



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS9282541
DEL GEN *ABCA1* CON OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA E
HIPOALFALIPOPROTEINEMIA EN NIÑOS DE LA CIUDAD DE
MÉXICO.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

PRESENTA

MILDRED ANICETO VENTURA

DIRECTOR DE TESIS

**DR. MIGUEL
ALEXANDER VÁZQUEZ
MORENO**

COASESORA

**M. EN C. ANA LAURA
VÁZQUEZ MARTÍNEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2024.



**UNAM
CUAUTITLÁN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicatoria

A mis padres y hermanos, por todo el apoyo y cariño que me han brindado en cada paso que he dado. No existen palabras para expresar el inmenso amor y gratitud que les tengo.

A mis fieles amigos, Miguel y Sofia, por siempre alentarme a seguir y por todas las sonrisas que pasamos entre clase y clase.

A Ara y Ana por la hermosa amistad que me han dado, su cariño y los incontables cafés que compartimos durante este viaje.

Agradecimientos

A mi director de tesis, el Dr. Miguel Alexander Vázquez Moreno, por los consejos que me brindó y su valioso apoyo a mi proyecto.

A mis asesoras de tesis M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez, Dra. María Esther Revuelta Miranda, M. en C. Paola Edith Briseño Lugo, Dra. Mariana Dolores Hernández y Dra. María Eugenia Aranda Barradas, por las aportaciones a este trabajo.

El presente trabajo de tesis forma parte del proyecto “Asociación de las variantes rs9282541 del gen ABCA1 y rs79783591 del gen MC4R con obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia en niños de Ciudad de México” registrado ante el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS R-2023-785-037.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ABREVIATURAS	8
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	11
1. MARCO TEÓRICO	12
1.1 GENERALIDADES DE LA OBESIDAD	12
1.1.1 Definición y epidemiología de la obesidad	12
1.1.2 Diagnóstico de la obesidad	12
1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES METABÓLICAS	13
1.3 COMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA OBESIDAD	16
1.3.1 Resistencia a la insulina	16
1.3.2 Diabetes tipo 2	17
1.3.3 Hipertensión arterial	19
1.3.4 Dislipidemia	20
1.4 FACTORES DE RIESGO DE LA OBESIDAD	22
1.4.1 Modificables	22
1.4.2 No modificables	22
1.5 ABORDAJES GENÉTICOS DE LA OBESIDAD	23
1.6 IMPLICACIONES DE LA VARIANTE RS9282541 DEL GEN ABCA1 EN LA OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES METABÓLICAS	24
1.6.1 Descripción general del transportador ABCA1	24
1.6.2 Descripción general de la variante rs9282541	25
1.6.3 Asociación de la variante rs9282541 del gen ABCA1 con enfermedad metabólica	26
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
3. JUSTIFICACIÓN	27
4. OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo general	27
4.2 Objetivos específicos	27
5. HIPÓTESIS	28
6. METODOLOGÍA	28
6.1 Diseño experimental y población de estudio	28
6.2 Cálculo del tamaño de muestra	28
6.3 Mediciones antropométricas	29
6.4 Toma de muestras de sangre	30
6.5 Extracción de DNA y determinación de la variante rs9282541	30
6.6 Análisis estadístico	31
7. RESULTADOS	32
7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	32

7.2	COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LOS GENOTIPOS	33
7.3	ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS9282541 <i>ABCA1</i> CON OBESIDAD INFANTIL.....	34
7.4	ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS9282541 <i>ABCA1</i> CON FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO	35
7.5	ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS9282541 <i>ABCA1</i> CON RESISTENCIA A LA INSULINA	36
7.6	ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS9282541 <i>ABCA1</i> CON HIPOALFALIPOPROTEINEMIA	37
8.	DISCUSIÓN.....	38
9.	CONCLUSIONES.....	41
10.	REFERENCIAS	42
11.	ANEXOS	47

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Clasificación del peso corporal en niños de acuerdo con el IMCp.....	13
TABLA 2. Número de participantes necesarios para evidenciar el efecto de asociación entre la variante <i>rs928254</i> del gen <i>ABCA1</i> y la obesidad infantil en México.	29
TABLA 3. Comparación de características generales de los niños mexicanos con peso normal y obesidad.....	32
TABLA 4. Comparación de características generales en los genotipos GG, GA y AA	33
TABLA 5. Asociación de la variante <i>rs9282541</i> del gen <i>ABCA1</i> con factores de riesgo cardiometabólicos.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Moléculas secretadas por el Tejido Adiposo y procesos en los que se implican. .	15
Figura 2. Expansión del tejido adiposo	16
Figura 3. Tejido adiposo disfuncional y resistencia a la insulina	17
Figura 4. Factores que vinculan a la obesidad y la DT2.....	18
Figura 5. Prevalencia de diabetes en adultos mexicanos.....	18
Figura 6. Mecanismos de hipertensión en la obesidad.	19
Figura 7. Estructura de las lipoproteínas	21
Figura 8. Vía de transporte inverso del colesterol.	22
Figura 9. Mecanismo de acción del transportador <i>abca1</i> en macrófagos y hepatocitos.....	25
Figura 10. Obtención de las muestras de suero	30
Figura 11. Electroforesis en geles de agarosa al 0.8%.	31
Figura 12. Diagrama de asociación de la variante <i>ABCA1</i> rs9282541 con obesidad.....	34
Figura 13. Asociación de la variante de <i>ABCA1</i> rs9282541 con obesidad.....	34
Figura 14. Diagrama de asociación de la variante <i>ABCA1</i> rs9282541 con RI.	36
Figura 15. Asociación de la variante de <i>ABCA1</i> rs9282541 con resistencia a la insulina....	36
Figura 16. Diagrama de asociación de la variante <i>abca1</i> rs9282541 con hipoalfalipoproteinemia.....	37
Figura 17. Asociación de la variante de <i>abca1</i> rs9282541 con hipoalfalipoproteinemia.	37

ABREVIATURAS

ABCA1: transportador A1 del casete de unión a ATP

AMPK: cinasa activada por AMP (por sus siglas en inglés)

Apo: apolipoproteínas

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (por sus siglas en inglés)

CETP: proteína de transferencia de éster de colesterol (por sus siglas en inglés)

cHDL: lipoproteínas de colesterol de alta densidad (por sus siglas en inglés)

CL: colesterol libre

cLDL: lipoproteínas de colesterol de baja densidad

CT: colesterol total

DNA: ácido desoxirribonucleico (por sus siglas en inglés)

DT2: diabetes tipo 2

EC: esteres de colesterol

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ET-1: receptor de endotelina 1

FFA: ácidos grasos libres (por sus siglas en inglés)

GLUC: glucosa

GLUT4: transportador de glucosa 4

GWAS: estudio de asociación del genoma completo (por sus siglas en inglés)

HOMA-IR: evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina

IL-1 β : interleucina 1 β

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de masa corporal

IMCp: índice de masa corporal percentil

LCAT: enzima lecitina/colesterol aciltransferasa (por sus siglas en inglés)

MAF: alelo de menor frecuencia (por sus siglas en inglés)

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1 (por sus siglas en inglés)

NADPH: coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NF κ B: factor nuclear κ B (por sus siglas en inglés)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: Odds ratio

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1 (por sus siglas en inglés)

PAS: presión arterial sistólica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa (por sus siglas en inglés)

RI: resistencia a la insulina

SNPs: polimorfismos de un solo nucleótido (por sus siglas en inglés)

SNS: sistema nervioso simpático

SNVs: variantes de un solo nucleótido (por sus siglas en inglés)

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SR-B1: receptor depurador clase B tipo I (por sus siglas en inglés)

SRI-1: sustrato del receptor de insulina 1

TA: tejido adiposo

TG: triacilglicéridos

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés)

RESUMEN

La prevalencia de obesidad infantil en México es alta, lo que predispone a esta población a desarrollar resistencia a la insulina (RI), diabetes tipo 2 y dislipidemias. El gen *ABCA1* codifica para el transportador ABCA1, el cual es clave en la biosíntesis de las partículas de colesterol HDL (cHDL). Se ha reportado que la variante rs9282541 del gen *ABCA1* afecta la estructura de la proteína del transportador ABCA1 y se asocia con niveles disminuidos de cHDL. Con base en ello y los escasos estudios en población infantil mexicana, el objetivo del presente estudio fue investigar la asociación de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad, RI y niveles bajos de cHDL en niños de la Ciudad de México. Se analizaron datos antropométricos y bioquímico clínicos (relacionados con riesgo cardiometabólico) de 1,202 niños de 6 a 12 años con peso normal y obesidad. Se extrajo DNA genómico de células mononucleares periféricas y por PCR en tiempo real se determinaron los genotipos de la variante. En un modelo de regresión lineal ajustado por edad, sexo y obesidad, se encontró una asociación significativa entre la variante del gen y la disminución de cHDL en los modelos aditivo ($\beta = -3.136 \pm 0.812, p < 0.001$) y dominante ($\beta = -3.165 \pm 0.854, p < 0.001$). No se encontró ninguna otra asociación entre la variante, obesidad, RI o alguna variable de riesgo cardiometabólico. En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que la variante afecta la función del transportador ABCA1, lo cual se ve reflejado en una disminución de los niveles séricos de cHDL en la muestra de estudio.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha catalogado como un problema grave de salud a nivel global. En la actualidad México se posiciona como el país número uno en el mundo en obesidad infantil, lo que predispone a esta población a presentar problemas metabólicos como resistencia a la insulina (RI), diabetes tipo 2 (DT2), dislipidemias y en un futuro ser adultos con obesidad (1).

Se sabe que algunos genes tienen un papel crucial en la fisiología de la regulación del apetito y homeostasis de la energía, lo que además del componente ambiental, contribuyen al desarrollo de la obesidad. El estudio más reciente de todo el genoma (GWAS por sus siglas en inglés) identificó 941 variantes genéticas relacionadas con el índice de masa corporal (IMC), el cual se utiliza comúnmente para el diagnóstico de obesidad (2).

El transportador A1 del casete de unión a ATP (ABCA1) es una proteína que tiene un papel importante en la salida de colesterol mediada por Apo AI, ya que forma moléculas de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (cHDL) nacientes e inicia el proceso del transporte inverso del colesterol (3). Dentro del gen que codifica para este transportador (*ABCA1*) se han descrito distintas variantes, o polimorfismos, que modifican los niveles séricos de cHDL en diferentes poblaciones. Entre los polimorfismos que presenta el gen *ABCA1* se encuentra la variante rs9282541, que se ha considerado como exclusiva de la población nativa americana, la cual va desde el sur de Estados Unidos y América Central, hasta la Patagonia. Se ha reportado que esta variante afecta la estructura de la proteína ABCA1 y con ello se asocia a niveles disminuidos de cHDL, y de forma independiente con obesidad y diabetes en adultos mexicanos (4, 5).

En México existen pocos estudios de asociación de la variante rs9282541 con problemas metabólicos dirigidos en población infantil, por ello, en el presente trabajo se propuso investigar la asociación de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad, resistencia a la insulina e hipoalfalipoproteinemia en niños de la Ciudad de México.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Generalidades de la obesidad

1.1.1 Definición y epidemiología de la obesidad

La obesidad se define como una enfermedad compleja, multifactorial y generalmente prevenible, caracterizada por una acumulación excesiva de grasa y un estado de inflamación crónica de bajo grado (6, 7). Esta enfermedad tiene importantes consecuencias relacionadas con la salud mental, el cáncer, los trastornos cardiovasculares y los trastornos musculoesqueléticos. Además de efectos negativos sobre el individuo, afecta la economía, la calidad de vida y la productividad laboral (8).

La obesidad se ha catalogado como un problema de salud pública a nivel mundial que ha ido en aumento en los últimos años. En 1975 se reportó que poco menos del 1% de los niños y adolescentes con edades entre 5 y 19 años vivían con obesidad. Posteriormente, para 2016 esta cifra aumentó, y más de 124 millones viven con esta condición (6). Según datos reportados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020-2022 (ENSANUT 2023), en México la prevalencia de sobrepeso fue de 20% y de obesidad de 18.1% para niños de 5 años a 11 años. En adolescentes de 11 a 19 años, se reportó que el 41.1% presenta sobrepeso y obesidad (9).

1.1.2 Diagnóstico de la obesidad

Existen diferentes medidas antropométricas e indirectas de adiposidad, una de las más simples es la del peso. Por otro lado, el índice de masa corporal (IMC), incluye el peso y la talla para su determinación, ya que resulta del cociente del peso en kg entre la talla en m² (10). Sin embargo, debido a que este indicador no distingue entre la masa grasa y la masa muscular, la evaluación del peso corporal en población de 2 a 20 años se realiza con los percentiles de IMC (IMCp) que distinguen la edad y el sexo del individuo, como se muestra en la Tabla 1. El diagnóstico del peso corporal (bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad) es establecido en tablas de referencia proporcionadas por instancias como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11). Las tablas proporcionadas por el CDC resultan del análisis de cinco encuestas nacionales de salud y nutrición realizadas entre 1963 y 1994 (12), que involucran una cohorte

de niños estadounidenses, principalmente caucásicos que en su mayoría no fueron amamantados (11); mientras que los datos de la OMS se obtuvieron del estudio de niños provenientes de Brasil, Estados Unidos, Ghana, India, Omán y Noruega, los cuales en su mayoría se criaron en condiciones óptimas y fueron amamantados (13). Derivado de las diferentes poblaciones implicadas en cada método de clasificación, existen discrepancias en el punto de corte para diagnosticar la obesidad. Por un lado, la OMS trata con lo equivalente a una población sana para realizar sus tablas y propone el $IMCp \geq 97$ para determinar obesidad (14). Por otra parte, de acuerdo con la OPS (Organización Panamericana de la Salud), la CDC se inclina hacia datos más recientes donde hay un aumento de obesidad en la población, dando como punto de corte para el diagnóstico de obesidad $IMCp \geq 95$ (12). Se ha evidenciado que existe concordancia entre los diferentes métodos de clasificación. Sin embargo, múltiples estudios afirman que CDC presenta mayor especificidad para predecir y diagnosticar obesidad (15). Además el uso de esta referencia ayuda al personal de salud a brindar prevención primaria y con ello reducir el riesgo de afecciones secundarias asociadas a la obesidad en población pediátrica (13).

Tabla 1. Clasificación del peso corporal en niños de acuerdo con el IMCp

Categoría de peso	CDC(11)	OMS(16)
Bajo	<5.0	<3.0
Normal	5.0<85.0	3.0<85.0
Sobrepeso	85.0<95.0	85.0<97.0
Obesidad	≥ 95.0	≥ 97.0

1.2 Fisiopatología de la obesidad y sus complicaciones metabólicas

La obesidad se desarrolla principalmente como un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, por lo tanto, cuando el aporte energético es superior al necesario, se almacena en forma de grasa en el tejido adiposo (TA) (17).

Dentro de sus principales funciones, el TA se encarga de acumular energía en forma de lípidos y se considera como un órgano metabólico involucrado en la regulación de la homeostasis energética de todo el cuerpo a través del almacenamiento y liberación de lípidos;

además modula el apetito, la sensibilidad a la insulina, y tiene algunas funciones endocrinas (18, 19).

El TA secreta moléculas antiinflamatorias y proinflamatorias (Figura 1). Dentro de las antiinflamatorias podemos mencionar a la leptina, que actúa en el sistema nervioso central interactuando con varios sistemas de neuropéptidos hipotalámicos para regular la conducta alimentaria y el gasto energético (20). La producción y acción normales de la leptina son fundamentales para mantener el equilibrio energético. Otra de las moléculas antiinflamatorias es la adiponectina, una adipocina que en general posee propiedades antiinflamatorias, antidiabéticas y antiaterogénicas. Esta molécula se relaciona con el aumento de la sensibilidad a la insulina, la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo y músculo esquelético, la reducción de la liberación de glucosa en el hígado y aumenta la captación y metabolismo de glucosa y la adipogénesis (21). De las moléculas proinflamatorias secretadas por el TA, la resistina es un polipéptido que influye en la homeostasis de la insulina y la respuesta inflamatoria, ya que se ha demostrado que puede inhibir a la cinasa activada por AMP (AMPK) en el hígado y el músculo esquelético interfiriendo en la vía de señalización de la insulina. Además, la resistina puede unirse al receptor tipo Toll-4 en el hipotálamo y activar las vías de respuestas inflamatorias intracelulares como la vía de señalización del factor nuclear NF κ B (22). Por otro lado, las moléculas proinflamatorias TNF- α , IL-6 y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), se relacionan con la disminución directa de la sensibilidad a la insulina y el aumento de la lipólisis en los adipocitos. Por otro lado, la IL-6 conduce a la hipertrigliceridemia al estimular la lipólisis y la secreción hepática de triacilglicéridos, mientras que MCP-1 altera la sensibilidad a la insulina de los adipocitos (21, 23).

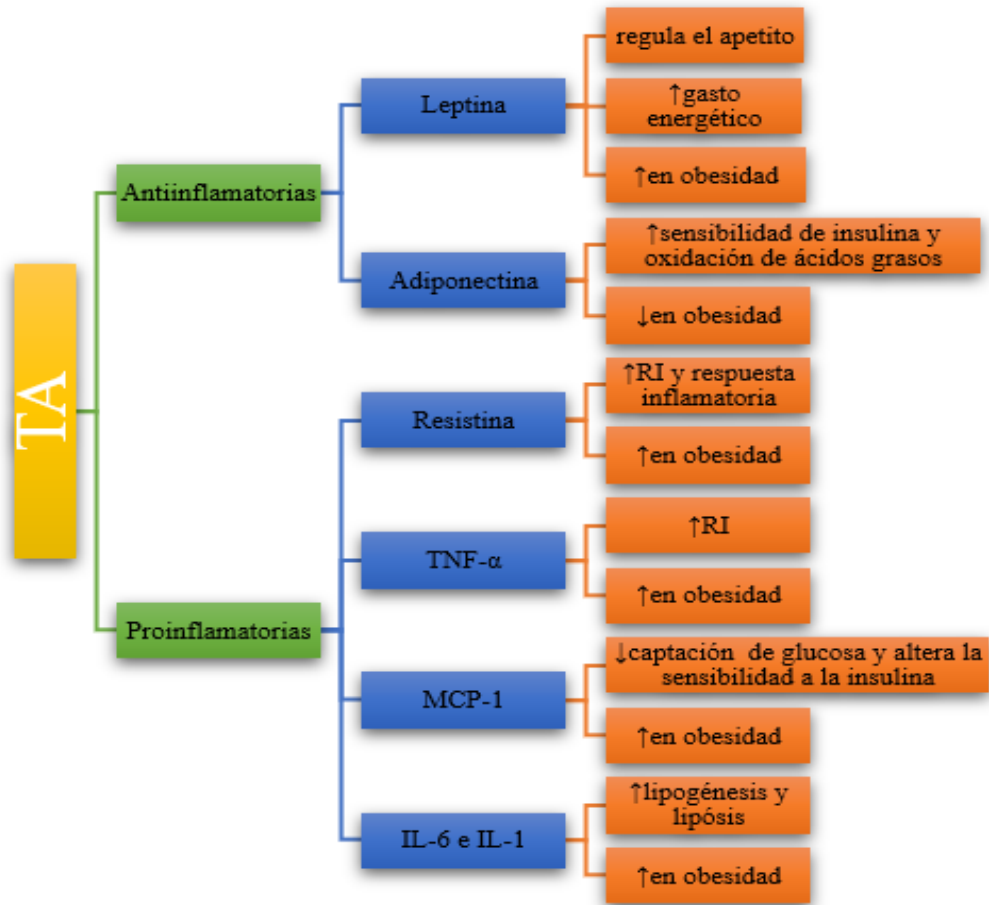


Figura 1. Moléculas secretadas por el Tejido Adiposo y procesos en los que se implican (creación propia).

Las funciones del tejido adiposo se modifican a medida que los adipocitos aumentan de tamaño en relación directa con el grado de obesidad. Cuando existe un exceso de acumulación de lípidos se desarrolla hiperplasia (generación nuevos adipocitos maduros a partir de preadipocitos) para mantener la función normal del tejido adiposo. Sin embargo, cuando la adipogénesis es limitada se genera hipertrofia (aumento del tamaño de las células existentes) del adipocito para continuar almacenando el exceso de energía (24). Pero una vez superado el tamaño umbral, el adipocito hipertrofiado manifiesta una disfunción en su actividad caracterizada por disminución de la sensibilidad a la insulina, hipoxia y el aumento de los parámetros de estrés oxidativo intracelular (Figura 2). Durante la hipertrofia, también se ven afectadas las vías de señalización del factor NFκB y la síntesis de adipocinas, incrementando la secreción de citocinas proinflamatorias (TNFα, IL-6, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 [PAI-1] y MCP-1). Por otro lado, también se genera una

disminución de la secreción de adiponectina y el reclutamiento de células proinflamatorias al interior del tejido adiposo, lo que incrementa la generación de especies reactivas de oxígeno por activación de enzimas como la NADPH oxidasa. Estos eventos contribuyen al estado de estrés oxidativo e inflamación subclínica crónica que está presente en la obesidad (24, 25).

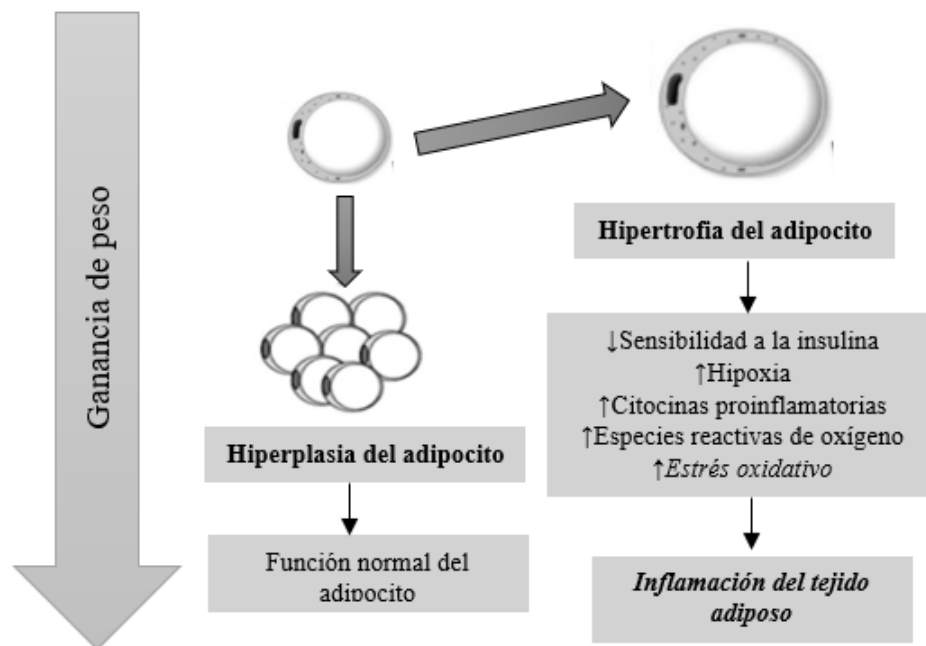


Figura 2. Expansión del tejido adiposo (Modificada de Suarez *et al.* 2017)(25).

1.3 Complicaciones metabólicas de la obesidad

1.3.1 Resistencia a la insulina

La RI se define como la incapacidad de responder a la insulina por parte de sus tejidos diana, tales como el TA, el músculo esquelético y el hígado, imposibilitando llevar a cabo adecuadamente la captación y utilización de la glucosa (17).

Se ha documentado que, durante la obesidad existe un aumento en la concentración de ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) en plasma, lo que conlleva a una reducción de la activación del sustrato del receptor de insulina 1 (SRI-1) en el tejido adiposo, hepático y músculo esquelético y la consecuente deficiencia en la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4). Además, debido a un aumento de la infiltración de macrófagos y otras células inmunitarias que conducen a un estado de inflamación crónica de

bajo grado en la obesidad, la secreción desregulada de citocinas proinflamatorias como TNF- α , resistina, IL-1 β e IL-6, producen efectos antagonistas de la insulina (26). Otro de los mecanismos que promueven la RI es la acumulación de grasa en los tejidos ectópicos como el hígado, músculo esquelético, corazón y depósitos viscerales que conduce a inflamación local y la consecuente RI (Figura 3). Por otro lado, en el páncreas se produce el reclutamiento de macrófagos, incrementando el estrés oxidativo que contribuye a la disfunción de la célula β y reducción de la secreción de insulina (27).

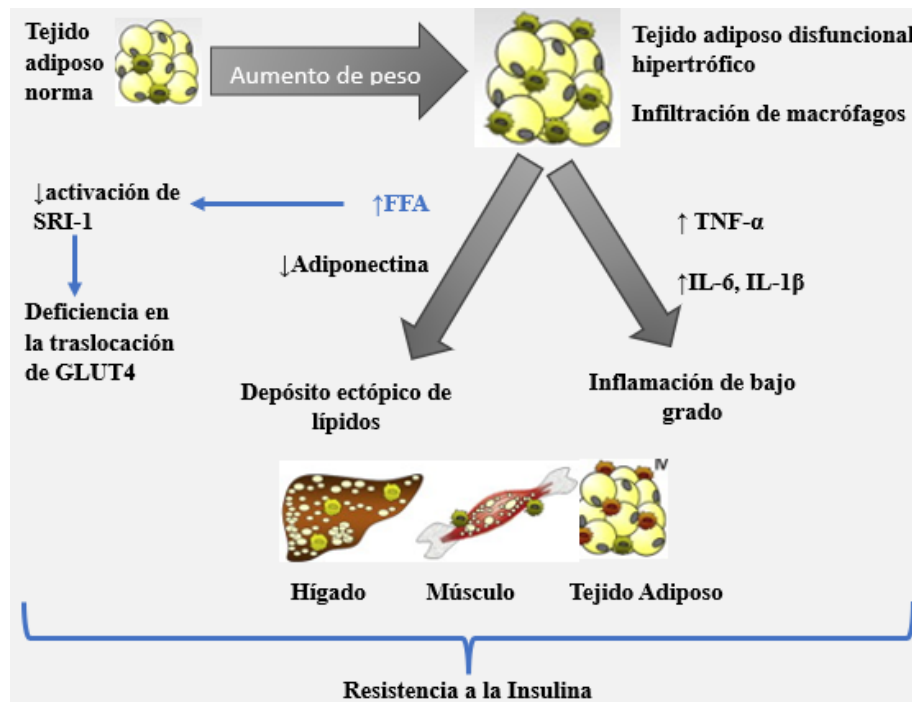


Figura 3. Tejido adiposo disfuncional y resistencia a la insulina (Modificado de Tsatsoulis *et al.* 2012.)(28).

1.3.2 Diabetes tipo 2

La diabetes es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, la más común es la DT2 que se genera cuando el cuerpo se vuelve resistente o no produce suficiente insulina. Esto inicialmente por el incremento en la producción de glucosa por el hígado, donde el páncreas se estimula ante la hiperglucemia para secretar mayores cantidades de insulina. Sin embargo, a largo plazo el estrés oxidativo crónico e inflamación provoca deficiencia en la producción de insulina en las células pancreáticas con apoptosis de estas condicionando la aparición de DT2 (24).

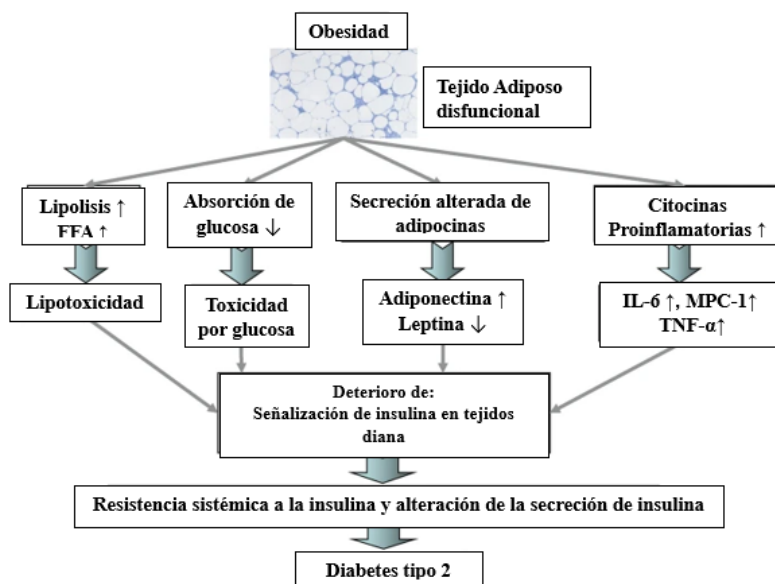


Figura 4. Factores que vinculan a la obesidad y la DT2 (modificado de Blüher, 2018).

La obesidad también es un factor que contribuye con el desarrollo de la DT2 (Figura 4). Existen varios mecanismos que vinculan a la obesidad con la diabetes como el aumento de la lipólisis, la mayor liberación de FFA del TA y la reducción de la absorción de glucosa que pueden causar una sensibilidad alterada a la insulina. También, la secreción alterada de adipocinas y citocinas proinflamatorias del TA pueden afectar directamente la señalización de la insulina o activar vías proinflamatorias en los tejidos diana como en el TA, el hígado y músculo, provocando resistencia a la insulina local y sistémica posteriormente, contribuyendo de esta forma al desarrollo de DT2 (29). De acuerdo con datos de ENSANUT 2022, la prevalencia de diabetes en adultos fue de 18.3%. El porcentaje con diagnóstico médico previo de diabetes se incrementó de 9.2% en 2012 a 12.6% para el 2022 (Figura 5) (30).

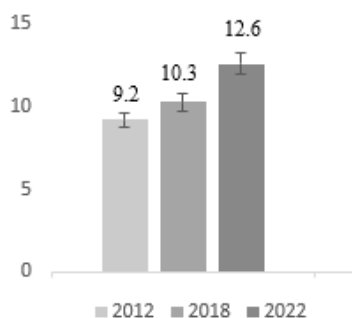


Figura 5. Prevalencia de Diabetes en adultos mexicanos (ENSANUT 2022).

1.3.3 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es un trastorno en donde los vasos sanguíneos tienen persistentemente una tensión elevada. La presión arterial (PA) se genera por la fuerza de la sangre que empuja las paredes de las arterias cuando el corazón bombea. Cuanto más alta es la tensión, más dificultad tiene el corazón para bombear, lo que puede incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares (31).

La PA se compone de la presión arterial sistólica (PAS) que representa la presión en los vasos sanguíneos cuando el corazón se contrae o late y la presión arterial diastólica (PAD) que se refiere a la presión en los vasos cuando el corazón descansa entre latidos (31).

Existen varios mecanismos que vinculan a la obesidad con la hipertensión, uno de estos es la alteración del TA, ya que se liberan adipocinas como la leptina, resistina e IL-6, que aumentan la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y contribuyen a la RI y la hipertensión asociada a la obesidad (32). Por otro lado, las personas con obesidad e hipertensión presentan niveles elevados de aldosterona debido a que se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como consecuencia de la RI. La aldosterona provoca el aumento de la absorción de sodio y agua, lo que lleva a un aumento de la presión arterial (33).

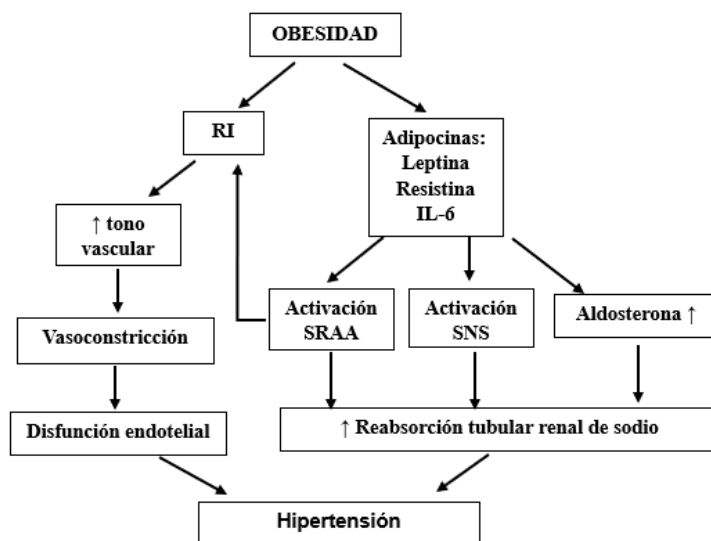


Figura 6. Mecanismos de Hipertensión en la Obesidad (Modificado de Negase *et al.* 2009)(34).

La hipertensión en las personas con obesidad también se puede generar por el aumento del tono vascular mediado por la endotelina-1, que al estimularse por el receptor ET-1 provoca vasoconstricción y disfunción endotelial en estas personas. La insulina tiene efecto vasculoprotector sobre la pared arterial, por lo tanto, cuando aumenta la actividad del SRAA y se genera RI se pierde la actividad protectora, contribuyendo a la disfunción endotelial y la rigidez arterial que preceden al desarrollo de hipertensión (Figura 6) (35). De acuerdo con datos reportados por la OMS, se estima que 1.280 millones de adultos presentan hipertensión. Además es una de las principales causas de muerte prematura a nivel mundial. En México la prevalencia de hipertensión en adultos en 2022 fue de 47.8% (31, 36).

13.4 Dislipidemia

La dislipidemia consiste en el aumento de triacilglicéridos (TG) y FFA, disminución de los niveles cHDL y aumento de lipoproteínas de colesterol de baja densidad (cLDL) (37). La dislipidemia más frecuente en México es la hipoalfalipoproteinemia, cHDL <40 mg/dL o <50 mg/dL para hombres y mujeres respectivamente, la cual se ha informado que afecta a cerca del 55.2% de los adultos (38).

El colesterol es un componente de la membrana celular, sintetizado principalmente en el hígado. Los TG son compuestos de glicerina unidos a tres cadenas de ácido grasos, se almacenan en el TA y cuando se necesita un aporte energético, experimentan lipólisis liberando FFA, que pasan a la circulación unidos a albúmina. El colesterol y los TG son lípidos insolubles por lo que se transportan como lipoproteínas en el plasma una vez que son asociados a proteínas como las apolipoproteínas (Apo) que tienen la capacidad de solubilizar los lípidos en la sangre (Figura 7) (39, 40).

El colesterol total (CT) es la suma del colesterol transportado en las partículas de cLDL, cHDL y otras lipoproteínas. El cLDL tiene la función de transportar colesterol a los tejidos, mientras que el cHDL transporta el colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado para que se eliminado en las heces o excretado a través de los ácidos biliares (39).

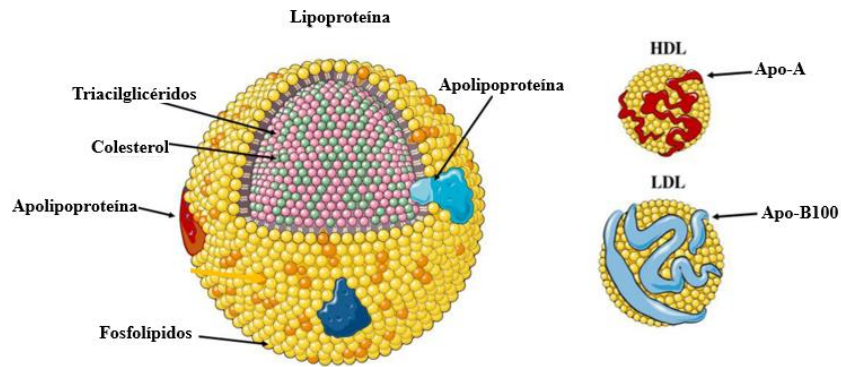


Figura 7. Estructura de las lipoproteínas (Modificado de Research Gate, 2024)(41)

En la dislipidemia, las citocinas proinflamatorias afectan el metabolismo de cHDL, ya que contribuyen en la disminución de la producción de Apo-AI, principal proteína constituyente de cHDL. En los macrófagos, las citocinas proinflamatorias disminuyen la expresión del miembro 1 de la subfamilia A del casete de unión a ATP (ABCA1) y ABCG1, disminuyendo así la salida de fosfolípidos y colesterol de la célula e impidiendo su adhesión al cHDL. Con esto disminuye la producción y actividad de LCAT (enzima lecitina/colesterol aciltransferasa), limitando la conversión de colesterol en HDL, que es necesario para formar una partícula de HDL esférica normal y facilitar la capacidad de HDL de transportar colesterol (42). Posteriormente, cuando disminuyen los niveles de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), también disminuye el movimiento del colesterol de HDL a las lipoproteínas que contienen Apo-B. De esta forma se reduce la expresión del receptor depurador clase B tipo I (SR-B1) en el hígado, el cual tiene un papel clave en la absorción de colesterol de las partículas de HDL en los hepatocitos. En conjunto, estos cambios inducidos por las citocinas proinflamatorias dan como resultado una disminución en el transporte inverso de colesterol (Figura 8) (42).

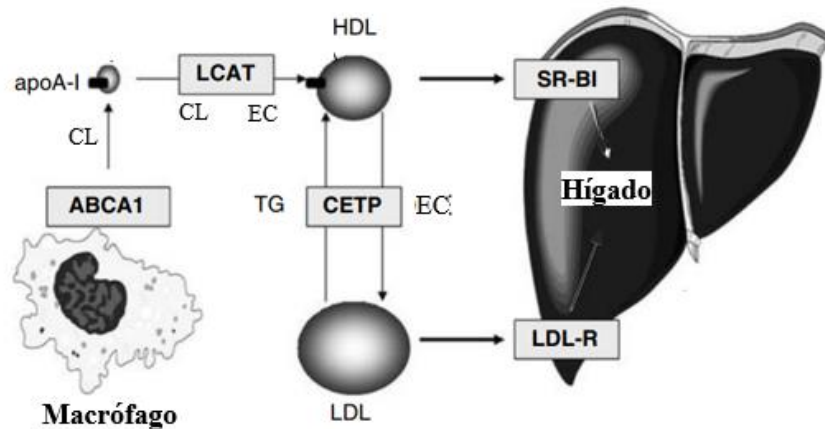


Figura 8. Vía de transporte inverso del colesterol. Apo A-1 interactúa con ABCA1 en macrófagos removiendo el CL intracelular. LCAT esterifica CL a EC hasta formar cHDL esférico maduro. La partícula madura de cHDL participa en el transporte inverso del colesterol interactuando con el receptor SR-B1 en el hígado. CETP transfiere EC del HDL a LDL (Modificado de Burgess *et al.* 2006) (43).

1.4 Factores de riesgo de la obesidad

1.4.1 Modificables

Los factores modificables son todas las características en donde se puede intervenir para reducir el riesgo de desarrollar alguna patología (44). En este sentido, los factores de riesgo modificables de mayor importancia en la obesidad son:

- 1) los hábitos de alimentación y
- 2) la actividad física (45)

El consumo en exceso de alimentos y bebidas con alto contenido energético, como azúcares o grasas, se relaciona en gran medida con obesidad y enfermedades crónicas. Por otra parte, la vida sedentaria se ha asociado con un IMC alto. Otros factores son los socioculturales y los conductuales, como el nivel de ingresos o el consumo de alcohol y tabaco (45).

1.4.2 No modificables

En los factores de riesgo no modificables no se puede intervenir y por lo tanto, tampoco en la prevención de enfermedades (44). Entre estos factores se encuentran:

- 1) El sexo, donde en las mujeres hay una mayor tendencia de acumular grasa en las caderas y glúteos, en el caso de los hombres la acumulación se da en el abdomen o estómago, lo que se considera como un factor de riesgo que conduce a problemas de enfermedad coronaria (46).
- 2) La edad, dado que generalmente las personas aumentan de peso a medida que envejecen. Además, los niños que tienen obesidad son más propensos a tener obesidad cuando se vuelven adultos (46).
- 3) La genética del individuo.

1.5 Abordajes genéticos de la obesidad

Aunque gran parte de la variabilidad del peso corporal y la adiposidad puede explicarse por la interacción de factores ambientales con factores biológicos como la edad, el sexo y el origen étnico, la heredabilidad genética también juega un papel crucial en la fisiopatología de la obesidad (47).

La heredabilidad genética se define como la fracción de la varianza fenotípica total de un rasgo cuantitativo atribuible a factores genéticos en un ambiente específico (47). Los estudios de heredabilidad genética se han realizado mediante estudios de genética clásica realizados en familias, gemelos y gemelos en adopción. En diferentes grupos étnicos se ha estimado que la heredabilidad del peso corporal varía de 40% a 52% en estudios realizados en familias y de 69% a 75% en estudios realizados en gemelos (48).

La identificación de genes asociados con la obesidad depende de su clasificación genética, ya que puede ser de origen monogénico o poligénico (49). En el estudio de la obesidad monogénica se incluye a pacientes con obesidad severa junto con sus familiares afectados y el diseño se enfoca en buscar posibles mutaciones causales en genes funcionales. El estudio de las formas comunes de obesidad (obesidad poligénica) generalmente se busca realizar en la medida de lo posible a gran escala en grupos poblacionales para identificar polimorfismos genéticos asociados con la obesidad en diseños de casos y controles, o con marcadores continuos como el IMC en diseños transversales (48).

Aunque la interacción de factores genéticos y ambientales relacionados con la susceptibilidad de desarrollar obesidad es bastante compleja (50), en las últimas décadas el

avance tecnológico de genotipado, a través del estudio de las variantes de un solo nucleótido (SNVs) también conocidos como polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), en genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS), han permitido la identificación de más de 1,100 *loci* independientes asociados con obesidad y/o IMC en diferentes grupos étnicos (49).

Los SNPs pueden ser comunes o raros en poblaciones específicas, e incluso pueden considerarse como factores de riesgo o protección para desarrollar obesidad o cualquiera de sus complicaciones metabólicas. A la fecha son pocas las variantes que han mostrado asociación con marcadores de obesidad o enfermedad metabólica reproducible en más de un grupo poblacional o grupos étnicos (49).

1.6 Implicaciones de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* en la obesidad y sus complicaciones metabólicas

1.6.1 Descripción general del transportador ABCA1

El gen del transportador A1 del casete de unión a ATP (*ABCA1*) abarca 149 kb y contiene 50 exones que codifican una proteína transportadora de la membrana celular altamente polimórfica con un tamaño de 240 kDa y 2261 aminoácidos (51). Se expresa en gran medida en los hepatocitos, adipocitos, macrófagos y células de músculo liso (52). La función principal del transportador ABCA1 es promover la salida de colesterol y fosfolípidos celulares. También, cuando se combina con apolipoproteínas extracelulares forma moléculas de cHDL nacientes, lo que se considera como el inicio del transporte reverso de colesterol, y transporta los fosfolípidos y colesterol de las células periféricas al hígado (Figura 9). Por lo tanto, el transportador ABCA1 contribuye a la homeostasis del colesterol (3). Se ha demostrado que los polimorfismos comunes del gen *ABCA1* influyen en la función del transportador ABCA1, lo que resulta en la biosíntesis alterada de las partículas de cHDL (53).

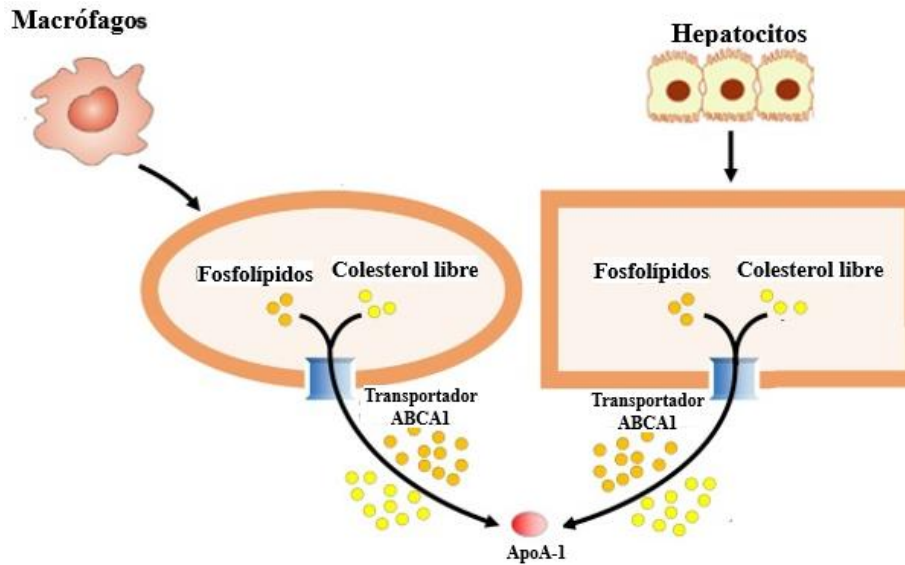


Figura 9. Mecanismo de acción del transportador ABCA1 en macrófagos y hepatocitos (Modificado de Haerian *et al.* 2017).

1.6.2 Descripción general de la variante rs9282541

La variante rs9282541(G/A) del gen *ABCA1*, llamada también variante R230C, es un polimorfismo en el exón 7 del gen *ABCA1*; se da por el cambio del nucleótido citocina por timina (C>T) en la posición 688. Debido a este cambio se genera la sustitución del aminoácido arginina por cisteína en la posición 230 (R230C) de la proteína. Esta variante puede modificar la función y la estructura del transportador ABCA1 (54).

La variante rs9282541 fue descrita por primera vez por Acuña-Alonzo *et al.* en 2010, encontrando que es predominante en la población nativa del continente americano y nula en población asiática y europea (55).

En modelos celulares se demostró que la presencia de la variante rs9282541 disminuye hasta 30% el flujo de colesterol (55). La frecuencia de los genotipos de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* reportada por el proyecto de los 1000 Genomas para población mexicana es 86% y 14% para G/G y G/A, respectivamente, y hasta el momento existe evidencia de asociación directa de esta variante con el síndrome metabólico y riesgo de DT2 en población mexicana (56-58).

1.6.3 Asociación de la variante rs9282541 del gen ABCA1 con enfermedad metabólica

Uno de los primeros estudios realizado por Villarreal-Molina *et al.* en 2008, muestra que la variante rs9282541 en *ABCA1* se asocia con DT2 de inicio temprano en adultos mexicanos (59). En 2010 Flores *et al.* encontraron que esta misma variante del gen *ABCA1* juega un papel importante en la regulación del nivel de HDL y la distribución de las subclases de HDL en niños mexicanos sanos en edad escolar (60).

Además, en otro estudio realizado en 2015 por Lara-Riegos *et al.* indican que la variante está asociada con la DT2 en la población maya adulta, ya que ellos encontraron que el genotipo CT/TT de la variante presentó niveles significativamente más bajos de glucosa en ayunas en comparación con los portadores del genotipo ancestral CC (61). En este mismo año, Gamboa *et al.* realizaron uno de los primeros estudios donde confirmaron la asociación de la variante con niveles bajos de colesterol HDL en niños mexicanos (62).

Vincent *et al.* en 2019 realizaron un estudio en individuos con peso normal y con obesidad, donde encontraron una menor expresión de ABCA1 en tejido adiposo visceral, la cual se asoció con obesidad y resistencia a la insulina, donde esta última fue independiente de la presencia de obesidad (63). En 2020, Ochoa *et al.* realizaron un estudio en población mexicana, y reportaron que el alelo rs9282541 de *ABCA1* se asocia con DT2, a través de su efecto en la reducción de los niveles de cHDL (64).

Velázquez-Román *et al.* en 2021, realizaron un estudio de asociación entre cuatro variantes de diferentes genes relacionados con la obesidad, entre ellas la variante rs9282541, en adultos de Sinaloa, México; y reportaron mediante un análisis de riesgo acumulado, que el alelo de riesgo de la variante rs9282541 es factor de riesgo genético en la obesidad en estas condiciones (65).

Recientemente, Flores *et al.* en 2022, también publicaron un estudio en el que reportan que la variante se asoció con niveles bajos de cHDL y confirió una susceptibilidad significativa al síndrome metabólico en adultos jóvenes mexicanos (5).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, debido a que se asocia altamente a complicaciones metabólicas relacionadas con el riesgo cardiovascular. En este sentido, México ocupa el primer lugar mundial en obesidad infantil. Además, 2 de cada 10 y 1 de cada 2 adultos mexicanos presentan diabetes y dislipidemia, respectivamente. Actualmente, los estudios que evidencian la asociación de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad, resistencia a la insulina e hipoalfalipoproteinemia en población mexicana se han realizado principalmente en adultos.

3. JUSTIFICACIÓN

Estudios recientes han demostrado que las variantes rs9282541 del gen *ABCA1* se asocian con obesidad, DT2 y dislipidemia en población adulta de México. Sin embargo, aún son pocos los estudios realizados en población infantil, por tal motivo, poco se sabe de su asociación con la obesidad, RI o dislipidemia. En este sentido, resulta de importancia analizar la asociación de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad, RI e hipoalfalipoproteinemia en niños de la Ciudad de México.

4. OBJETIVOS

4.1 *Objetivo general*

Analizar la asociación de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad, RI e hipoalfalipoproteinemia en niños de la Ciudad de México.

4.2 *Objetivos específicos*

- Recopilar los datos de peso, talla, edad y sexo para determinar el IMC y la frecuencia de niños con obesidad en Ciudad de México.
- Obtener una muestra de sangre para determinar los parámetros bioquímicos (CT, cHDL, cLDL, TG, glucosa [GLUC] e insulina).
- Extraer DNA y determinar la frecuencia genotípica y alélica de la variante rs9282541 del gen *ABCA1*.
- Estimar la asociación de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad, RI e hipoalfalipoproteinemia en niños de la Ciudad de México.

5. HIPÓTESIS

La variante rs9282541 del gen *ABCA1* se asocia con obesidad, RI y factores de riesgo cardiometabólico en niños de la Ciudad de México.

6. METODOLOGÍA

6.1 *Diseño experimental y población de estudio*

Se realizó un estudio transversal de casos y controles de obesidad en 1,202 niños (752 con peso normal y 450 con obesidad). Los criterios de inclusión fueron:

- a) Edad de 6 a 12 años
- b) Ambos sexos
- c) Sin parentesco consanguíneo
- d) Residentes de la Ciudad de México.

En los criterios de exclusión se incluyó:

- a) Uso de medicamentos que alteraran el metabolismo de los lípidos
- b) Hiperglucemia
- c) Dislipidemia.

La presente tesis forma parte del proyecto “Asociación de las variantes rs9282541 del gen *ABCA1* y rs79783591 del gen *MC4R* con obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia en niños de Ciudad de México”, aprobado por el comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (CONBIOETICA-09-CEI-009-20160601) con el número de registro R-2023-785-037. Este proyecto se realizó cumpliendo con la Declaración de Helsinki. Antes de la participación de cada niño al estudio, se solicitó la firma de un consentimiento informado y asentimiento por parte de los padres (o tutores legales) y los niños respectivamente.

6.2 *Cálculo del tamaño de muestra*

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con el programa Quanto con un diseño de casos y controles. Para este cálculo se usó la frecuencia del alelo menor (MAF, por sus siglas en inglés) de la variante *rs928254* del gen *ABCA1* (A= 7%). Para el cálculo también se usó la frecuencia de obesidad en niños mexicanos (18.1%) (9), una significancia a dos colas menor

a 0.05 y un poder estadístico de 80%. La Tabla 2 muestra el tamaño de muestra total necesario para evidenciar el efecto de asociación entre la variante *rs928254* del gen *ABCA1* y la obesidad infantil en México.

De acuerdo con lo publicado por Velázquez-Román *et al.* en 2021, se esperó un efecto de asociación entre variante *rs928254* del gen *ABCA1* y la obesidad, de OR (Odds Ratio) de 1.5(65). En este sentido, según la Tabla 2, fue necesario un tamaño de muestra total de 1,200 niños (752 con peso normal y 450 con obesidad).

Tabla 2. Número de participantes necesarios para evidenciar el efecto de asociación entre la variante *rs928254* del gen *ABCA1* y la obesidad infantil en México.

Coefficiente de asociación (OR)	Tamaño de muestra
1.1	25,800
1.2	6,900
1.3	3,200
1.4	1,900
1.5	1,200
1.6	1,000
1.7	760
1.8	600
1.9	500
2.0	400

6.3 Mediciones antropométricas

Todas las medidas fueron realizadas por personal capacitado. Los participantes fueron pesados y medidos con una báscula digital (Seca, Hamburgo, Alemania) y un estadiómetro portátil (Seca). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso (Kg) entre el cuadrado de la talla (m²). La categoría de peso corporal se definió de acuerdo con los percentiles de IMC para edad y sexo propuestos por el CDC. (Peso normal: IMC 5-85 percentil; Obesidad: IMC ≥ 95 percentil) (66) .

6.4 Toma de muestras de sangre

Todos los niños incluidos en el estudio se citaron con un ayuno previo de 8-10 horas para la toma de una muestra de sangre. Las muestras se tomaron en un tubo con EDTA como anticoagulante y en uno sin anticoagulante. La muestra en el tubo con EDTA se empleó para la extracción de DNA genómico y la muestra en el tubo sin anticoagulante con gel separador se utilizó para obtener el suero (Figura 10) y determinar CT, cHDL, cLDL, TG y GLUC mediante ensayos enzimáticos colorimétricos (Pointe Scientific, Canton, MI) utilizando un analizador bioquímico automatizado (Mindray BS-200, Mindray Medical International Limited), Shenzhen, China). La determinación de insulina se realizó por quimioluminiscencia y el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) se determinó con la siguiente fórmula: $HOMA-IR = [glucosa \text{ mg/dL} \times insulina \text{ } \mu\text{U/mL}] / 405$ (67).

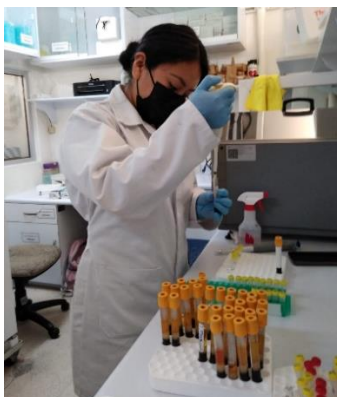


Figura 10. Obtención de las muestras de suero.

6.5 Extracción de DNA y determinación de la variante rs9282541

El DNA genómico se extrajo de células mononucleares periféricas, utilizando el equipo AutoGenFlex STAR (Auto-Gen, Holliston, MA, EE. UU.). La pureza e integridad se evaluaron con las mediciones de absorbancia 260/280 nm (BioTek Instruments, Winooski, VT) y con electroforesis en geles de agarosa al 0.8% teñidos con SYBR™ Safe (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) (Figura 11). Los genotipos rs9282541 del gen *ABCA1* se determinaron por PCR en tiempo real con el equipo 7900HT Fast Real-Time PCR system (Applied Biosystems, CA, USA) con sondas TaqMan siguiendo los protocolos estándar

(Anexo 1). La discriminación de genotipos se evaluará mediante el “software SDS” (Applied Biosystems, CA).

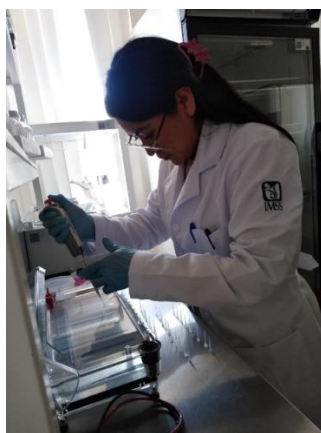


Figura 11. Electroforesis en geles de agarosa al 0.8%.

6.6 Análisis estadístico

La distribución normal de variables continuas se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de las variables que no mostraron normalidad se utilizaron pruebas no paramétricas. La diferencia entre casos y controles de variables continuas paramétricas y no paramétricas se evaluaron con las pruebas *t* de *Student* y U de Mann Whitney, respectivamente. La diferencia entre variables continuas paramétricas y no paramétricas y los genotipos se evaluaron con ANOVA y Kruskal Wallis respectivamente. Las variables categóricas se evaluaron con Chi cuadrada (X^2). La asociación de variables continuas y categóricas se evaluaron utilizando modelos de regresión lineal y logística, ajustado por edad y sexo. Para el caso de las variables que no presentaron normalidad, se aplicó el método de transformación de rangos inversos para alcanzar la normalidad.

Los valores transformados se utilizaron posteriormente en los análisis. Las asociaciones se probaron bajo los modelos genéticos: aditivo, dominante y recesivo. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se verificó utilizando la prueba de X^2 con 1 grado de libertad. Los valores *p* de dos colas <0.05 se consideraron significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el “software SPSS” (versión 22.0, IBM, Armonk, Nueva York).

7. RESULTADOS

7.1 Características generales de la muestra de estudio

Las características generales de la muestra de estudio se presentan en la Tabla 3. Se compararon 752 niños con peso normal y 450 niños con obesidad. La comparación entre las variables sexo y edad no fueron significativas entre los dos grupos ($P \geq 0.090$). Los niños con obesidad presentaron valores mayores de IMC, PAS, PAD, GLUC, CT, cLDL, TG, insulina y HOMA-IR que los niños con peso normal ($P \leq 0.008$). Por el contrario, los niveles de cHDL en grupo de peso normal fueron mayores que en el grupo de niños con obesidad ($p < 0.001$). La comparación de la frecuencia de los genotipos GG, GA y AA de la variante rs9282541 en el grupo de peso normal y el grupo de niños con obesidad no fue significativa ($p = 0.419$).

Tabla 3. Comparación de características generales de los niños mexicanos con peso normal y obesidad

Variable	Peso normal n = 752	Obesidad n = 450	Valor p
Niñas, n (%)	354 (47.1)	190 (42.2)	0.102
Edad (años)	9.0 (3.0)	10.0 (3.0)	0.090
IMC (kg/m ²)	16.630 (2.535)	24.290 (4.650)	<0.001
PAS (mmHg)	98.0 (15.0)	108.0 (10.0)	<0.001
PAD (mmHg)	65.0 (10.0)	70.0 (9.5)	<0.001
GLUC (mg/dL)	82.210 ± 8.757	82.660 ± 8.803	<0.001
CT (mg/dL)	157.0 (40.5)	164.0 (44.0)	0.008
cHDL (mg/dL)	54.0 (17.0)	43.0 (15.0)	<0.001
cLDL (mg/dL)	97.0 (31.0)	109.0 (32.0)	<0.001
TG (mg/dL)	70.0 (35.0)	119.0 (85.0)	<0.001
Insulina (UI/mL)	2.1 (1.53)	5.65 (8.7)	<0.001
HOMA-IR (mg/dL)	0.436 (0.3)	1.102 (1.8)	<0.001
rs9282541 <i>ABCA1</i> GG, n (%)	585.0 (77.8)	345.0 (76.7)	0.419
rs9282541 <i>ABCA1</i> GA, n (%)	159.0 (21.1)	103.0 (22.9)	
rs9282541 <i>ABCA1</i> AA, n (%)	8.0 (1.1)	2.0 (0.4)	

Datos representados como N (%), media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil). La diferencia en la proporción de sexos, genotipos, medias y medianas se analizaron con las pruebas Chi cuadrada, *t* de Student y U de Mann Whitney, respectivamente. Los valores significativos p (< 0.05) se muestran en negritas.

7.2 Comparación de las características generales en los genotipos

En la Tabla 4 se comparan las características generales entre los genotipos GG, GA y AA de la variante rs9282541 *ABCA1*. La mediana de concentración de cHDL disminuyó significativamente cuando se presentaron una y dos copias del alelo variante (A): GG = 50 mg/dL; GA = 48.0 mg/dL; AA = 41.5 mg/dL; $p < 0.001$. En el resto de las variables antropométricas y bioquímico clínicas no se observó diferencia significativa entre los genotipos ($P \geq 0.198$).

Tabla 4. Comparación de características generales en los genotipos GG, GA y AA.

Variable	GG n = 935	GA n = 262	AA n = 10	Valor p
Niñas, N(%)	427 (45.7)	116 (44.3)	4 (40)	0.871
Edad (años)	9.0 (3.0)	9.0 (3.0)	9.5 (3.5)	0.496
IMC (kg/m ²)	17.810 (6.262)	18.21 (6.680)	16.730 (3.925)	0.395
PAS (mmHg)	100 (19.0)	100 (17.0)	95.0 (17.5)	0.198
PAD (mmHg)	68.0 (10.0)	70.0 (12.5)	67.5 (11.625)	0.412
GLUC (mg/dL)	81.955 \pm 8.760	83.654 \pm 8.610	87.0 \pm 12.767	0.399
CT (mg/dL)	161.5 (40.0)	157.0 (41.0)	141.0 (34.25)	0.243
cHDL (mg/dL)	50.0 (18.0)	48.0 (13.0)	41.5 (9.82)	<0.001
cLDL (mg/dL)	101.0 (32.25)	100.0 (33.0)	90.5 (29.978)	0.679
TG (mg/dL)	78.0 (54.0)	78.0 (52.0)	79.0 (13.5)	0.862
Insulina(UI/mL)	2.4 (3.25)	2.4 (3.92)	4.2 (31.44)	0.943
HOMA-IR (mg/dL)	0.485 (0.7)	0.490 (0.8)	0.122 (0.937)	0.393

Datos representados como N (%), media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil). La diferencia en la proporción de sexos, genotipos, medias y medianas se analizaron con las pruebas Chi cuadrada, ANOVA y Kruskal Wallis, respectivamente. Los valores significativos p (< 0.05) se muestran en negritas.

7.3 Asociación de la variante rs9282541 *ABCA1* con obesidad infantil

Se investigó la asociación entre la variante rs9282541 *ABCA1* con obesidad infantil bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustado por edad y sexo (Figuras 12 y 13). Ninguno de los modelos mostró asociación significativa: Aditivo: OR = 1.078, IC95% 0.821-1.417, $p = 0.589$; Dominante: OR = 1.111, IC95% 0.834-1.480, $p = 0.471$; Recesivo: OR = 0.540, IC95% 0.108- 2.696, $p = 0.452$.

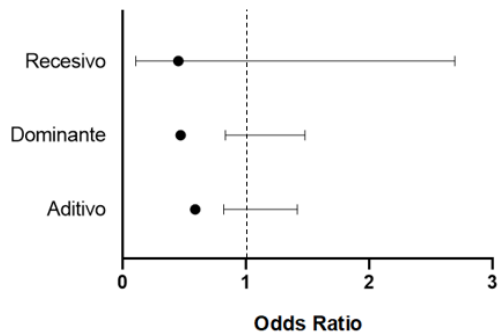


Figura 12. Diagrama de asociación de la variante *ABCA1* rs9282541 con obesidad. Análisis de regresión logística ajustado por edad y sexo.

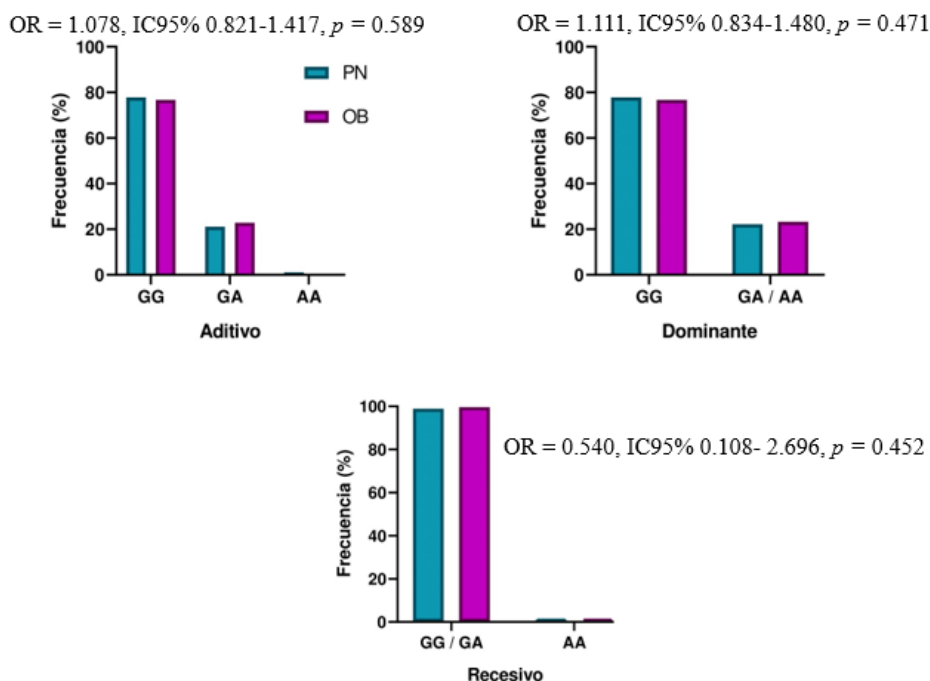


Figura 13. Asociación de la variante de *ABCA1* rs9282541 con obesidad. Análisis por regresión logística ajustado por edad y sexo. (PN: peso normal, OB: obesidad).

7.4 Asociación de la variante rs9282541 ABCA1 con factores de riesgo cardiometabólico

Se investigó la asociación de la variante rs9282541 ABCA1 con factores de riesgo cardiometabólico bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo en un modelo de regresión lineal ajustado por edad, sexo y obesidad (Tabla 5). Se observó una asociación negativa entre la variante y el cHDL en los modelos aditivo ($\beta = -3.136 \pm 0.812$, $p < 0.001$) y dominante ($\beta = -3.165 \pm 0.854$, $p < 0.001$). La asociación entre la variante y el cHDL no fue significativa en el modelo recesivo ($\beta = -7.50 \pm 4.276$, $p = 0.086$). No se encontró asociación con ningún otro factor de riesgo cardiometabólico ($P \geq 0.083$, Tabla 3).

Tabla 5. Asociación de la variante rs9282541ABCA1 con factores de riesgo cardiometabólicos

Variable	Aditivo	Dominante	Recesivo
IMC (kg/m ²)	-0.114 ± 0.173 (0.513)	-0.083 ± 0.182 (0.648)	-1.046 ± 0.908 (0.250)
PAS (mmHg)	1.043 ± 0.711 (0.143)	1.290 ± 0.743 (0.083)	-4.097 ± 3.899 (0.294)
PAD (mmHg)	1.056 ± 0.634 (0.096)	1.067 ± 0.664 (0.108)	2.434 ± 3.482 (0.485)
Glucosa (mg/dL)	0.863 ± 0.601 (0.152)	0.828 ± 0.632 (1.90)	3.083 ± 3.150 (0.328)
CT (mg/dL)	-3.052 ± 2.222 (0.170)	-2.838 ± 2.334 (0.224)	-13.153 ± 11.636 (0.259)
cHDL (mg/dL)	-3.136 ± 0.812 (<0.001)	-3.165 ± 0.854 (<0.001)	-7.50 ± 4.276 (0.086)
cLDL (mg/dL)	-0.756 ± 1.694 (0.656)	-0.701 ± 1.779 (0.694)	-3.307 ± 8.869 (0.709)
TG (mg/dL)	-2.101 ± 3.030 (0.488)	-2.305 ± 3.182 (0.469)	-0.331 ± 15.865 (0.983)
Insulina (UI/mL)	-0.146 ± 0.326 (0.655)	-0.132 ± 0.338 (0.698)	-0.836 ± 1.944 (0.667)
HOMA-IR (mg/dL)	0.062 ± 0.056 (0.263)	0.072 ± 0.058 (0.213)	-0.124 ± 0.309 (0.688)

Datos representados como valor $\beta \pm$ error estándar (valor p). Análisis por regresión lineal ajustada por edad, sexo y obesidad. Los valores significativos $p (< 0.05)$ se muestran en negritas.

7.5 Asociación de la variante rs9282541 *ABCA1* con resistencia a la insulina

Se investigó la asociación de la variante rs9282541 con resistencia a la insulina, bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustado por edad, sexo y obesidad (Figuras 14 y 15). No se encontró ninguna asociación significativa con la resistencia a la insulina en ninguno de los tres modelos: Aditivo: OR = 1.274, IC95% 0.725-2.241, $p = 0.400$; Dominante: OR = 1.239, IC95% 0.678- 2.261, $p = 0.486$; Recesivo: OR = 2.781, IC95% 0.305- 25.356, $p = 0.364$

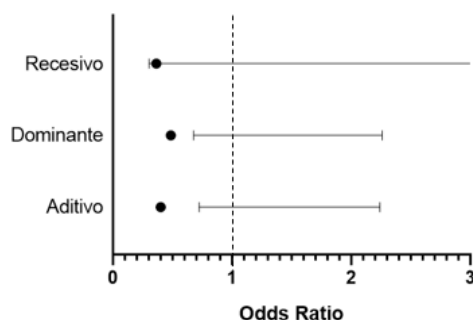


Figura 14. Diagrama de asociación de la variante *ABCA1* rs9282541 con RI. Análisis de regresión logística ajustado por edad y sexo.

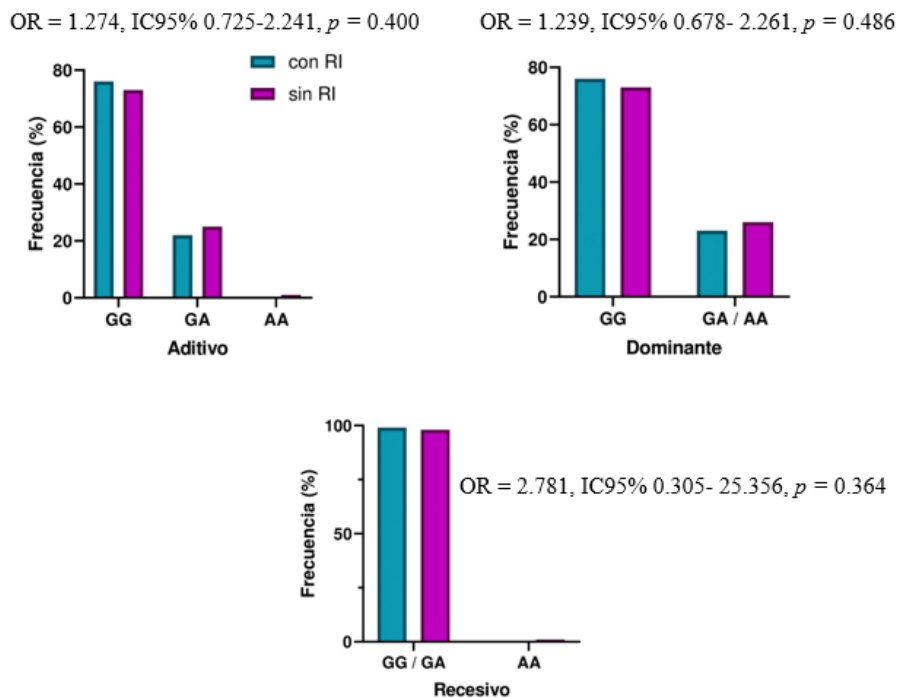


Figura 15. Asociación de la variante de *ABCA1* rs9282541 con resistencia a la insulina. Análisis por regresión logística, ajustado por edad y sexo. (con RI, con resistencia a la insulina; sin RI, sin resistencia a la insulina).

7.6 Asociación de la variante rs9282541 *ABCA1* con hipoalfalipoproteinemia

Se investigó la asociación de la variante rs9282541 con hipoalfalipoproteinemia bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustado por edad, sexo y obesidad (Figuras 16 y 17). Ninguno de los modelos mostró asociación significativa con hipoalfalipoproteinemia: Aditivo: OR = 1.294, IC95% 0.880-1.903, $p = 0.190$; Dominante: OR = 1.341, IC95% 0.891-2.018, $p = 0.160$; Recesivo: OR = 0.902, IC95% 0.109- 7.491, $p = 0.924$.

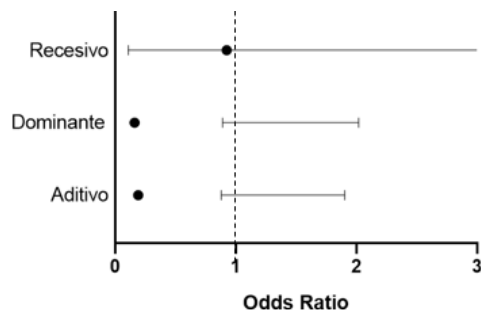


Figura 16. Diagrama de asociación de la variante *ABCA1* rs9282541 con hipoalfalipoproteinemia. Análisis de regresión logística ajustado por edad y sexo.

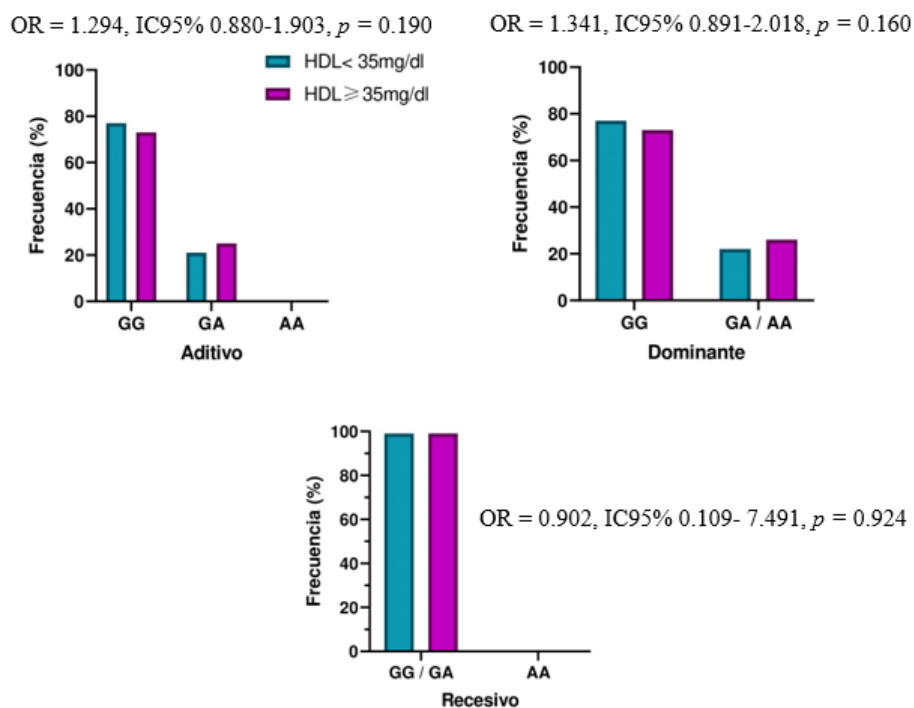


Figura 17. Asociación de la variante de *ABCA1* rs9282541 con hipoalfalipoproteinemia (HDL<35mg/dL). Análisis por regresión logística, ajustado por edad y sexo.

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la asociación de la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad, RI e hipoalfalipoproteinemia en niños de la Ciudad de México. No se encontró asociación significativa entre la variante rs9282541, la obesidad y los factores de riesgo cardiometabólico ($P > 0.0452$ y $P > 0.0083$ respectivamente). Sin embargo, en los modelos aditivo y dominante, la variante se asoció significativamente con la disminución de cHDL ($\beta = -3.136 \pm 0.812$, $p < 0.001$ y $\beta = -3.165 \pm 0.854$, $p < 0.001$ respectivamente).

La obesidad es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial que se asocia a complicaciones metabólicas relacionadas con el riesgo cardiovascular. En población infantil Villalobos *et al.* en 2017, realizaron un análisis buscando la asociación de la variante rs9282541 de *ABCA1* con el IMC y no encontraron significancia en su resultado ($\beta = 0.247$, $p = 0.154$) (56). Esto concuerda con nuestros resultados, ya que no se encontró asociación significativa entre la variante y la obesidad bajo ningún modelo de asociación ($P \geq 0.452$). Por otro lado, un estudio previo evidenció que la variante se asocia significativamente con obesidad en adultos jóvenes de Querétaro (OR = 3.0, IC95% 1.73–5.44, $p < 0.001$) (5). Estas discrepancias se pueden explicar debido a que la frecuencia de obesidad es más alta en población adulta, lo que haría más probable que un individuo con obesidad porte el alelo de riesgo de la variante en estudio. En el caso de México, ENSANUT 2021 reportó que la prevalencia de obesidad en niños de 5 a 11 años es de 19.2% y de 36.9% para adultos mayores de 20 años (9, 68). Por esta razón, sería importante desarrollar estudios de seguimiento para evaluar si la presencia del alelo de riesgo promueve el desarrollo de obesidad a través de los años.

El desarrollo de RI es la patología subyacente del síndrome metabólico y un factor etiológico de DT2 (5). Nuestros resultados concuerdan con los encontrados en otros estudios de la misma variante en una cohorte de adultos jóvenes mexicanos, donde la variante por sí sola no confiere riesgo de resistencia a la insulina, pero combinada con un IMC > 25 y una grasa corporal elevada promueven la presencia de RI (5). Posiblemente esto se deba a que cuando hay un estado de obesidad (IMC > 30) el TA libera una mayor cantidad de FFA y citocinas. Los niveles elevados de FFA reducen la activación del sustrato del receptor de insulina 1 (SRI-1) en el TA, hepático y músculo esquelético, y con ello, la translocación del

GLUT4 es deficiente, suprimiendo así la absorción de glucosa (26). Por otro lado, en la obesidad, se elevan los niveles plasmáticos de leptina y disminuyen los niveles de adiponectina, suprimiendo la acción de la insulina (69). Este desequilibrio se puede deber a que el TNF α altera la regulación de la leptina en la función de secreción de insulina estimulada por glucosa de las células β pancreáticas al inhibir el receptor de leptina y producir en exceso la secreción de insulina relacionada con hiperinsulinemia, la cual también es una causa de resistencia a la insulina(70).

Respecto a los factores de riesgo cardiometabólico asociados con la variante en población mexicana, en estudios previos sólo se ha reportado la asociación significativa con niveles elevados de triacilglicéridos en niños de escuelas primarias del Estado de México (62). Sin embargo, esta asociación no se logró replicar en nuestro estudio. Esto puede deberse a que, según datos reportados por ENSANUT 2021, la prevalencia de enfermedades crónicas como la hipertensión, colesterol y triacilglicéridos altos es de 0.5%, 0.7% y 1.0%, respectivamente, para adolescentes de 10 a 19 años (71). Por lo que la baja prevalencia y la insuficiencia de datos en grupos de menor edad, podría explicar la falta de asociación de la variante con los factores de riesgo metabólicos en este estudio.

Por otro lado, la dislipidemia más frecuente en México es la hipoalfalipoproteinemia (cHDL < 35 mg/dL). En este trabajo se encontró una asociación significativa entre la variante rs9282541 *ABCA1* y la disminución de cHDL en los modelos aditivo ($\beta = -3.136 \pm 0.812$, $p < 0.001$) y dominante ($\beta = -3.165 \pm 0.854$, $p < 0.001$). Estudios anteriores de esta variante también han reportado la asociación con la disminución de cHDL (72). En 2015 Gamboa *et al.* encontraron una asociación significativa entre la variante y niveles bajos de cHDL ($\beta = -3.28$, $p < 0.001$) (62). Una posible explicación a esta evidencia es que el transportador ABCA1 está implicado en la homeostasis del colesterol, ya que afecta la salida de colesterol y la biogénesis del cHDL porque se ha asociado significativamente con la disminución de los niveles de cHDL y apoA-I (72). En estudios previos se ha mostrado que la sustitución del aminoácido arginina por una cisteína en la posición 230 de la proteína (R230C), generada por la variante rs9282541 influye en la función del transportador ABCA1, y con ello altera la biosíntesis de las partículas de cHDL (53, 54).

También se ha demostrado que la sola presencia del alelo de riesgo (A) de la variante rs9282541 contribuye con el 4% de la variación en los niveles de cHDL en las poblaciones rurales nativas de América, ya que de acuerdo con los estudios *in vivo*, la variante disminuye en un 27% del transporte de colesterol (55).

En cuanto a las perspectivas del trabajo, la investigación de variantes genéticas de poblaciones específicas, como es el caso de esta variante nativa de los pueblos americanos, ofrece nuevas hipótesis sobre la evolución de las rutas metabólicas. A pesar de que se empleó una muestra de aproximadamente 1,200 infantes, la frecuencia de la variante es muy baja, por lo que si se amplía el tamaño de la muestra se pueden realizar análisis complementarios como de interacción gen-gen o gen-factor ambiental. Además, son muy pocos los estudios que involucran a cohortes de niños mexicanos, por lo que las asociaciones de la variante con la obesidad o factores de riesgo cardiometabólicos aún son contradictorias y los posibles mecanismos biológicos no están claros; por ello se deben realizar más estudios que ayuden a comprender y aclarar las discrepancias.

A pesar de que no se encontró asociación de la variante con obesidad o RI, cabe destacar que el estudio es uno de los pocos que se ha realizado en población infantil mexicana con un tamaño de muestra considerable. Asimismo, la obesidad es uno de los principales problemas de salud a nivel global y la población mexicana tiene un alto riesgo de padecer hipoalfalipoproteinemia, lo cual está poco estudiado en población infantil. Por otro lado, el estudio presenta algunas limitaciones, ya que se esperaba ver asociación con obesidad y RI, sin embargo, esto pudo deberse a que para el diagnóstico de obesidad no se empleó el índice de cintura-altura y cintura-cadera, que podrían ser mejores predictores de obesidad central, la cual resulta altamente asociada con RI (73). Además, tanto la obesidad como la RI tienen un componente ambiental, y en este estudio los factores ambientales, como el estatus socioeconómico, la actividad física y los hábitos alimentarios no se tomaron en cuenta.

9. CONCLUSIONES

- Se determinó el IMC y datos bioquímicos de aproximadamente 1202 de niños de ciudad de México
- Se determinó la frecuencia genotípica de la variante rs9282541 en niños con obesidad y peso normal.
- El estudio confirmó la asociación negativa entre la variante rs9282541 del gen *ABCA1* y niveles bajos de cHDL en niños de la ciudad de México.
- No se encontró asociación significativa entre la variante rs9282541 del gen *ABCA1* con obesidad y RI.
- Existen pocos estudios de la variante rs9282541 en población infantil que se asocien con obesidad, RI e hipoalfalipoproteinemia.
- Se necesitan más estudios que ayuden a describir los mecanismos biológicos y moleculares que relacionan a la variante rs9282541 con obesidad y factores de riesgo cardiometabólicos.

10. REFERENCIAS

1. México Gd. Obesidad infantil: Nuestra nueva pandemia 2023 [Disponible en: <https://www.gob.mx/promosalud/es/articulos/obesidad-infantil-nuestra-nueva-pandemia?idiom=e#:~:text=Los%20datos%20hablan%20por%20s%C3%AD,primer%20lugar%20e n%20obesidad%20infantil>].
2. Ojalehto E, Zhan Y, Jylhävä J, Reynolds CA, Dahl Aslan AK, Karlsson IK. Genetically and environmentally predicted obesity in relation to cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *eClinicalMedicine*. 2023;58:101943.
3. Shim S-Y, Yoon H-Y, Yee J, Han J-M, Gwak H-S. Association between ABCA1 Gene Polymorphisms and Plasma Lipid Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021;11(9):883.
4. Castro de Guerra D, Sierra-Lovera D, Flores-Gutiérrez S, Vivenes-Lugo M. Implicaciones antropológicas de la presencia del polimorfismo rs9282541 en los warao del delta del Orinoco, Venezuela. *Jangwa Pana*. 2019;18(3):469 - 81.
5. Flores-Viveros KL, Aguilar-Galarza BA, Ordóñez-Sánchez ML, Anaya-Loyola MA, Moreno-Celis U, Vázquez-Cárdenas P, et al. Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2019;13(6):533-40.
6. Arellano-Gómez LP, Chávez-Palencia C, Ramos-García CO, Orozco-Hernández RP, Rodríguez-Preciado SI, Ochoa-González H, et al. Participatory intervention to improve nutrition and physical activity of school-age children in Mexico. *Contemporary Clinical Trials*. 2023;127:107138.
7. Ruiz-Ojeda FJ, Olza J, Gil Á, Aguilera CM. Chapter 1 - Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome. In: del Moral AM, Aguilera García CM, editors. *Obesity: Academic Press*; 2018. p. 1-15.
8. Mehrzad R. Chapter 4 - Etiology of obesity. In: Mehrzad R, editor. *Obesity: Elsevier*; 2020. p. 43-54.
9. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Morales-Ruan C, Valenzuela-Bravo DG, Méndez-Gómez Humaran I, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. *Ensanut Continua 2020-2022. Salud Pública de México*. 2023;65:s218-s24.
10. Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, Griffiths C, Yang H, Owen C, et al. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2015;19(43):1-336.
11. Cuda SE, Censani M. Assessment, differential diagnosis, and initial clinical evaluation of the pediatric patient with obesity: An Obesity Medical Association (OMA) Clinical Practice Statement 2022. *Obesity Pillars*. 2022;1:100010.
12. Gonzalez-Casanova I, Sarmiento OL, Gazmararian JA, Cunningham SA, Martorell R, Pratt M, et al. Comparing three body mass index classification systems to assess overweight and obesity in children and adolescents. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2013;33(5):349-55.
13. Twells LK, Newhook LA. Obesity prevalence estimates in a Canadian regional population of preschool children using variant growth references. *BMC Pediatrics*. 2011;11(1):21.
14. Valerio G, Balsamo A, Baroni MG, Brufani C, Forziato C, Grugni G, et al. Childhood obesity classification systems and cardiometabolic risk factors: a comparison of the Italian, World Health Organization and International Obesity Task Force references. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43(1):19.
15. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, et al. Utility of Childhood BMI in the Prediction of Adulthood Disease: Comparison of National and International References. *Obesity Research*. 2005;13(6):1106-15.

16. Organization WH. Obesity and overweight.: World Health Organization; [Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
 17. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023.
 18. Khanna D, Welch BS, Rehman A. Pathophysiology of Obesity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
19. Yoon H, Seo JK, Park T-E. Microphysiological system recapitulating the pathophysiology of adipose tissue in obesity. *Acta Biomaterialia*. 2023;159:188-200.
 20. Havel PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(3):359-71.
 21. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
 22. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(21).
 23. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1821-30.
 24. Flores-Lázaro JR, Rodríguez-Martínez E, Rivas-Arancibia S. Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2011;74(3):157-65.
 25. Suárez-Carmona Walter S-OAJ, González-Jurado José Antonio. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual 2017; 44(3): [226-33 pp.].
 26. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2020;13:3611-6.
 27. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism*. 2017;69:1-13.
 28. Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: An adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment — An evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013;62(5):622-33.
 29. Blüher M, Stumvoll M. Diabetes and Obesity. In: Bonora E, DeFronzo RA, editors. *Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1-49.
 30. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de México*. 2023;65:s163-s8.
 31. Organization WH. Hypertension: World Health Organization [agosto 24, 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
 32. Meena J, Sinha A. Hypertension and Obesity in Children: Misclassification Leads to Underdiagnosis. *Indian Journal of Pediatrics*. 2022;89(12):1167-8.
 33. Becton LJ, Shatat IF, Flynn JT. Hypertension and Obesity: Epidemiology, Mechanisms and Clinical Approach. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2012;79(8):1056-61.
 34. Nagase M, Fujita T. Hypertension and Obesity. In: Lang F, editor. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 933-5.
 35. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(6):364-76.

36. Campos-Nonato I, Oviedo-Solís C, Vargas-Meza J, Ramírez-Villalobos D, Medina-García C, Gómez-Álvarez E, et al. Prevalencia, tratamiento y control de la hipertensión arterial en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de México*. 2023;65:s169-s80.
37. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40.
38. Aguilar Salinas CA. Epidemiología de las enfermedades metabólicas resultantes de la malnutrición: El caso de México: Alimentación y Salud. UNAM; 2020 [agosto 24, 2023]. A Disponible en: <https://alimentacionysalud.unam.mx/epidemiologia-enfermedades-metabolicas/>.
39. Errico TL, Chen X, Martin Campos JM, Julve J, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2013;25(2):98-103.
40. Lozano JA. Dislipidemias. *Offarm*. 2013;25(2):100-8.
41. Gate R. Differences between Lp(a), LDL and HDL. Lipoprotein(a) is composed of one LDL particle containing apo-B100 and apo(a).
42. KR F. Dyslipidemia in Diabetes. 2020. In: Endotex [Internet]. South Dartmouth (MA): National Library of Medicine
43. Burgess JW, Sinclair PA, Chretien CM, Boucher J, Sparks DL. Reverse Cholesterol Transport. In: Cheema SK, editor. *Biochemistry of Atherosclerosis*. Boston, MA: Springer US; 2006. p. 3-22.
44. Fernando MOP. Factores de riesgo modificables y no modificables asociados a obesidad. Centro de salud Madre Teresa de Calcuta del Agustino 2017-2018. Lima, Perú: Facultad de Medicina Humana 2020.
45. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *Journal of Obesity*. 2020;2020:6134362.
46. Diseases NIDDK. Factors Affecting Weight & Health 2018 [Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/adult-overweight-obesity/factors-affecting-weight-health>].
47. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(12):943-86.
48. Stryjecki C, Alyass A, Meyre D. Ethnic and population differences in the genetic predisposition to human obesity. *Obes Rev*. 2018;19(1):62-80.
49. Loos RJE, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-33.
50. Marjoram P, Zubair A, Nuzhdin SV. Post-GWAS: where next? More samples, more SNPs or more biology? *Heredity (Edinb)*. 2014;112(1):79-88.
51. Haerian BS, Haerian MS, Roohi A, Mehrad-Majd H. ABCA1 genetic polymorphisms and type 2 diabetes mellitus and its complications. *Meta Gene*. 2017;13:104-14.
52. Wang Y, Guo M, Tang C-K. History and development of ABCA1. *Current Problems in Cardiology*. 2023:102036.
53. Wang F, Ji Y, Chen X, Song Y, Huang S, Zhou C, et al. ABCA1 variants rs2230806 (R219K), rs4149313 (M8831I), and rs9282541 (R230C) are associated with susceptibility to coronary heart disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(6):e22896.
54. Information NCfB. rs9282541: National Center for Biotechnology Information; 2022 [Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9282541#frequency_tab].
55. Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(14):2877-85.
56. Villalobos-Comparán M, Antuna-Puente B, Villarreal-Molina MT, Canizales-Quinteros S, Velázquez-Cruz R, León-Mimila P, et al. Interaction between FTO rs9939609 and the Native

American-origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican population. *BMC medical genetics*. 2017;18(1):46.

57. Genis-Mendoza AD, Martínez-Magaña JJ, Ruiz-Ramos D, Gonzalez-Covarrubias V, Tovilla-Zarate CA, Narvaez MLL, et al. Interaction of FTO rs9939609 and the native American-origin ABCA1 p.Arg230Cys with circulating leptin levels in Mexican adolescents diagnosed with eating disorders: Preliminary results. *Psychiatry research*. 2020;291:113270.

58. Flores-Viveros KL, Aguilar-Galarza BA, Ordóñez-Sánchez ML, Anaya-Loyola MA, Moreno-Celis U, Vázquez-Cárdenas P, et al. Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obesity research & clinical practice*. 2019;13(6):533-40.

59. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, et al. Association of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant With Early-Onset Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Diabetes*. 2008;57(2):509-13.

60. Flores-Dorantes T, Arellano-Campos O, Posadas-Sánchez R, Villarreal-Molina T, Medina-Urrutia A, Romero-Hidalgo S, et al. Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-C levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(17):1214-7.

61. Lara-Riegos JC, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, Montúfar-Robles I, Peña-Rico MA, Sánchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4 α , KCNJ11, PPAR γ , CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene*. 2015;565(1):68-75.

62. Gamboa-Meléndez MA, Galindo-Gómez C, Juárez-Martínez L, Gómez FE, Diaz-Diaz E, Ávila-Arcos MA, et al. Novel Association of the R230C Variant of the ABCA1 Gene with High Triglyceride Levels and Low High-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Mexican School-age Children with High Prevalence of Obesity. *Archives of Medical Research*. 2015;46(6):495-501.

63. Vincent V, Thakkar H, Aggarwal S, Mridha AR, Ramakrishnan L, Singh A. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) expression in adipose tissue and its modulation with insulin resistance in obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2019;12:275-84.

64. Ochoa-Guzmán A, Moreno-Macías H, Guillén-Quintero D, Chávez-Talavera O, Ordoñez-Sánchez ML, Segura-Kato Y, et al. R230C but not - 565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL-cholesterol levels. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43(8):1061-71.

65. Velazquez-Roman J, Angulo-Zamudio UA, León-Sicairos N, Medina-Serrano J, DeLira-Bustillos N, Villamil-Ramírez H, et al. Association of FTO, ABCA1, ADRB3, and PPARG variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2021;35(11):108025.

66. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital and health statistics Series 11, Data from the National Health Survey*. 2002(246):1-190.

67. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

68. Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de México*. 2023;65:s238-s47.

69. Abate N, Chandalia M, Snell PG, Grundy SM. Adipose Tissue Metabolites and Insulin Resistance in Nondiabetic Asian Indian Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2750-5.

70. Zhang Y, Jin W, Zhang D, Lin C, He H, Xie F, et al. TNF- α Antagonizes the Effect of Leptin on Insulin Secretion through FOXO1-Dependent Transcriptional Suppression of LepRb in INS-1 Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:9142798.
71. Shamah-Levy T R-MM, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona-Pineda EB, Lazcano-Ponce E., Martínez-Barnetche J A-AC, Rivera-Dommarco J. . Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2022 [
72. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, et al. The ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant Affects HDL Cholesterol Levels and BMI in the Mexican Population: Association With Obesity and Obesity-Related Comorbidities. *Diabetes*. 2007;56(7):1881-7.
73. Patel P, Abate N. Body Fat Distribution and Insulin Resistance. 2013;5(6):2019-27.

11. ANEXOS

PROTOCOLO DE DETERMINACIÓN DE GENOTIPOS DE LA VARIANTE RS9282541

Mezcla de reacción

1. Calcular el número de reacciones que se realizarán para cada ensayo.
2. Calcular el volumen de componentes necesarios para todos los pocillos de la placa de reacción:

Componente	Volumen (μL)	
	1 reacción	384 reacciones
PrecisionPLUS qPCR Master Mix (2x)	3.0	1.152
SNP Genotyping Assay Mix (80X)	0.06	23.04
Agua	0.05	192
DNA	1.5	1.5

Nota: Prepare un volumen adicional para tener en cuenta las pérdidas por pipeteo.

3. Pipetear los volúmenes necesarios para todos los pocillos en la placa de reacción (más el volumen adicional para tener en cuenta las pérdidas por pipeteo) de la Master Mix y la mezcla de ensayo de genotipado SNP en un tubo de microcentrífuga. Tapar el tubo y mezclas en vortex.

Preparación de la placa de reacción.

4. Pipetear 3.5 μL de la mezcla de reacción en cada uno de los 384 pocillos.
5. Pipetear 1.5 μL de la muestra de DNA en cada uno de los pocillos. Contemplar los pocillos para los NTC y controles.
6. Cubrir la placa de reacción con un film adhesivo óptico.

Nota: Mantener la placa de reacción en hielo hasta que se cargue en el equipo.

Programación del equipo 7900HT Fast Real-Time PCR system

7. Abrir el programa Software SDS para abrir el Asistente para crear documentos de placa.
8. Seleccionar el tipo de ensayo: Discriminación alélica (AD).
 - a) Ingresar la información de la placa: Placa de 384 pocillos.
 - b) Seleccionar los pocillos de muestras a utilizar en la placa y los NTC o desconocidos.
 - c) Introducir los marcadores que se utilizarán en la placa.
 - d) Introducir detectores a utilizar en la placa.
 - e) Guardar el nuevo documento de placa.
 - f) Realizar la ejecución de lectura previa.
9. Crear un nuevo documento para la Curva Estándar (AQ).
 - g) Seguir los pasos de los incisos a) al e).
 - h) Seleccionar la pestaña Instrumento > Ingresar el volumen de muestra (5 μL).

i) Seleccione la pestaña Tiempo real > Hacer clic en Abrir/Cerrar y colocar la placa de reacción preparada en la bandeja de instrumentos. Hacer clic en iniciar (Star Run).

10. En el documento de AD, seleccione las pestañas Instrumento > Lectura de placa.

j) Conectar el documento de placa al instrumento.

k) Haga clic en lectura posterior (Post Read).

l) Cuando se complete la ejecución, hacer clic en Abrir/Cerrar para expulsar la placa.

m) Analizar la ejecución y evaluar los resultados.

11. En el documento de AD, seleccionar Análisis > Analizar. El software SDS analiza y grafica los resultados de las ejecuciones de discriminación alélica en un diagrama de dispersión.