\_, Presidenta del Comité de Ética en Investigación, en el área de Investigación del Hospital Juárez de México.  
Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.



Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
**\*\*Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

\_\_\_\_\_  
**\*\*Testigo 1 Fecha (parentesco)**

\_\_\_\_\_  
**\*\*Testigo 2 Fecha (parentesco)**

**\*\*Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del investigador Fecha**

**\*\*8. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

**Título del Protocolo/Tesis:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Investigador principal:

\_\_\_\_\_

Sede donde se realizará el estudio:

\_\_\_\_\_

Nombre del participante:

\_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este Protocolo/Tesis de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.**



\_\_\_\_\_  
Firma del participante o del padre o tutor      Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo Fecha

c.c.p El paciente. **(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)**

## Anexo 2. Cuestionario de consumo de alimentos y estilo de vida.

**Asociación de Resistencia a la Insulina y de las variantes genéticas de los genes HNF4-A, HNF1A con la enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico en población mexicana: Potenciales biomarcadores para su diagnóstico.**

### CUESTIONARIO DE CONSUMO DE ALIMENTOS Y ESTILO DE VIDA

Fecha:

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: M / F

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Comidas realizadas al día: 1 \_\_ 2 \_\_ 3 \_\_ 4 \_\_ 5 \_\_ otra: \_\_\_\_\_

Horarios de consumo de alimentos:

Desayuno: \_\_\_\_ Comida: \_\_\_\_ Cena: \_\_\_\_ Colación Matutina / Vespertina: \_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Frecuencia del consumo de alimentos

Grupo de alimentos	Alimento	Días de consumo (0-7 días)	Veces al día ¿Cuántas veces al día lo consumió?	Número de porciones consumidas
Verduras				
Frutas	Fruta entera/fruta picada			
	Jugo natural			
Cereales	Pan blanco o dulce			
	Pan integral			
	Totillas de harina			
	Tortillas			
	Tostadas/totopos/papas fritas/frituras			
Leguminosas	Frijol/Haba/Lentejas			
Alimentos de origen animal	Pescados			
	Mariscos			
	Pollo			
	Carnes rojas			
	Lácteos y derivados			
	Huevo			
Azúcares	Azúcar de mesa/miel			
	Dulces/chocolates			
	Refrescos/Jugos artificiales			
Grasas	Alimentos fritos/empanizados			
Comida rápida	Hamburguesa/Hotdog/Sándwich			
Condimentos salados	Jugo Magi/Salsa de soja/chile			
	tajín/Salsa Valentina			



Café	Normal / Descafeinado			
Bebidas alcohólicas				

**Recordatorio de 24 Horas**

Tiempo de comida	Alimento	Cantidad
Desayuno		
Colación matutina		
Comida		
Colación vespertina		
Cena		



**Actividad Física**

Leve (caminata, yoga, limpieza)

Nunca

Ocasional

Frecuente

Moderada (trotar, deportes, senderismo, baile, bicicleta)

Intensa (crossfit, trabajos de carga y descarga > a 2 horas, deportista de alto rendimiento)

**Estilo de vida**

Fumador

Automedicación

Realiza revisiones médicas semestrales

Realiza revisiones médicas anuales

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____