



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas

PARTICIPACIÓN DE LOS GENES *ABCA1*, *ECA*, *FTO*, *HHEX*, *HNF4A*, *KCNJ11* Y *PPARG* EN EL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS DE PRIMARIA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

Doctor en Ciencias

PRESENTA:

M. en C. MARÍA HELENA GARCÍA RODRÍGUEZ

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Marta Menjívar Iraheta

[Facultad de Química](#)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

[Facultad de Medicina](#)

Dr. José de Jesús García Valdés †

[Facultad de Química](#)

Ciudad de México. Abril, 2021



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.

Agradecimientos

Mi completa gratitud a la Dra. Marta Menjívar por enseñarme y apoyarme durante todos estos años.

A todo el equipo de trabajo del laboratorio de Diabetes de la Facultad de Química y del laboratorio de Endocrinología Molecular del Hospital Juárez de México; especialmente, a la Dra. Ángeles Granados por su valiosa ayuda en la publicación del artículo y por su perseverancia que admiro, a la Dra. Lupita Ortiz por su gestión constante, a Katy por su apoyo técnico y a Caro, siempre me motivaron a continuar.

Mi profundo agradecimiento a mis amigas y amigos, hermanos en fe que siempre estuvieron conmigo en oración y que sus intervenciones fueron importantes en cada etapa de este proceso. A Solecito e Isra por estar en mis momentos más difíciles y en los más alegres; a Lupita Alvarado por su ánimo y fe inquebrantables; a Vi que con su alegría y amabilidad me ayudó en diversas tareas; y a Mariano que llegó en el momento exacto para brindarme apoyo en la recta final.

Gracias al DIF Municipal de Chimalhuacán que gestionó el acceso a las escuelas primarias y que su personal médico dio seguimiento a la salud de los niños. Gracias a los directores por la confianza y facilidades para llevar a cabo todo el trabajo de campo, un especial reconocimiento al Director Josué de Benito de la Escuela Primaria Emiliano Zapata.

Por último, al Ser que dio todo por mí, que me regaló vida nueva y que le da sentido a cada día de mi existencia: JESÚS.

Dedicatoria

Esta tesis la dedico con mucho cariño a las niñas y los niños que participaron en el estudio, y a las mamás de estos valientes pequeños por su atención durante los procedimientos del trabajo de campo. Sin ellos nada de esta investigación hubiera sido posible.

A la memoria del Dr. José de Jesús García Valdés

RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (DT2), primera y segunda causas de muerte en México. La obesidad abdominal es uno de los principales componentes del SM. En este contexto, en México el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes ha ido incrementando en los últimos años. Ante este problema de salud es importante estudiar la influencia de las variantes genéticas que predisponen al desarrollo del SM y sus principales factores de riesgo.

En estudios previos se han observado que las variantes no patogénicas en los genes *ABCA1*, *ECA*, *FTO*, *HHEX*, *HNF4A*, *KCNJ11* y *PPARG* se han asociado con el riesgo a desarrollar DT2, tanto en la población mexicana como en otras poblaciones caucásicas, por lo tanto, el objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre las variantes genéticas rs9282541-*ABCA1*, rs4646994-*ECA*, rs9939609-*FTO*, rs1111875-*HHEX*, rs1800961-*HNF4A*, rs5219-*KCNJ11*, rs1801282-*PPARG* con el SM en niños de 9 a 12 años de edad.

Se seleccionaron seis Escuelas Primarias del municipio de Chimalhuacán, Estado de México, reuniendo a 477 participantes a quienes se aplicó un cuestionario de: antecedentes heredofamiliares, nutricional y la evaluación del desarrollo puberal por la escala de Tanner; se tomaron medidas somatométricas y se realizaron cuantificaciones bioquímicas en suero sanguíneo. El SM se clasificó de acuerdo con la definición de Sarah de Ferranti. Se realizó la genotipación de los polimorfismos con PCR-tiempo real usando sondas TaqMan; para el gen *ECA* la genotipación se hizo por PCR punto final.

Para encontrar la asociación entre las variantes genéticas y el SM, se realizaron regresiones logísticas multinomiales bajo el modelo dominante ajustando por edad, sexo, percentil de índice de masa corporal (pIMC) y desarrollo puberal. Como medida de asociación se obtuvo la razón de momios con intervalo de confianza del 95 % (OR, IC 95 %) y una $P < 0.05$. Asimismo, se hicieron asociaciones entre los genotipos y los diferentes componentes del SM. Para evaluar el efecto de cada variante genética sobre los factores de riesgo para el SM se hicieron correlaciones bajo el modelo dominante ajustando por las variables edad, sexo, pIMC y desarrollo puberal.

Se encontró una frecuencia del SM de 25.4 %; asimismo, 18.9 % presentó resistencia a la insulina (índice metabólico > 7.0). Es importante mencionar que no hubo diferencia significativa en la ingesta de alimentos entre los niños con SM y sin SM. De manera interesante, la variante rs1800961 del gen *HNF4A* se asoció con circunferencia de cintura $> p75$ (OR= 1.20; 95 % CI 1.09–4.50; $P = 0.029$) y con la presencia de SM, OR=2.31; IC 95 % (1.10-4.83); $p = 0.026$. Este hallazgo resalta la influencia que tienen los polimorfismos en el desarrollo de la patogénesis del SM; sin embargo, es necesario investigar cuál es la función específica dentro de esta patología. La alta prevalencia de niños con SM y resistencia a la insulina colocan a esta población en riesgo de desarrollar, de manera temprana, enfermedad cardiovascular y DT2.

Palabras clave: Síndrome metabólico, niños, variantes no patogénicas, rs1800961-*HNF4A*.

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS), a cluster of risk factors, leads to cardiovascular disease, and type 2 diabetes (T2D), first and second cause of mortality in Mexico. Abdominal obesity is one of the main components of MetS. In the last years overweight and obesity has increased in Mexican children and adolescents. Therefore, is important to study the influence of genetic variants that predispose the development of MetS and its risk factors.

The present study aimed to investigate the association between rs9282541-*ABCA1*, rs4646994-*ACE*, rs9939609-*FTO*, rs1111875-*HHEX*, rs1800961-*HNF4A*, rs5219-*KCNJ11*, and rs1801282-*PPARG* genetic variants in Mexican children aged 9 to 12 with MetS.

Four hundred seventy-seven children from six selected elementary schools of Chimalhuacán Municipality, Estado de México, participated in the study. Questionnaires were applied to know hereditary diseases, nutritional habits and Tanner's scale. Standardized procedures were used to evaluate somatometric measurements. MetS were classified according to the Sarah De Ferranti criterion. Biochemical parameters were measured, and genotypes were performed using TaqMan probes. The *ACE* gen was genotyped by end point PCR.

Logistic regression under a dominant genetic model was used to analyze the association between genetic variants and MetS. The Odds ratio and 95 % CI was used to find association. Likewise, logistic regression under a dominant genetic model was used to analyze the association between genetic variants and the components of MetS. Correlations under a dominant genetic model were made to evaluate the effects of each genetic variable studied on the metabolic risk factors.

The prevalence of MetS was 25.4 %, and 18.9% of children presented insulin resistance (metabolic index > 7.0). There were no observed differences in dietary intake between children with MetS and without MetS. The T130I variant was associated with a waist circumference percentile >75th (P = 0.029). Under dominant model MetS was associated with rs1800961-*HNF4A* variant, OR = 2.31; 95% CI (1.10-4.83); p = 0.026. The significant association between rs1800961-*HNF4A* and MetS in children highlights the active role of genes in MetS development. The high prevalence of children with MetS and insulin resistance place this population at a high risk of early cardiovascular disease and T2D.

Keywords: Metabolic Syndrome, children, genetic variants, rs1800961-*HNF4A*.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue apoyada por el Programa de Apoyo para Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIITDGAPA) Becas PAPIIT-DGAPA IN221014, IT202217. El estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través de la beca 311293.

TABLA DE CONTENIDO

TABLAS.....	10
FIGURAS.....	10
ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	14
<i>Síndrome metabólico.....</i>	<i>14</i>
<i>Prevalencia de síndrome metabólico de niños y adolescentes en México</i>	<i>17</i>
<i>Fisiopatología.....</i>	<i>17</i>
<i>Intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2</i>	<i>17</i>
<i>Hipertensión arterial concomitante a la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina</i>	<i>18</i>
<i>Obesidad y dislipidemia</i>	<i>18</i>
<i>Estado procoagulante.....</i>	<i>19</i>
<i>Consumo de alimentos relacionados con el síndrome metabólico.....</i>	<i>20</i>
<i>Genética del síndrome metabólico</i>	<i>20</i>
<i>ABCA1.....</i>	<i>20</i>
<i>ECA</i>	<i>21</i>
<i>FTO.....</i>	<i>21</i>
<i>HHEX</i>	<i>21</i>
<i>HNF4A</i>	<i>22</i>
<i>KCNJ11</i>	<i>22</i>
<i>PPARG</i>	<i>22</i>
Justificación.....	23
Hipótesis	24
Objetivos.....	24
<i>Objetivo general.....</i>	<i>24</i>
<i>Objetivos particulares</i>	<i>24</i>

Población de estudio y métodos.....	25
<i>Población de estudio.....</i>	<i>25</i>
<i>Mediciones antropométricas.....</i>	<i>25</i>
<i>Criterios de diagnóstico para síndrome metabólico.....</i>	<i>25</i>
<i>Criterios de inclusión, exclusión y no inclusión de la población de estudio.....</i>	<i>26</i>
<i>Pruebas Bioquímicas.....</i>	<i>28</i>
<i>Análisis nutricional de la población de estudio.....</i>	<i>28</i>
<i>Pruebas Moleculares.....</i>	<i>29</i>
<i>Análisis Estadístico.....</i>	<i>29</i>
Resultados.....	31
<i>Datos antropométricos y bioquímicos.....</i>	<i>31</i>
<i>Análisis nutricional.....</i>	<i>33</i>
<i>Análisis genético.....</i>	<i>34</i>
Discusión y conclusiones.....	37
Bibliografía.....	42
Anexo I.....	53
Anexo II.....	55
Anexo III.....	60
Anexo IV.....	62
Anexo V.....	63

TABLAS

Introducción

Tabla 1 Definición de la FID del grupo de riesgo y el SM en niños y adolescentes

Tabla 2 Diagnóstico del SM en adolescentes basado en el criterio ATP III

Resultados

Tabla 1 Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico

Tabla 2 Características antropométricas, somatométricas y bioquímicas de casos y controles

Tabla 3 Ingesta de nutrientes en niños con Síndrome Metabólico y Sin Síndrome Metabólico

Tabla 4 Asociación entre el síndrome metabólico y las variantes genéticas

Tabla 5 Asociación entre genotipos y componentes del síndrome metabólico en la población total (N = 477)

Tabla 6 Correlación entre los SNPs y los componentes del Síndrome Metabólico en la población total (N = 477)

FIGURAS

Introducción

Figura 1 Interrelación de los componentes del SM. Tomada de González-Chávez, 2002

Población de estudio y métodos

Figura 2 Reclutamiento y clasificación de los participantes de acuerdo a los criterios de Ferranti para SM

Figura 3 Instrumento: Recordatorio de 24 horas

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosin trifosfato
° C	Grados centígrados
cm	centímetros
CONEVAL	Consejo Nacional de la Evaluación de la política de desarrollo social
DD	Delección-Delección
DE	Desviación Estándar
dL	Decilitro
DT2	Diabetes tipo 2
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
EDTA	Ácido Etilen-diamin-tetra-acético
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ECV	Enfermedades cardiovasculares
FID	Federación Internacional de Diabetes
g	gramos
Glut4	Transportaor de glucosa 4
h	Hora
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDLc	Colesterol de alta densidad
HLH	Helix-loop-helix (Hélice-asa-hélice)
HNF-4 α	Factor nuclear del hepatocito-4 α
HW	Equilibrio de Hardy-Weinberg
IC	Intervalo de confianza
II	Inserción-Inserción
ID	Inserción-Delección
IL-6	Interleucina 6

IM	Índice Metabólico
IMC	Índice de Masa Corporal
K _{ATP}	Canal de potasio dependiente de ATP
Kb	Kilobases
Kcal	Kilo calorías
Kg	Kilogramos
Kir6.2	Canal rectificador entrante de potasio 6.2
L	Litro
m ²	Metro cuadrado
mcg	Microgramos
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimoles
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young (Diabetes del adulto en el joven)
MUFAS	Ácidos grasos monoinsaturados
ND	No determinado
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de momios
P	Percentil
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAS	Presión Arterial Sistólica

pb	Pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
pIMC	percentil de Índice de Masa Corporal
PUFAS	Ácidos grasos poliinsaturados
RDA	Cantidad Diaria Recomendada
RI	Resistencia a la Insulina
rpm	Revoluciones por minuto
SM	Síndrome Metabólico
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
SUR1	Receptor de sulfonilureas tipo 1
SUR2B	Receptor de sulfonilureas tipo 2B
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
UV	luz ultravioleta
V	Voltios

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) se define como un grupo de factores de riesgo que incluye hipertensión arterial, concentraciones elevadas de glucosa en ayuno, dislipidemia y obesidad central, que en conjunto predisponen al desarrollo de comorbilidades, particularmente diabetes tipo 2 (DT2) (Wilson et al., 2005) y enfermedades cardiovasculares (ECV) (Isomaa et al., 2001).

El diagnóstico del SM en niños y adolescentes depende del criterio seleccionado por el médico, y es de suma importancia diagnosticarlo para conocer el riesgo a desarrollar enfermedades crónico-metabólicas en la vida adulta. El criterio propuesto por Sarah De Ferranti es de uso pediátrico y tiene sus bases en la clasificación del *Adult Treatment Panel III*; éste considera la edad, el sexo y el estadio de pubertad, por lo cual es ampliamente usado en estudios del SM en niños (de Ferranti et al., 2004).

El desarrollo del SM involucra tanto factores ambientales como genéticos; y de hecho, algunos estudios indican que cada componente del SM tiene sus bases genéticas y que la expresión de éstos depende, en gran manera, de su control genético, el cual está influenciado por la exposición a diferentes ambientes (Ladd-Acosta & Fallin, 2016).

Debido a la alta prevalencia de obesidad y DT2 en la población mexicana, este estudio tiene como objetivo investigar si existe una asociación entre las variantes genéticas en los genes *ABCA1*, *ECA*, *FTO*, *HHEX*, *HNF4A*, *KCNJ11* y *PPARG* y el SM, así como cada uno de sus factores de riesgo en la población infantil mexicana.

SÍNDROME METABÓLICO

El SM es un grupo de factores de riesgo cardiovascular y DT2 como: la obesidad abdominal, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión (Eckel et al., 2005). También, son consideradas otras anormalidades como el estado protrombótico y proinflamatorio crónico, el hígado graso no alcohólico y la apnea del sueño. Dado que tiene múltiples componentes, no existe un criterio diagnóstico aceptado internacionalmente. Muchas organizaciones han propuesto diversos criterios para la definición y el diagnóstico de esta entidad. La Organización Mundial de la Salud en 1998 fue la primera en introducir al SM en la práctica clínica (K. G. Alberti & Zimmet, 1998), seguida del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR por sus siglas en inglés) que propuso en 1999 sus propios criterios y empleó el término de síndrome de resistencia a la insulina, más que SM (Einhorn et al., 2003). En 2001, el Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional de Colesterol de EE. UU. (ATP III) introdujo sus propios criterios y estableció la presencia de tres de cinco factores que incluían obesidad abdominal, medida por el perímetro abdominal; hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo; presión arterial (PA) elevada $\geq 130/85$ mmHg y glicemia elevada incluyendo DT2 ("Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report.," 2002).

La *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) modificó en 2003, los criterios del ATP III para destacar el papel central de la resistencia a la insulina y de nuevo lo denominó como síndrome de resistencia a la insulina como el EGIR (Einhorn et al., 2003). Por su lado, la Federación Internacional de Diabetes (FID) en el 2005 publicó sus criterios y dejó como factor principal a la obesidad sumado a dos de los siguientes: hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, PA elevada $\geq 130/85$ mmHg, glicemia ≥ 100 mg/dL incluyendo DT2 y reconociendo las diferencias étnicas para la obesidad abdominal (G. Alberti et al., 2006). En 2005 la *American Heart Association* (AHA) y el *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) publicaron sus criterios y consideraron que la población con perímetro abdominal limítrofe (hombres entre 94 y 101 cm y mujeres entre 80 y 87 cm) pueden exhibir características de resistencia a la insulina como: DT2, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, proteína C reactiva > 3 mg/dL, microalbuminuria, glicemia post-carga alterada y apoB elevada (K. G. Alberti & Zimmet, 1998).

Al igual que en los adultos, en niños y adolescentes no existe un consenso general para la definición de SM. En 2007, la FID publicó una nueva definición basada en estudios previos que investigaron la prevalencia del SM en niños y adolescentes utilizando una versión modificada de los criterios para adultos. Debido a los problemas de desarrollo que presentan las diferencias por edades, la nueva definición incluye tres grupos etarios: de 6 a 9 años, 10 a 15 años y de 16 años o más (Zimmet et al., 2007) (Tabla 1).

Tabla 1 Definición de la FID del grupo de riesgo y el SM en niños y adolescentes					
Grupo de edad (años)	Obesidad (percentil Cintura)	Triglicéridos	HDLc	Tensión arterial	Glucosa (mmol/L) o DT2
De 6 a < 10	≥ 90 percentil	No se puede diagnosticar el SM, deberán realizarse más mediciones si hay antecedentes familiares de SM, DT2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad.			
10 a < 16	≥ 90 percentil o del umbral para adultos, si es inferior	≥ 1.7 mmol/L (≥ 150 mg/dL)	<1.03 mmol/L (< 40 mg/dL)	Tensión sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg	≥ 5.6 mmol/L (100 mg / dL) o DT2 Si ≥ 5.6 mmol/L se recomienda una prueba postprandia de tolerancia a la glucosa
> 16	Usar los criterios de la FID para adultos				

También existen otras definiciones derivadas del ATP III como la de Cook (Cook et al., 2003) y la de Ferranti (de Ferranti et al., 2004), cuyos parámetros se resumen en la Tabla 2 y basta con que el individuo tenga tres de estos criterios para hacer el diagnóstico. Ambas modificaron los criterios del adulto para aproximarse a los datos representativos obtenidos de referencias pediátricas como el *NCEP pediatric panel report*, la Asociación Americana de Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, así como en el informe de trabajo en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en la infancia.

Tabla 2 Diagnóstico del SM en adolescentes basado en el criterio ATP III		
1	Perímetro de cintura \geq percentila 90	Cook
	Perímetro de cintura \geq percentila 75	Ferranti
2	Colesterol HDL \leq 40 mg/dL	Cook
	Colesterol HDL \leq 50 mg/dL	Ferranti
3	Triglicéridos \geq 110 mg/dL	Cook
	Triglicéridos \geq 100 mg/dL	Ferranti
4	Presión arterial $>$ percentila 90	Cook
		Ferranti
5	Intolerancia a la glucosa	Cook
	Glucosa en ayuno \geq 110 mg/dL	Ferranti

Teniendo en cuenta que la obesidad en México ha aumentado, es muy probable que en niños con peso mayor a la centila 95 y en niños con acantosis nigricans, la cifra de SM sea mayor al 50 % (Riesgo, 2011). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños mexicanos aumentó en 33.2 %. De este modo, la obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar SM, como lo revela un estudio realizado en los EE.UU. donde los mexicano-americanos (5.6 %) son el grupo de mayor prevalencia seguido por los caucásicos (4.8 %) y en último lugar los afro-americanos (2.0 %) (Cook et al., 2008). La importancia de identificar a los niños bajo riesgo de desarrollar SM no se puede subestimar, pues las circunstancias in útero y durante los primeros años de vida, la diabetes gestacional, el bajo peso al nacer, la alimentación, la situación socioeconómica y los factores genéticos están contribuyendo a que niños y adolescentes sufran afecciones como la obesidad, trastornos de la glucosa en sangre y finalmente SM (G. Alberti et al., 2004). México en la década pasada llegó a ser el primer lugar en obesidad infantil y éste sigue siendo un problema de salud pública. El criterio propuesto por De Ferranti tiene

puntos de corte con los que se abarca una mayor población con la que se pueda evaluar de una mejor manera la efectividad de las políticas dirigidas a atender el problema.

PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES EN MÉXICO

La prevalencia de SM en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos. En un estudio realizado en 2010 en adolescentes (12 a 16 años) de la Ciudad de México, la prevalencia de SM utilizando los criterios modificados de la ATP III, fue de 12.5 %, de donde 11.5 % correspondió a los varones y 13.5 % a las mujeres (Cardoso-Saldaña et al., 2010). Otros estudios realizados utilizando los criterios propuestos por Cook, encontraron una prevalencia de 44 % en niños (6 a 12 años) de Monterrey, México, en 2013. (Elizondo-Montemayor et al., 2013); otro en el Estado de México, en niños de 6 a 12 años de edad, en 2018, reportó una prevalencia de 43.9 % (Ávila-Curiel et al., 2018). En ese mismo año en Jalisco se realizó un estudio en población infantil con acantosis nigricans y se encontró prevalencia de 43 % (González-Villalobos et al., 2018). Lo anterior pone de manifiesto los altos porcentajes de niños en riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas en la vida adulta temprana.

FISIOPATOLOGÍA

En la población pediátrica el consenso más generalizado sobre el origen del SM es la resistencia a la insulina (RI) y la obesidad (Cruz & Goran, 2004). En niños, estos factores de riesgo se pueden encontrar a edades tempranas, entre dos y cinco años. La RI, la presión arterial elevada y la hiperlipidemia son más frecuentes en la pubertad, ya sea que cursen con o sin obesidad o diabetes (Ford et al., 2002).

La RI se define como la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, en respuesta compensatoria a este defecto, las células beta incrementan la secreción de esta hormona produciendo hiperinsulinemia con lo que se logra la normoglucemia, pero con los años este mecanismo compensador irá fallando y se producirá intolerancia a la glucosa y DT2 (McCracken et al., 2018). La hiperglucemia traerá como consecuencia glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico. Progresivamente, se sumarán otros cuadros como la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, entre otros, hasta el desarrollo completo del SM (Assmann et al., 2004). La teoría metabólica también sostiene que la hiperinsulinemia compensatoria es el factor responsable de la hipertensión arterial, DT2, dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial y aterosclerosis, a través de diversos mecanismos (González-Chávez, 2002).

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES TIPO 2

La intolerancia a la glucosa y la DT2 dependen de la falla de los siguientes factores (Figura 1):

1. Secreción de insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida.

2. Capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática y mejorar el aprovechamiento periférico.
3. Capacidad de la glucosa para internalizarse en las células aún en ausencia de insulina.

Aunque la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia no tiene franca hiperglucemia, sí tiene un riesgo elevado de desarrollar DT2.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CONCOMITANTE A LA HIPERINSULINEMIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Se ha observado en modelos animales que la hiperinsulinemia crónica aumenta la presión arterial (Irsik et al., 2017). Los pacientes con hiperinsulinemia tienen menor circulación del péptido natriurético atrial (ANP), lo que puede provocar retención de sodio e incrementar la presión arterial (Bachmann et al., 2018), ya que este péptido aumenta la excreción de sodio por el riñón (Wong et al., 2017).

La resistencia a la insulina tiene efectos vasculotóxicos a nivel endotelial ya que bloquea la producción de óxido nítrico y favorece las respuestas vasoconstrictoras y mitogénicas sobre el endotelio (Schulman & Zhou, 2009).

La hiperinsulinemia tanto en ayuno como posprandial, predice el desarrollo de enfermedad cardiovascular en individuos diabéticos como no diabéticos (García et al., 2011). También, la medición de los niveles de resistencia a la insulina predice el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (Gast et al., 2012; Ormazabal et al., 2018; Tenenbaum et al., 2007).

OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA

La obesidad central y el tejido adiposo visceral están asociados a la RI y a la producción elevada de adipocinas proinflamatorias, estrés oxidativo y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (Liu et al., 2018). Al aumentar el tejido adiposo, se liberan factores quimiotácticos como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) modulando una respuesta inflamatoria en el tejido adiposo. Como consecuencia los monocitos migran al tejido adiposo visceral y se transforman en macrófagos que secretan más TNF- α incrementando la lipólisis, reduciendo el transporte de glucosa mediado por insulina a través de GLUT4, inhibiendo la biosíntesis de triglicéridos y su almacenamiento, lo que resulta en un aumento de triglicéridos en circulación (Guilherme et al., 2008).

La dislipidemia inducida por hiperinsulinemia se caracteriza por altos niveles de triglicéridos en plasma, disminución de HDLc, alta proporción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipemia postprandial (Goldberg, 2001). La concentración anormal de lípidos y apolipoproteínas puede conducir a cambios en el

catabolismo de las lipoproteínas y el aumento de la lipólisis basal en personas con obesidad, estos ácidos grasos libres en circulación promueven el fenotipo proaterogénico (de Luca & Olefsky, 2008).

ESTADO PROCOAGULANTE

El SM es conocido por ser un estado proinflamatorio y protrombótico en el cual el tejido adiposo juega un papel principal (“Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).,” 2001). Los adipocitos pueden sufrir hipertrofia o hiperplasia en respuesta a exceso de nutrientes y el suministro de sangre no será suficiente, lo que generará un estado de hipoxia (Cinti et al., 2005). La hipoxia, a su vez, conduce a los adipocitos a necrosis lo cual provoca infiltración de macrófagos y liberación de citocinas que incluyen mediadores proinflamatorios como interleucina 6 (IL-6) y TNF- α , así como mediadores protrombóticos como el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) (Kaur, 2014).

También, se ha observado en individuos con hiperinsulinemia e hiperglucemia un aumento de nueve veces en la actividad procoagulante del factor tisular (Vaidyula et al., 2006).

La dislipidemia y la hiperglucemia aunadas a la hipertensión arterial, a los procesos inflamatorios y oxidativos en el tejido adiposo y endotelial y al estado procoagulate conducen a disfunción endotelial, complicaciones vasculares y enfermedad cardiovascular.

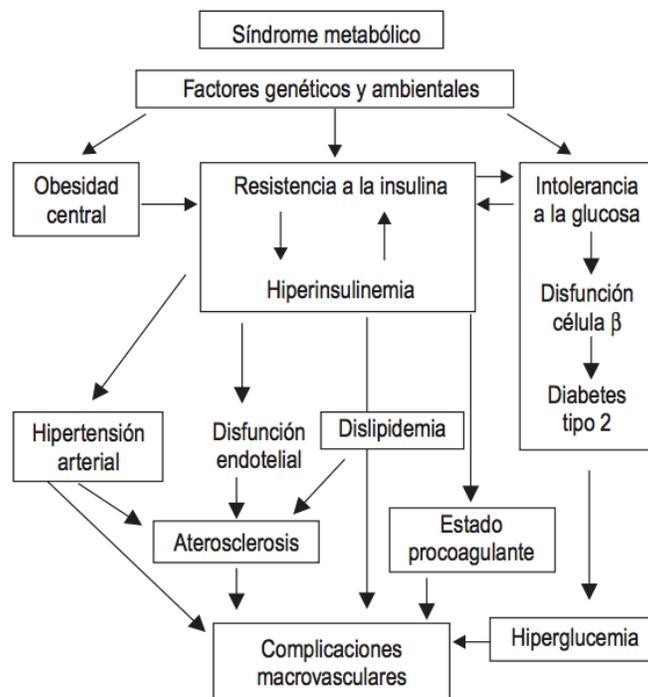


Figura 1. Interrelación de los componentes del SM. Tomada de González-Chávez, 2002

CONSUMO DE ALIMENTOS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME METABÓLICO

Se ha demostrado que el consumo de dietas altas en grasa y azúcares induce obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina (Bray et al., 2002; Stanhope et al., 2009). En México el 85.7 % de niños y adolescentes consumen bebidas azucaradas no lácteas; botanas, dulces y postres 64.6 % (niños) y 53.7 % (adolescentes); por el contrario el consumo de alimentos recomendables como verduras es de 22.0 % para niños y 24.9 % para adolescentes, mientras que la proteína derivada del huevo es de 31.7 % y 28.9 % (niños y adolescentes, respectivamente) como lo reporta la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018.

GENÉTICA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Todos los componentes del SM tienen una base genética (Scott et al., 2000). Como consecuencia hay una interacción o efecto múltiple en aumento al irse descubriendo nuevos genes potencialmente involucrados en este padecimiento. Al mismo tiempo debe tomarse en cuenta el fondo genético de la población, pues como lo revelan múltiples investigaciones, la prevalencia del SM y la frecuencia de los polimorfismos asociados varían de acuerdo al grupo étnico (Cameron et al., 2004).

A partir de estudios de asociación de todo el genoma (Genome-Wide Association, GWAs) se han detectado genes candidatos asociados con DT2 como *HHEX*, *PPARG*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *IGF2BP2* (Florez et al., 2007) (Yasuda et al., 2008) entre otros, así como los asociados a DT2 y SM: *FTO* (Marville et al., 2008), *SIRT1* (Liang et al., 2009) y *ENPP1* (Grarup et al., 2006). La mayoría de estos estudios se han realizado en poblaciones europeas, por ello es importante hacer una búsqueda de los polimorfismos más frecuentes en la población mexicana. En este sentido, los genes a estudiar son aquellos en los que se encontró asociación con DT2, como *KCNJ11*, *HNF4A*, *PPARG* y *HHEX*; aquellos asociados a obesidad como *ABCA1* y *FTO*; y el gen *ECA* asociado con hipertensión.

ABCA1

El gen *ABCA1* codifica para la proteína integral de membrana o transportador A1 de unión a ATP (ATP-binding Cassette A1, *ABCA1*), cuya función principal es transportar colesterol y otras sustancias lipídicas mediante la hidrólisis de ATP, formar a las HDL y aclarar las células espumosas. Se expresa en macrófagos, hepatocitos, células intestinales, glándula adrenal, células endoteliales y en células de la placenta (Langmann et al., 1999) (Aiello et al., 2003). Las mutaciones autosómicas recesivas en este gen causan la enfermedad de Tángier, que se caracteriza por bajos niveles de HDL y altas concentraciones de colesterol, mientras que las mutaciones heterocigotas causan hipoalfalipoproteinemia familiar (Rust et al., 1999) (Bodzioch et al., 1999) (Brooks-Wilson et al., 1999).

En México la dislipidemia más frecuente es la que cursa con bajos niveles de HDL y altos de colesterol (C A Aguilar-Salinas et al., 2001). Al estudiarse la secuencia de los exones en el gen *ABCA1*, se encontró el

polimorfismo R230C en la mayoría de las personas con concentraciones bajas de HDL (Aguilar-Salinas et al., 2011), colesterol alto e índice de masa corporal elevado (Villarreal-Molina et al., 2007). En poblaciones infantiles mexicanas con edades de 6 a 15 años encontraron que la variante R230C juega un papel importante en la reguación de los niveles de colesterol HDL (Flores-Dorantes et al., 2010), y en niños mexiquenses de 6 a 13 años esta variante asoció con altas concentraciones de triglicéridos y bajas concentraciones de colesterol HDL, pero no con SM (Gamboa-Meléndez et al., 2015).

ECA

El gen *ECA* codifica para la Enzima Convertidora de Angiotensina I y su papel es clave para que funcione el sistema Renina-Angiotensina, dado que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II, un potente vasoconstrictor (Erdös & Skidgel, 1987). El gen se expresa en células de intestino delgado, testículo, pulmón y vasos sanguíneos; en él se ha encontrado un polimorfismo de inserción / deleción (I/D) caracterizado por la presencia (II) o ausencia (DD) de una secuencia de 287 nucleótidos en el intrón 16. Los individuos con el genotipo DD tienen mayor concentración de la enzima *ECA* comparadas con las personas de genotipo II o ID (Rigat et al., 1990). Se ha estudiado mucho sobre dicha variante no patogénica y la asociación con varios componentes del SM; sin embargo, se ha explorado poco su asociación con SM en poblaciones étnicas definidas. En un estudio realizado en población mexicana se encontró fuerte asociación entre el genotipo DD y el SM (Alvarez-Aguilar et al., 2007).

FTO

El gen *FTO* codifica para la desmetilasa de ácidos nucleicos dependiente de 2-oxoglutarato, se expresa en varios tejidos incluyendo adiposo, áreas específicas del cerebro y músculo, pero se encuentra en mayor abundancia en el hipotálamo, centro de control del balance de energía (Gerken et al., 2007). Se han encontrado polimorfismos en este gen asociados a DT2 y obesidad (Consortium, 2007). En población caucásica el polimorfismo rs9939609 está fuertemente asociado con obesidad (Frayling et al., 2007). Asimismo, en población mexicana esta variante se ha encontrado asociada con obesidad, así como las variantes rs1421085 y rs17817449 (Villalobos-Comparán et al., 2008) (Flores-Dorantes et al., 2010). El polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* se asocia con el riesgo de obesidad en niños y adultos (Dina et al., 2007), en México esta misma variante se asoció con DT2 de inicio pediátrico (Miranda-Lora et al., 2017). Sin embargo, en SM en población pediátrica mexicana no se ha elucidado su papel.

HHEX

El gen *HHEX* codifica para un factor de transcripción tipo homeobox y es necesario para el desarrollo hepático y pancreático (Staiger et al., 2008). La variante más frecuentemente relacionada con DT2 en varias poblaciones caucásicas y asiáticas es la rs1111875 (Webster et al., 2010), asimismo, en estudios de nuestro laboratorio

encontraron que esta variante se asoció con niveles elevados de glucosa, colesterol y triglicéridos en mexicanos no diabéticos (Gutiérrez-Vidal et al., 2011).

HNF4A

El gen *HNF4A* codifica para un factor de transcripción conocido como factor nuclear del hepatocito 4-alfa, esencial en la diferenciación del endodermo y funciones celulares en el páncreas adulto, hígado, riñón e intestino delgado. Su papel es importante en la regulación de lípidos y glucosa sérica (Shih et al., 2000), ya que codifica para un factor de transcripción que regula la gluconeogénesis hepática (Hirota et al., 2008). Algunas mutaciones en este gen causan diabetes MODY1, por sus siglas en inglés Mature-Onset Diabetes of the Young 1, y susceptibilidad a la DT2 (Yamagata et al., 1996) (Bagwell et al., 2005). La variante rs1800961 de este gen se ha encontrado de manera muy frecuente en la población mexicana, principalmente en grupos indígenas; los portadores de los genotipos T130I e I130I tienen mayor concentración sérica de triglicéridos, lo cual es consecuencia de resistencia a la insulina, un factor de riesgo para el desarrollo de DT2 (Granados-Silvestre et al., 2017). Dado que en nuestra población se encuentra en mayor frecuencia (16%) (Menjívar et al., 2008), es necesario conocer la manera en que dicho polimorfismo, se asocia al SM en la población pediátrica mexicana.

KCNJ11

El gen *KCNJ11* codifica para la subunidad Kir6.2 que acoplada con la subunidad receptor 1 de sulfonilurea (SUR1) forman el canal de potasio sensible a ATP (K_{ATP}). Este canal tiene una función crucial en la secreción de insulina, por lo cual, se convierte en un gen candidato para el estudio de DT2. Se expresa en varios tejidos, pero su principal función relacionada con DT2 y otras formas es la de participar en la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas (Inagaki et al., 1995). En el gen *KCNJ11* se encontró un polimorfismo (E23K) que predispone a la DT2. De hecho, el polimorfismo E23K (rs5219) de este gen se ha asociado con riesgo a DT2 en diferentes poblaciones (Phani et al., 2014). Existe controversia respecto al mecanismo por el cual la variante ocasiona el daño, pero es probable que se deba a un ligero aumento en la actividad del canal como respuesta a concentraciones fisiológicas de nucleótidos (Schwanstecher & Schwanstecher, 2002).

PPARG

Este gen codifica para el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPARG) miembro de la familia de receptores nucleares para hormonas y está involucrado en la diferenciación de adipocitos y regulación de expresión génica (Chawla et al., 1994). Existe un polimorfismo (Pro12Ala) en el codón 2 de este gen que está asociado con adiposidad y DT2 (Yen et al., 1997). En humanos la pérdida de función por mutación conduce a SM con patrones claros de resistencia a la insulina e hipertensión arterial (Barroso et al., 1999). Además, la variante Pro12Ala del gen *PPARG* se asocia con elevadas concentraciones de triglicéridos y bajas concentraciones de colesterol HDL en el suero de personas con obesidad y portadoras del alelo Ala12 (Swarbrick et al., 2001).

JUSTIFICACIÓN

En las últimas tres décadas ha habido un aumento de la prevalencia de obesidad en población pediátrica en todo el mundo. La ENSANUT 2016 reporta que en México tres de cada diez niños en edades de 5 a 11 años presentan sobrepeso u obesidad, uno de los principales componentes del SM que más se ha asociado a comorbilidades.

Algunos factores genéticos están involucrados en el desarrollo del SM. Los genes a estudiar son genes candidatos asociados a DT2 como *HHEX*, *PPARG* y *KCNJ11*; *FTO* es un gen candidato asociado a SM. El gen *HNF4A* se ha asociado a DT2; *ABCA1* y *FTO* se han asociado a obesidad; y *ECA* a hipertensión.

Las variantes seleccionadas ya han sido estudiadas en población adulta mexicana como rs9282541-*ABCA1*, rs1801282-*PPARG* asociadas a dislipidemia; rs4646994-*ECA* asociada a SM; rs9939609-*FTO* asociada a obesidad; rs1111875-*HHEX* asociada con niveles elevados de glucosa, colesterol y triglicéridos; rs1800961-*HNF4A*, muy frecuente en población indígena mexicana y asociada a hipertrigliceridemia; y rs5219-*KCNJ11* asociada a DT2. Estas variantes genéticas pueden estar implicadas en el desarrollo de SM en niños y adolescentes.

Chimalhuacán es uno de los municipios del Estado de México con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad (26 %) en niños de 6 a 12 años y a esta problemática se suma que es el sexto municipio a nivel nacional con mayor número de habitantes en pobreza (61 %). Por lo que es una población adecuada para el estudio de los factores genéticos implicados en el desarrollo del SM y sus componentes. El hallazgo de variantes no patogénicas en población infantil aportará información sobre cuales pueden ser los genes con mayor influencia en el desarrollo de enfermedades crónicas en la población mexicana.

HIPÓTESIS

La presencia de las variantes en niños de primaria con SM se asocia con la aparición temprana de alteraciones metabólicas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar la asociación de las variantes genéticas *rs9282541-ABCA1*, *rs4646994-ECA*, *rs9939609-FTO*, *rs1111875-HHEX*, *rs1800961-HNF4A*, *rs5219-KCNJ11*, y *rs1801282-PPARG* con el SM en niños de primaria de Chimalhuacán, Estado de México.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Calcular la frecuencia del SM en niños de 9 a 12 años, del municipio de Chimalhuacán, Estado de México.
- Calcular las frecuencias genotípicas para cada una de las variantes de los genes estudiados: *rs9282541-ABCA1*, *rs4646994-ECA*, *rs9939609-FTO*, *rs1111875-HHEX*, *rs1800961-HNF4A*, *rs5219-KCNJ11* y *rs1801282-PPARG*.
- Evaluar la asociación de cada uno de los polimorfismos con el SM.
- Evaluar la asociación de los polimorfismos con cada uno de los componentes del SM.
- Evaluar la correlación de los polimorfismos con cada uno de los factores de riesgo del SM.

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se evaluaron 477 niños con edades de 9 a 12 años, de seis diferentes Escuelas Primarias del municipio de Chimalhuacán, Estado de México (Figura 1). Previamente, los padres fueron informados del procedimiento de la toma de muestra, de las mediciones que se realizarían a sus hijos y que el estudio sería de forma anónima. Al aceptar la participación los padres o tutores firmaron una carta de consentimiento informado y los niños firmaron la carta de asentimiento (ANEXO I). El procedimiento estuvo aprobado por el Comité de Ética del Hospital Juárez de México (HJM2315/14C).

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS

Las mediciones antropométricas se realizaron por evaluadores entrenados. Para medir la circunferencia de cintura se utilizaron cintas métricas Seca® 201 con variación de ± 0.2 cm; para el peso se utilizó una balanza Seca® con variación intraensayo de ± 100 g; y la estatura fue medida con un estadiómetro Seca® 206 variación de ± 0.2 cm. Se calculó el percentil de índice de masa corporal (pIMC) de acuerdo con las normas antropométricas internacionales. La presión arterial se evaluó por duplicado con esfigmomanómetros digitales infantiles, previo reposo de al menos cinco minutos y fue transformado a percentiles considerando la talla, edad y sexo. También se utilizó la escala de Tanner para descartar del estudio a quienes presentaran estadios de desarrollo sexual avanzado y evitar así la influencia de las hormonas sexuales en los estudios de asociación con el SM (ANEXO II).

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME METABÓLICO

En el diagnóstico de SM se utilizó el criterio propuesto por Sara de Ferranti y cols., el cual lo define como la presencia de tres o más factores de riesgo que se describen a continuación:

1. Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL
2. Circunferencia de cintura > 75 percentil
3. Presión arterial > 90 percentil
4. Triglicéridos ≥ 100 mg/dL
5. Colesterol de alta densidad < 50 mg/dL

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Inclusión:

1. Contar con Carta de consentimiento informado.
2. Contar con Carta de asentimiento.
3. Presentar contestado el cuestionario y recordatorio de 24 horas.
4. Individuos del sexo masculino o femenino.
5. Edades de 9 a 12 años.
6. Estar dentro del estadio de Tanner I o II.
7. Presentar ayuno de 8 a 12 horas.
8. Contar con muestra sanguínea para pruebas bioquímicas y genotípicas.
9. Contar con las mediciones antropométricas.

Exclusión:

El participante será descartado al no presentar uno o más de los puntos arriba mencionados (Figura 2).

No inclusión:

1. Niños menores a 9 años y mayores a 12 años.
2. Niñas que presentaron menarca.
3. Niños con desarrollo puberal correspondiente a Tanner III.
4. Niñas o niños que al momento de la toma de muestra sanguínea se negaron a participar.

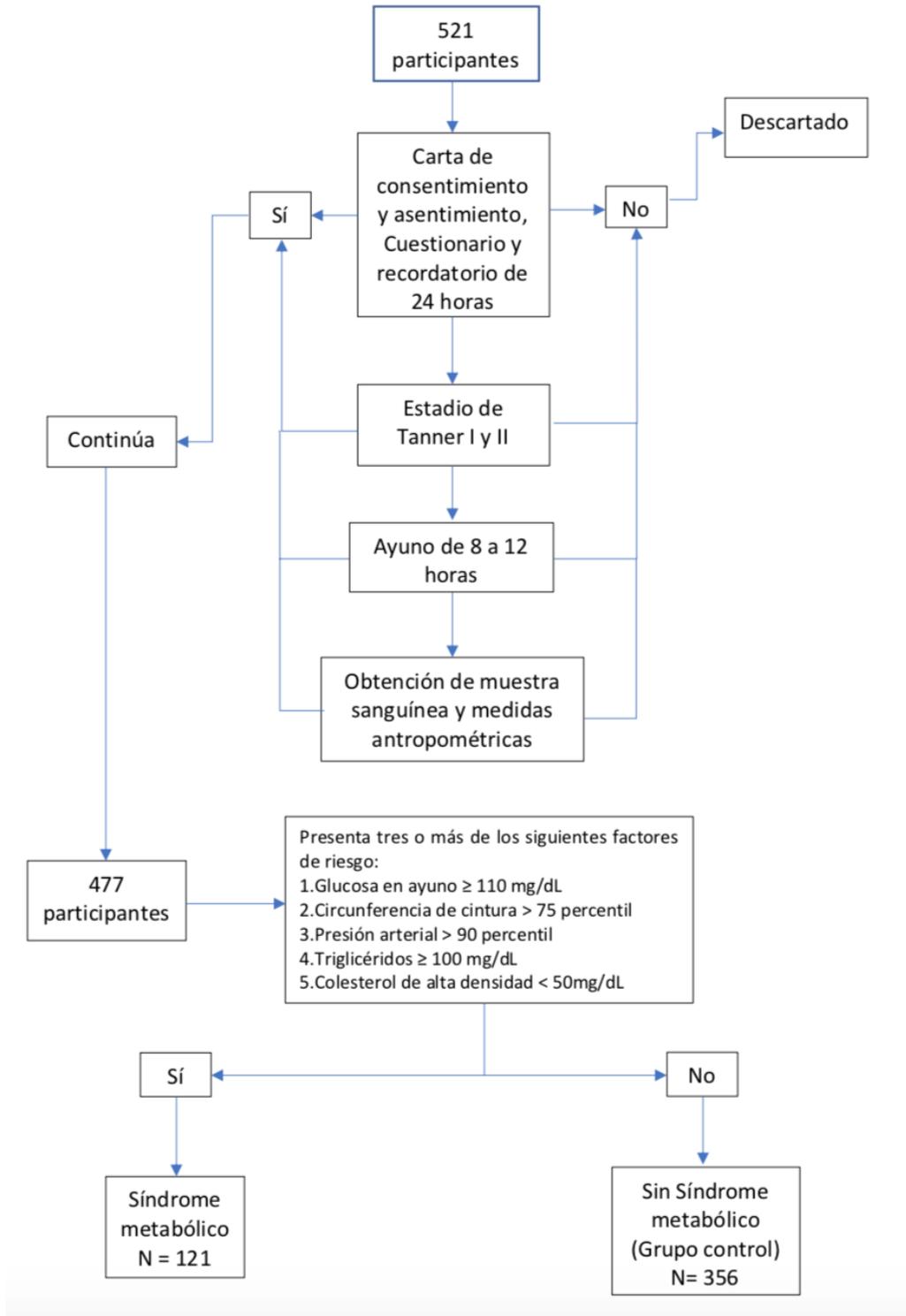


Figura 2. Reclutamiento y clasificación de los participantes de acuerdo a los criterios de Ferranti para SM

La ingesta de energía y nutrientes se calculó utilizando el programa de nutrición NutriKcal® VO (ANEXO III). La ingesta diaria se comparó con la cantidad diaria recomendada (RDA) para la población infantil mexicana.

Se consideró una dosis diaria recomendada para satisfacer las necesidades dietéticas del 97 % de la población; las ingestas superiores o inferiores a la RDA se consideraron como exceso o deficiente, respectivamente.

PRUEBAS MOLECULARES

Se tomaron 5mL de sangre venosa en tubos con EDTA para extraer el ADN genómico por el método estandarizado de *salting out* (S. A. Miller et al., 1988). El ADN se cuantificó espectrofotométricamente (260/280 nm) y se usó para genotipificar a las variantes rs9282541-*ABCA1* (C__11720861_10), rs9939609-*FTO* (C__30090620_10), rs1111875-*HHEX* (C__11214581_10), rs1800961-*HNF4A* (C__7591528_10), rs5219-*KCNJ11* (C__11654065_10) y rs1801282-*PPARG* (C__1129864_10), mediante PCR tiempo real con sondas TaqMan® assay y el equipo ViiA7 Real-time de Applied Biosystems, CA. Las condiciones de la PCR tiempo real se describen en el ANEXO IV.

La variante I/D-ECA (rs4646994) se detectó por PCR punto final por la facilidad de distinguir la inserción (I) o delección (D) de 287 pb en el intrón 16 del gen. Se utilizaron los siguientes pares de cebadores: sentido 5'-CTG CAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' y anti sentido 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3' de la casa comercial eurofins mwg|operon (Rigat et al., 1992). Las reacciones de amplificación se hicieron en el termociclador Amp® PCR system 9700 de Applied Biosystems® utilizando la enzima Hot Star Taq® Master Mix Kit de QUIAGEN, bajo las siguientes condiciones: 94.0 °C / 1 min, 63.0 °C / 0:30 min, 72.0 °C / 1.5 min durante 35 ciclos y una extensión final a 72 °C / 10 min y 4.0 °C al final de la reacción. Se realizó electroforesis en geles de agarosa al 1.2% y teñidos con bromuro de etidio, en buffer TBE 1X, a 80 V durante 40 min. Se utilizó el marcador 100 pb DNA de Invitrogen. Al final de la electroforesis los geles se expusieron a luz UV en el transiluminador UVP, los productos de PCR se observaron e identificaron como homocigoto (I/I) si se observaba una banda a 490 pb; como heterocigoto (I/D) si había la presencia de dos bandas una a la altura del 490 pb y otra a 190 pb; como homocigoto (D/D) si el producto de PCR mostraba una banda a 190 pb.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Statistical Package for the Social Science (SPSS®, Chicago, IL, USA) para Windows. Se realizaron análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para cada uno de los parámetros. La distribución de todas las variables resultó ser no paramétrica por lo cual la comparación entre grupos se realizó con la prueba de U Mann-Whitney. Las variables cuantitativas se resumieron como la mediana y el rango intercuantil (Q₂-Q₃), las variables cualitativas se representaron como frecuencias absolutas y relativas.

A cada una de las variantes genéticas se realizó el cálculo de equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) con el programa en internet <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwt.pl>.

Para los análisis de asociación entre cada una de las variantes y el SM se realizaron regresiones logísticas multinomiales. Para la asociación entre los genotipos con los componentes del SM se realizaron análisis de multivarianza con ajuste de las variables: edad, sexo, percentil IMC y escala de Tanner; se realizaron correcciones de Bonferroni para evitar el error tipo I, en función del número de variables alélicas estudiadas. Los resultados se consideraron como estadísticamente significativos si $P < 0.05$.

RESULTADOS

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS

Una vez obtenidos los resultados de glucosa, triglicéridos y colesterol HDL, así como los percentiles de las mediciones antropométricas y somatométricas, se estratificó a la población de estudio en dos grupos: síndrome metabólico (SM) y sin síndrome metabólico (controles). La clasificación fue de acuerdo con los criterios de Sarah de Ferranti (Tabla 1) y se encontraron 121 niños con SM en una muestra de 477 niños cuya frecuencia calculada fue de 25.4 %; asimismo, 18.9 % presentaron resistencia a la insulina (índice metabólico > 7.0).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico	
Parámetro	De Ferranti et al
Glucosa (md/dL)	≥ 110
Triglicéridos (mg/dL)	≥ 100
Colesterol HDL (mg/dL)	HDLc < 50
Circunferencia de cintura (percentil)	> p75 para edad y sexo
Presión arterial (percentil)	> p90 para edad, sexo y talla

En la Tabla 2 se comparan las características de los niños con SM respecto a los controles. Como se esperaba, el grupo diagnosticado con SM tuvo valores mayores, estadísticamente significativos de percentiles de IMC comparado con el grupo control (p92 Vs. p49; p=0.0001); la circunferencia de cintura dada en percentiles fue mayor en el grupo de SM (p90 Vs. p25; p=0.0001); la presión arterial diastólica fue mayor en los niños con SM (p75 Vs. p68; p=0.0001), en la presión arterial sistólica no se halló diferencia significativa entre grupos. En cuanto a los parámetros bioquímicos el grupo con SM tuvo mayor concentración de triglicéridos (140 mg/dL Vs. 74 mg/dL; p=0.0001), menor concentración de colesterol HDL (39 mg/dL vs. 50 mg/dL; p=0.0001) y no hubo diferencia significativa entre grupos para la concentración de glucosa en ayuno. Se estimó el índice metabólico (IM) y los valores > 7.0 se consideran resistencia a la insulina; así, el grupo con SM presentó un valor IM = 8.0, y por el contrario, el grupo control no presentó resistencia a la insulina (8.0 Vs. 3.0; p=0.0001).

Tabla 2. Características antropométricas, somatométricas y bioquímicas de casos y controles

Parámetros		Síndrome Metabólico Mediana (Q2,Q3)	Sin Síndrome Metabólico Mediana (Q2,Q3)	P
N = 477		121 (25.4%)	356 (74.6%)	-
Edad (años)		10.0 (9.0,10.0)	10.0 (9.0,10.0)	0.078
Sexo				
Femenino n (%)	-	69 (57)	187 (52.5)	
Masculino n (%)		52 (43)	169 (47.5)	
Índice Metabólico	≥ 7.0	8.0 (6.0,12.0)	3.0 (2.0,4.0)	0.0001
IMC, percentil		92.0 (79.0,97.0)	49.0 (22.0,71.0)	0.0001
PAD, percentil		75.0 (59.0,88.0)	68.0 (52.0,81.0)	0.0001
Puntos de corte para Síndrome Metabólico definidos por S. De Ferranti				
Obesidad central	CC > 75 percentil	90.0 (75.0,90.0)	50.0 (25.0,75.0)	0.000
Presión arterial elevada	PAS > 90 percentil	58.0 (38.0,83.0)	54.0 (31.0,74.0)	0.085
Intolerancia a la glucosa	Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL	89.0 (84.0-95.0)	89.0 (84.0-94.0)	0.758
Dislipidemia (Triglicéridos)	Triglicéridos ≥ 100 mg/dL	140.0 (114.0-179.0)	74.0 (58.0-92.0)	0.0001
Dislipidemia (HDLc)	HDL-c < 50 mg/dL	39.0 (33.0-44.0)	50.0 (44.0-57.0)	0.0001

Los datos representan la Mediana y el rango intercuartil (Q₂-Q₃), excepto para N y Sexo. P ≤ 0.05 se considera como significativa. Abreviaciones: CC, circunferencia de Cintura; PAD, presión arterial diastólica, PAS, Presión Arterial sistólica y HDLc, lipoproteína de alta densidad.

ANÁLISIS NUTRICIONAL

En la Tabla 3 se muestra el análisis de la dieta de la población de estudio. En México, la ingesta energética recomendada de acuerdo con su peso, estatura y actividad física para niños de 9 años es de 1505 a 2334 Kcal/día y niñas de 9 años es de 1390 a 2248 Kcal/día; niños de 10 años es de 1576 a 2461 Kcal/día y niñas de 10 años es de 1445 a 2351 Kcal/día; niños de 11 años es de 1666 a 2615 Kcal/día y niñas de 11 años es de 1513 a 2475 Kcal/día; niños de 12 años es de 1773 a 2792 Kcal/día y niñas de 12 años es de 1592 a 2615 Kcal/día (Ana & Margarita, 2014). Como se observa, ambos grupos SM y control no alcanzan esta ingesta recomendada.

El consumo de fibra también es deficiente, ambos grupos ingieren la mitad de la cantidad recomendada (20 gramos); por el contrario, el consumo de grasas saturadas excede la ingesta diaria permitida (< 7%) en ambos grupos, por lo que de manera interesante observamos que no hay diferencia en la ingesta de nutrientes en niños con SM y sin SM.

Tabla 3. Ingesta de nutrientes en niños con Síndrome Metabólico y Sin Síndrome Metabólico

	Síndrome Metabólico N = 121	Sin Síndrome Metabólico N = 356	P
Ingesta total de energía (kcal)	1386 ± 736	1537 ± 616	0.241
Proteínas totales (g)	49 ± 27	56 ± 26	0.143
Proteínas totales (%)	14 ± 4	15 ± 5	0.320
Carbohidratos totales (g)	186 ± 111	201 ± 84	0.429
Carbohidratos totales (%)	52 (44, 61)	52 (48, 59)	0.605
Grasas totales (g)	45 (27, 60)	49 (33, 69)	0.241
Grasas totales (%)	32 ± 14	32 ± 10	0.913
Ácidos grasos saturados (% de la ingesta energética)	10 (5, 12)	9 (6, 12)	0.551
MUFAs (% de la ingesta energética)	12 ± 6	10 ± 5	0.121
PUFAs (% de la ingesta energética)	4 ± 2	4 ± 2	0.421
Colesterol (mg)	132 (59, 223)	168 (95, 247)	0.221
Sodio (mg)	2060 ± 1272	1907 ± 955	0.483
Fibra (g)	11 (6, 16)	10 (6, 16)	0.859
Vitamina A (mcg)	342 (229, 971)	425 (237, 1007)	0.619
Vitamina C (mg)	39 (10, 100)	25 (10, 64)	0.378
Calcio (mg)	623 ± 401	660 ± 388	0.614
Hierro (mg)	6 (5, 13)	9 (5, 12)	0.336
Ácido fólico (mcg)	86 (38, 214)	72 (31, 151)	0.295

Los datos representan la Media y la Desviación Estándar; la Mediana y el rango intercuartil. P < 0.05 se considera como estadísticamente significativo. Abreviaciones: MUFAs, ácidos grasos monoinsaturados; PUFAs, ácidos grasos poliinsaturados.

ANÁLISIS GENÉTICO

En la Tabla 4, se describen las frecuencias del alelo menor y la asociación de las variables genéticas con el SM. Todos los polimorfismos de los genes están en equilibrio de Hardy-Weinberg, excepto rs9282541-ABCA1 y rs4646994-ECA; por lo tanto, no se incluyeron en los análisis de asociación ni de correlación.

Tabla 4. Asociación entre el síndrome metabólico y las variantes genéticas

Gen-SNP	Cromosoma	Alelos Mayor/menor	Frecuencia del alelo menor		OR	95% IC	P	P _{aj.}
			SM N = 121	No-SM N = 356				
ABCA1- rs9282541	9q31.3	C/T	0.32	0.20	ND	ND	ND	ND
ECA- rs4646994	17q23.3	I/D	0.53	0.51	ND	ND	ND	ND
FTO- rs9939609	16q12.2	T/A	0.16	0.16	0.65	0.37-1.11	0.650	3.25
HHEX- rs1111875	10q23.33	T/C	0.40	0.47	0.73	0.43-1.24	0.256	1.28
HNF4A- rs1800961	20q13.12	C/T	0.09	0.05	2.31	1.10-4.83	0.026	0.13
KCNJ11- rs5219	11p15.1	C/T	0.42	0.39	0.82	0.48-1.38	0.458	2.29
PPARG- rs1801282	3p25.2	C/G	0.15	0.13	1.10	0.65-1.89	0.703	3.52

La regresión logística multinomial se realizó bajo el modelo dominante y ajustando por las variables edad, sexo, escala de Tanner y pIMC. $P \leq 0.05$ se consideró como significativa. Abreviaciones: SNV, variantes de un solo nucleótido; SM, síndrome metabólico; OR, razón de momios; IC, intervalo de confianza; P_{aj.}, probabilidad ajustada por Bonferroni; ND, no determinado.

En este estudio se analizaron los datos bajo el modelo dominante, donde asume que una sola copia del alelo menor es suficiente para modificar el riesgo, y el ser portador de dos copias lo modifica en igual magnitud; es decir, heterocigotos y homocigotos para el alelo menor tienen el mismo riesgo. Así, se encontró que la variante rs1800961-HNF4A está asociada a la presencia de SM (OR= 2.31, IC: 1.10-4.83; $p = 0.026$); sin embargo, al realizar el ajuste de Bonferroni la asociación se pierde.

En la Tabla 5, se observan los resultados de las regresiones logísticas multinomiales para conocer la asociación de los genotipos de las variantes de estudio con cada uno de los componentes del SM. Se encontró que los genotipos CT y TT de la variante rs1800961-*HNF4A* se asocian con mayor percentil de circunferencia de cintura OR= 1.20, IC95 % (1.09-4.50); P = 0.029. No se halló asociación entre otras variantes genéticas ni con los factores de riesgo para SM.

Tabla 5. Asociación entre genotipos y los componentes del síndrome metabólico en la población total (N=477)

Gen-SNP	Genotipo	Circunferencia de cintura > 75 percentil	Triglicéridos ≥ 100 mg/dL	HDLc < 50 mg/dL	PAS > 90 percentil	IM ≥ 7
<i>FTO</i> -rs9939609	TT Vs. TA+AA	0.88 (0.53-1.44)	0.78 (0.50-1.21)	0.73 (0.48-1.11)	1.64 (0.90-2.99)	0.66 (0.38-1.16)
	<i>P</i>	0.616	0.268	0.149	0.101	0.145
<i>HHEX</i> -rs1111875	TT Vs. TC+CC	1.20 (0.73-1.98)	1.01 (0.64-1.54)	0.86 (0.57-1.32)	0.58 (0.32-1.04)	0.82 (0.49-1.40)
	<i>P</i>	0.464	0.996	0.500	0.071	0.472
<i>HNF4A</i> -rs1800961	CC Vs. CT+TT	1.20 (1.09-4.50)	1.51 (0.81-2.80)	1.53 (0.81-2.90)	1.41 (0.62-3.22)	1.65 (0.81-3.37)
	<i>P</i>	0.029	0.187	0.185	0.412	0.168
<i>KCNJ11</i> -5219	CC Vs. CT+TT	1.18 (0.73-1.90)	1.22 (0.80-1.86)	0.78 (0.52-1.18)	1.53 (0.81-2.90)	0.96 (0.56-1.63)
	<i>P</i>	0.484	0.350	0.248	0.185	0.878
<i>PPARG</i> -rs1801282	CC Vs. CG+GG	1.01 (0.60-1.68)	0.82 (0.53-1.29)	1.0 (0.64-1.55)	1.27 (0.68-2.37)	0.74 (0.40-1.33)
	<i>P</i>	0.967	0.396	0.999	0.449	0.312

Los datos representan la razón de momios y el intervalo de confianza (IC 95%), se analizaron bajo el modelo dominante con ajuste para las variables edad, sexo, escala de Tanner y percentil IMC. Valores de $p < 0.05$ se consideran significativos. Abreviaciones: SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; HDLc, colesterol de alta densidad; PAS, presión arterial sistólica; IM, índice metabólico.

Se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) con la población total usando la agrupación genotípica del modelo dominante, así como el ajuste por las variables: sexo, edad, escala de Tanner y percentil IMC (Tabla 6). Respecto al parámetro triglicéridos ≥ 100 mg/dL, se halló diferencia significativa entre los genotipos TA/AA Vs. TT del gen *FTO* (95 ± 45 Vs. 101 ± 52 , $P = 0.047$), donde los portadores con al menos una copia del alelo de riesgo (A) tienen menor concentración de triglicéridos en suero. También, se observaron diferencias

significativas en los genotipos TC/CC del gen *HHEX* (52 ± 27 Vs. 59 ± 26 , $P = 0.012$), los portadores del alelo ancestral T tuvieron mayor percentil de presión arterial sistólica. Asimismo, los portadores de los genotipos CT/TT del gen *KCNJ11* tuvieron mayor presión arterial sistólica (56 ± 26 Vs. 50 ± 28 , $P = 0.017$).

Tabla 6. Correlación entre los SNPs y los componentes del Síndrome Metabólico en la población total (N=477)

Gen-SNP	Genotipo	Circunferencia cintura percentil	Glucosa mg/dL	Triglicéridos mg/dL	HDLc mg/dL	PAS percentil
<i>FTO</i> -rs9939609	TT	57±26	89±8	101±52	48±11	54±27
	TA+AA	57±28	89±7	95±45	48±10	54±28
	<i>P</i>	0.298	0.558	0.047	0.280	0.911
<i>HHEX</i> -rs1111875	TT	57±28	90±8	101±48	47±13	59±26
	TC+CC	57±26	88±8	98±51	48±10	52±27
	<i>P</i>	0.344	0.088	0.960	0.794	0.012
<i>HNF4A</i> -rs1800961	CC	56±27	89±8	98±50	48±12	55±27
	CT+TT	63±26	90±9	106±50	46±11	50±29
	<i>P</i>	0.133	0.322	0.516	0.223	0.155
<i>KCNJ11</i> -5219	CC	55±27	89±8	95 ±50	48±12	50±28
	CT+TT	58±27	89±8	101±50	48±11	56±26
	<i>P</i>	0.603	0.555	0.410	0.335	0.017
<i>PPARG</i> -rs1801282	CC	56±27	89±8	99±49	48±11	53±27
	CG+GG	58±27	89±8	99±54	48±11	57±26
	<i>P</i>	0.830	0.688	0.669	0.672	0.276

Correlaciones bajo el modelo dominante y ajustando las variables edad, sexo, escala de Tanner y pIMC. Los datos representan la media \pm DE, $P \leq 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Abreviaturas: SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; HDLc, colesterol de alta densidad; PAS, presión arterial sistólica; pIMC, percentil de índice de masa corporal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Si bien no hay un consenso que unifique la definición del SM en niños y adolescentes, la mayoría de los autores están de acuerdo en la presencia de componentes esenciales, tales como la alteración de la glucosa en ayuno, obesidad central, hipertensión y dislipidemia (D'Adamo et al., 2009); todos ellos son por sí mismos factores de riesgo cardiovascular. En un estudio Morrison et al. encontraron que el síndrome metabólico en edad pediátrica predice la presencia de SM en adultos con un OR =9.4 y DT2 con OR =11.5 (Morrison et al., 2008). Por esta razón, para prevenir enfermedades cardiovasculares y DT2 en la edad adulta, se debe tomar en cuenta el diagnóstico del SM en niños para enseñarles hábitos hacia un estilo de vida saludable.

En nuestro estudio observamos una frecuencia de SM de 25.4 % en niños de 9 a 12 años de edad del municipio de Chimalhuacán, Estado de México. Actualmente no existen otras investigaciones en niños mexiquenses que utilicen el criterio de Ferranti para definir SM. Sin embargo, en un artículo publicado en 2018 se encontró que en niños de 6 a 12 años de edad del Estado de México, la prevalencia de SM fue de 43.9% usando el criterio propuesto por Cook (Ávila-Curiel et al., 2018), lo cual demuestra que sin importar el criterio elegido, en el Estado de México existe una alta frecuencia de niños con SM.

En el municipio de Chimalhuacán se reporta una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 26 % en niños de 6 a 12 años, mientras que en niños de sexto grado de primaria es mayor de 30 % (Elizondo-Montemayor et al., 2013), colocándose dentro de los 47 municipios en el estado con mayor prevalencia. En nuestra investigación encontramos que los niños con SM presentaron percentiles elevados de cintura e índice de masa corporal, lo cual concuerda con lo reportado por la ENSANUT 2016, donde se menciona que cinco de cada diez niños en edades de 5 a 11 años tienen obesidad o sobrepeso y que este binomio ha ido incrementando en zonas rurales (Romero-Martínez et al., 2016). Es importante destacar que la obesidad central correlaciona con la presencia de SM en niños y adolescentes, más que con adultos (Ali et al., 2014). También se observó que los niños con SM tuvieron percentiles elevados de presión diastólica (18.2%), mayor concentración de triglicéridos (97.5 %) y baja concentración de HDL colesterol (100 %) comparados con el grupo control. Estos hallazgos son importantes al destacar que la obesidad central es un factor de riesgo directamente asociado a otros factores de riesgo cardiometabólicos tales como dislipidemias, presión arterial elevada y bajas concentraciones de colesterol HDL (Mokha et al., 2010). Más aún, que la adiposidad visceral incluso con un adecuado índice de masa corporal puede contribuir al desarrollo de SM (Goluch-Koniuszy & Kuchlewska, 2017).

Al realizar la química sanguínea esperábamos encontrar alteraciones notorias en los parámetros bioquímicos de la población estudiada, dado que Chimalhuacán, de acuerdo con el CONEVAL, es el sexto municipio a nivel nacional con mayor número de habitantes en pobreza (483, 845) que equivalen al 61 % de su población. Forsdahl postuló que la pobreza puede actuar a través de un déficit nutricional que resulta en una vulnerabilidad de por vida (Forsdahl, 1979). Asimismo, el grado en que los factores ambientales, sociales y

familiares influyen en la expresión genética puede depender de la dosis, el tiempo de exposición y refuerzo de estos factores, en apoyo a esto, varios estudios informaron que las condiciones adversas en la vida temprana pueden alterar la expresión génica no sólo en la infancia, sino también en la vida adulta (Meaney, 2001)(Zhang et al., 2006)(Cole et al., 2012)(G. Miller et al., 2009)(G. E. Miller et al., 2009). Una posible explicación del por qué no encontramos alteraciones importantes de salud en los niños son las fuerzas evolutivas que promueven la plasticidad, o a la capacidad para adaptarse a un amplio rango de ambientes (Davey Smith, 2012); de hecho, la plasticidad puede alterar las demandas metabólicas para preservar órganos y sistemas vitales (Gluckman & Hanson, 2004).

Por otro lado, también estimamos la resistencia a la insulina a través de índice metabólico (IM) (Roitberg et al., 2015); los niños diagnosticados con síndrome metabólico tuvieron un IM = 8.0, mientras que el grupo control presentó IM = 3.0 lo cual sugiere que sólo los niños con SM presentan resistencia a la insulina (punto de corte para IM > 7.0). Aunque no existe un consenso para definir resistencia a la insulina en niños, y la medición de insulina en ayuno es poco realizada por su costo, estos resultados son acorde a lo ya documentado, la insulinoresistencia tiene un papel clave en el desarrollo de DT2, riesgo cardiometabólico, hipertensión y dislipidemia (Levy-Marchal et al., 2010).

El aumento en el consumo de comida rápida y bebidas azucaradas promueve el aumento de la obesidad, que aunado a baja actividad física dirigen a un estilo de vida sedentario, todos estos son factores ambientales asociados al desarrollo de SM. Al no observar diferencias significativas en la ingesta calórica de los niños con SM respecto el grupo control, se asume que el tipo de dieta no contribuye de manera significativa sobre la asociación con las variantes genéticas estudiadas.

Existen muchas publicaciones de estudios de asociación en poblaciones adultas, en las cuales se han asociado variantes genéticas con el SM; sin embargo, en la población infantil falta investigación acerca de las variantes genéticas que influyan sobre el desarrollo del SM o algunos de sus factores de riesgo. La mayoría de lo publicado muestra que la obesidad en edades tempranas tiene un papel clave en la aparición de otros componentes del SM, tales como la hiperlipidemia, hiperglucemia e hipertensión (Helena & Menjivar, 2019). Así, escogimos siete variantes no patogénicas de diferentes genes para evaluar su impacto en el desarrollo del SM en niños mexiquenses, debido a su papel en el desarrollo de DT2 en población adulta. De manera importante se encontró que la variante rs1800961 del gen *HNF4A* se asoció con el SM bajo el modelo dominante OR = 2.31 95% IC (1.10-4.83), $p = 0.026$. Si se toma en cuenta el análisis de los cinco genes que estuvieron en equilibrio HW, al hacer el ajuste por Bonferroni el valor de p cambia ($p = 0.13$) lo cual indica que es necesario hacer nuevos estudios para confirmar este hallazgo.

Por otra parte, los genotipos CT y TT de la variante rs1800961-*HNF4A* se asociaron con percentil de circunferencia de cintura > 75 ($p = 0.029$). El gen *HNF4A* codifica para un factor de transcripción y se sabe que

algunas mutaciones en este gen causan diabetes tipo MODY1, una forma de diabetes autosómica dominante que se manifiesta en edades tempranas (Yamagata et al., 1996). La variante rs1800961 se encuentra en el exón 7 del gen *HNF4A* y también se le conoce como T130I por el cambio de aminoácidos que produce, de treonina por isoleucina; esta variante codifica para un sitio de fosforilación protein cinasa C y está localizado en un lazo citoplasmático; los análisis del impacto de esta variante in silico realizados en SIFT, PolyPhen-2 y Mutation Taster, predicen daño probable y un efecto que causa enfermedades; además, en análisis de PCR tiempo-real y Western Blot se observó que la expresión de las células con la variante T130I fue significativamente más baja que la expresión de las células con el genotipo T130T (Yang et al., 2016). En estudios previos, otras variantes (rs2144908 y el haplotipo rs6031558-rs745975-rs3212198) en este mismo gen han sido asociadas con altos niveles de lípidos en suero como fue el caso del estudio realizado en familias mexicanas y finlandesas con SM (Weissglas-Volkov et al., 2006), también han sido asociadas con riesgo de SM en jóvenes canadiense franceses (rs736824 y los haplotipos P1: rs6130608-rs2425637; intrónico: rs736824-rs745975-rs3212183) (Marcil et al., 2015). Sin embargo, ninguno de estos estudios encontraron asociación con la variante rs1800961 del gen *HNF4A*. En México, esta variante ha sido detectada con alta frecuencia en poblaciones indígenas, y los portadores de esta variante presentan alta concentración de triglicéridos en suero (Granados-Silvestre et al., 2017). Esta misma variante se considera como un factor de riesgo para desarrollar DT2 en población mexicana mestiza (Menjívar et al., 2008). Por ello consideramos que es de suma importancia evaluar su asociación con el síndrome metabólico en niños, especialmente porque se sugiere que pueda ser usada como un marcador para el desarrollo del SM, enfermedad cardiovascular y DT2 en población mexicana.

El gen *KCNJ11* codifica para la subunidad Kir6.2 que conforma el canal de potasio sensible a ATP; esta subunidad se acopla a la subunidad SUR1 o receptor de sulfonilurea. La variante rs5219 también es conocida como E23K por el cambio de aminoácido que provoca, ácido glutámico por lisina y se ha asociado principalmente con riesgo a DT2 en diferentes poblaciones, pero también con riesgo a hipertensión en poblaciones de China y Corea (Koo et al., 2007)(Li et al., 2012). En el músculo liso el canal de potasio sensible a ATP se conforma por la subunidad Kir6.2 y la SUR2B así como otros componentes (Haghvirdizadeh et al., 2015). Estos canales están presentes en muchos tejidos incluyendo corazón, músculo liso y células endoteliales del sistema vascular donde tiene funciones importantes en respuesta al estrés (Haider et al., 2005) y en la regulación de la presión sanguínea (Kane et al., 2006). En nuestra investigación encontramos correlación entre los genotipos CT y TT de la variante rs5219 en el gen *KCNJ11* y el percentil de presión arterial sistólica > p90 ($p = 0.017$), bajo el modelo dominante. En estudios previos se ha observado que en el sistema vascular, los canales de potasio sensibles a ATP regulan el tono vascular del músculo liso y de esta manera tienen un papel importante en la regulación de la presión sanguínea (Kane et al., 2006)(Chrisobolis & Sobey, 2003). Así, la variante de riesgo rs5219 del gen *KCNJ11* puede estar influyendo en la regulación de la presión arterial sistólica de los niños chimalhuaquenses.

La variante de riesgo CC y el heterocigoto TC del gen *HHEX* correlacionaron, bajo el modelo dominante, con bajos percentiles de presión arterial sistólica. Estos hallazgos son contrarios a lo publicado, donde se menciona que *HHEX* es un gen candidato para DT2 identificado a través de estudios de asociación del genoma ampliado (Saxena et al., 2007); y que el alelo C está asociado con el desarrollo de DT2 en casi todos los modelos genéticos en poblaciones asiáticas y caucásicas (Cai et al., 2011). Sin embargo, en mexicanos mestizos esta variante no ha mostrado asociación con DT2 (Gamboa-Meléndez et al., 2012), lo cual indica la complejidad del fondo genético de la población mexicana y el posible desequilibrio de ligamiento del alelo C a través de las diferentes etnias. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios para elucidar la función de esta variante en las enfermedades metabólicas de la población mexicana.

También encontramos que la variante de riesgo AA y el heterocigoto TA del gen *FTO* correlacionó con bajas concentraciones de triglicéridos en suero, aunque en otros estudios se ha asociado con altas concentraciones de triglicéridos (Freatly et al., 2008). En niños mexicanos la variante rs9939609 se ha asociado a obesidad, IMC y circunferencia de cintura elevados (Muñoz-Yáñez et al., 2016); en niños del centro de México también se ha asociado con obesidad e IMC elevado (Costa-Urrutia et al., 2020) (Villalobos-Comparán et al., 2017).

Sin embargo, se sabe que el metabolismo de los lípidos es regulado por una compleja red de genes (W. Wang et al., 2019), aunque *FTO* participa en la regulación del metabolismo de lípidos, varios factores pueden estar modificando su respuesta a determinados ambientes.

El polimorfismo rs1801282 del gen *PPARG* se encuentra en el exón 2 y codifica para una sustitución de un residuo de prolina por alanina (Pro12Ala) (Y. Wang et al., 2015). En niños mexicanos esta variante se ha asociado a resistencia a la insulina (Stryjecki et al., 2016); en adolescentes del norte del país los portadores del alelo menor (G) tuvieron mayor riesgo de tener índice elevado de cintura/estatura, 2.5 veces más posibilidades de tener bajas concentraciones de HDLc y dos veces más de tener colesterol total elevado (Carrillo-Venzor et al., 2020); y en adultos mestizos mexicanos y grupos amerindios mexicanos se ha asociado con mayor riesgo de sobrepeso / obesidad (Canizales-Quinteros et al., 2007). No obstante, estos resultados son contradictorios debido a que existen otras investigaciones que mencionan al alelo G de la variante rs1801282-*PPARG* como protectora (Ma et al., 2012)(L. Wang et al., 2013). En nuestro estudio no encontramos ninguna asociación con este polimorfismo y SM o alguno de sus componentes.

Todas estas investigaciones en conjunto nos permitirán entender de mejor manera las causas del SM, el análisis de los SNVs relevantes asociados a la obesidad, hipertensión arterial, hiperglucemia y metabolismo de lípidos nos ayudará, en un futuro, a desarrollar estrategias para prevenir y reducir la incidencia del SM en edad infantil.

En conclusión, este trabajo de tesis reporta una frecuencia alta de SM y de RI en niños mexiquenses. También demuestra la participación de las variantes genéticas en genes clave que pueden contribuir al desarrollo del

SM como la variante rs1800961 del gen *HNF4A* que asoció con el SM y con la circunferencia de cintura > p75, y la correlación del polimorfismo rs5219 en el gen *KCNJ11* con la presión arterial sistólica > p90 lo cual indica la fuerte influencia que tienen los genes sobre el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas en la población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar-Salinas, C A, Olaiz, G., Valles, V., Torres, J. M., Gómez Pérez, F. J., Rull, J. A., Rojas, R., Franco, A., & Sepulveda, J. (2001). High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *Journal of Lipid Research*, 42(8), 1298–1307.
- Aguilar-Salinas, Carlos A, Canizales-Quinteros, S., Rojas-Martínez, R., Mehta, R., Rodríguez-Guillén, R., Ordoñez-Sánchez, M. L., Riba, L., & Tusié-Luna, M. T. (2011). The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: a population based nation wide study. *Atherosclerosis*, 216(1), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.049>
- Aiello, R. J., Brees, D., & Francone, O. L. (2003). ABCA1-deficient mice: insights into the role of monocyte lipid efflux in HDL formation and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(6), 972–980. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000054661.21499.FB>
- Alberti, G., Zimmet, P., Shaw, J., Bloomgarden, Z., Kaufman, F., & Silink, M. (2004). Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. *Diabetes Care*, 27(7), 1798 LP – 1811. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1798>
- Alberti, G., Zimmet, P., Shaw, J., & M., G. S. (2006). *The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME* (G. Alberti & P. Zimmet (Eds.)). IDF Communications.
- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 15(7), 539–553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
- Ali, O., Cerjak, D., Kent, J. W., James, R., Blangero, J., & Zhang, Y. (2014). Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatric Obesity*, 9(3), e58–e62. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2014.218.x>
- Alvarez-Aguilar, C., Enriquez-Ramirez, M. L., Figueroa-Nunez, B., Gomez-Garcia, A., Rodriguez-Ayala, E., Moran-Moguel, C., Farias-Rodriguez, V. M., Mino-Leon, D., & Lopez-Meza, J. E. (2007). Association between angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and the metabolic syndrome in a Mexican population. *Experimental & Molecular Medicine*, 39(3), 327–334. <https://doi.org/10.1038/emm.2007.36>
- Ana, P.-L., & Margarita, G.-C. (2012). Dietas normales y terapéuticas. Los alimentos en la salud y en la enfermedad. In *Mc.Graw-Hill*.
- Assmann, G., Nofer, J.-R., & Schulte, H. (2004). Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 33(2), 377–392, table of contents. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.017>
- Ávila-Curiel, A., Galindo-Gómez, C., Juárez-Martínez, L., & Osorio-Victoria, M. L. (2018). [Metabolic syndrome in children aged 6 to 12 years with obesity in public schools of seven municipalities in the State of Mexico]. *Salud publica de Mexico*, 60(4), 395–403. <https://doi.org/10.21149/8470>
- Bachmann, K. N., Deger, S. M., Alsouqi, A., Huang, S., Xu, M., Ferguson, J. F., Su, Y. R., Niswender, K. D., Ikizler, T. A., & Wang, T. J. (2018). Acute effects of insulin on circulating natriuretic peptide levels in humans. *PLOS ONE*, 13(5), e0196869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196869>
- Bagwell, A. M., Bento, J. L., Mychaleckyj, J. C., Freedman, B. I., Langefeld, C. D., & Bowden, D. W. (2005).

- Genetic analysis of HNF4A polymorphisms in Caucasian-American type 2 diabetes. *Diabetes*, 54(4), 1185–1190. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.4.1185>
- Barroso, I., Gurnell, M., Crowley, V. E., Agostini, M., Schwabe, J. W., Soos, M. A., Maslen, G. L., Williams, T. D., Lewis, H., Schafer, A. J., Chatterjee, V. K., & O’Rahilly, S. (1999). Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 402(6764), 880–883. <https://doi.org/10.1038/47254>
- Bodzioch, M., Orsó, E., Klucken, J., Langmann, T., Böttcher, A., Diederich, W., Drobnik, W., Barlage, S., Büchler, C., Porsch-Ozcurümez, M., Kaminski, W. E., Hahmann, H. W., Oette, K., Rothe, G., Aslanidis, C., Lackner, K. J., & Schmitz, G. (1999). The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genetics*, 22(4), 347–351. <https://doi.org/10.1038/11914>
- Bray, G. A., Lovejoy, J. C., Smith, S. R., DeLany, J. P., Lefevre, M., Hwang, D., Ryan, D. H., & York, D. A. (2002). The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *The Journal of Nutrition*, 132(9), 2488–2491. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2488>
- Brooks-Wilson, A., Marcil, M., Clee, S. M., Zhang, L. H., Roomp, K., van Dam, M., Yu, L., Brewer, C., Collins, J. A., Molhuizen, H. O., Loubser, O., Ouelette, B. F., Fichter, K., Ashbourne-Excoffon, K. J., Sensen, C. W., Scherer, S., Mott, S., Denis, M., Martindale, D., ... Hayden, M. R. (1999). Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genetics*, 22(4), 336–345. <https://doi.org/10.1038/11905>
- Cai, Y., Yi, J., Ma, Y., & Fu, D. (2011). Meta-analysis of the effect of HHEX gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *Mutagenesis*, 26(2), 309–314. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq095>
- Cameron, A. J., Shaw, J. E., & Zimmet, P. Z. (2004). The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 33(2), 351–375, table of contents. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.005>
- Canizales-Quinteros, S., Aguilar-Salinas, C. A., Ortiz-López, M. G., Rodríguez-Cruz, M., Villarreal-Molina, M. T., Coral-Vázquez, R., Huertas-Vázquez, A., Hernández-Caballero, A., López-Alarcón, M., Brito-Zurita, O. R., Domínguez-Banda, A., Martínez-Sánchez, L. R., Canto-de Cetina, T., Vilchis-Dorantes, G., Rosas-Vargas, H., Granados-Silvestre, M. A., Medeiros-Domingo, A., Menjivar, M., & Tusié-Luna, M. T. (2007). Association of PPAR γ 2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Human Biology*, 79(1), 111–119. <https://doi.org/10.1353/hub.2007.0022>
- Cardoso-Saldaña, G. C., Yamamoto-Kimura, L., Medina-Urrutia, A., Posadas-Sánchez, R., Caracas-Portilla, N. A., & Posadas-Romero, C. (2010). Exceso de peso y síndrome metabólico en adolescentes de la Ciudad de México. In *Archivos de cardiología de México* (Vol. 80, pp. 12–18). scielomx .
- Carrillo-Venzor, M. A., Erives-Anchondo, N. R., Moreno-González, J. G., Moreno-Brito, V., Licón-Trillo, A., González-Rodríguez, E., Hernández-Rodríguez, P. D. C., Reza-López, S. A., Loera-Castañeda, V., & Leal-Berumen, I. (2020). Pro12Ala PPAR- γ 2 and +294T/C PPAR- δ Polymorphisms and Association with Metabolic Traits in Teenagers from Northern Mexico. *Genes*, 11(7), 776. <https://doi.org/10.3390/genes11070776>
- Chawla, A., Schwarz, E. J., Dimaculangan, D. D., & Lazar, M. A. (1994). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology*, 135(2), 798–800. <https://doi.org/10.1210/endo.135.2.8033830>
- Chrissobolis, S., & Sobey, C. G. (2003). Inwardly rectifying potassium channels in the regulation of vascular tone. *Current Drug Targets*, 4(4), 281–289. <https://doi.org/10.2174/1389450033491046>
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A. S., &

- Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research*, 46(11), 2347–2355. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>
- Cole, S. W., Conti, G., Arevalo, J. M. G., Ruggiero, A. M., Heckman, J. J., & Suomi, S. J. (2012). Transcriptional modulation of the developing immune system by early life social adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50), 20578–20583. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218253109>
- Consortium, W. T. C. C. (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447(7145), 661–678. <https://doi.org/10.1038/nature05911>
- Cook, S., Auinger, P., Li, C., & Ford, E. S. (2008). Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *The Journal of Pediatrics*, 152(2), 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.06.004>
- Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., & Dietz, W. H. (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(8), 821–827. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>
- Costa-Urrutia, P., Abud, C., Franco-Trecu, V., Colistro, V., Rodríguez-Arellano, M. E., Alvarez-Fariña, R., Acuña Alonso, V., Bertoni, B., & Granados, J. (2020). Effect of 15 BMI-Associated Polymorphisms, Reported for Europeans, across Ethnicities and Degrees of Amerindian Ancestry in Mexican Children. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/ijms21020374>
- Cruz, M. L., & Goran, M. I. (2004). The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Reports*, 4(1), 53–62. <https://doi.org/10.1007/s11892-004-0012-x>
- D'Adamo, E., Santoro, N., & Caprio, S. (2009). Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 38(3), 549–563. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.06.002>
- Davey Smith, G. (2012). Epigenesis for epidemiologists: does evo-devo have implications for population health research and practice? *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 236–247. <https://doi.org/10.1093/ije/dys016>
- de Ferranti, S. D., Gauvreau, K., Ludwig, D. S., Neufeld, E. J., Newburger, J. W., & Rifai, N. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 110(16), 2494–2497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7>
- de Luca, C., & Olefsky, J. M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582(1), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.057>
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M. S., Kiess, W., Vatin, V., Lecoœur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., ... Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39(6), 724–726. <https://doi.org/10.1038/ng2048>
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet (London, England)*, 365(9468), 1415–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- Einhorn, D., Reaven, G. M., Cobin, R. H., Ford, E., Ganda, O. P., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P. S.,

- Kendall, D., Krauss, R. M., Neufeld, N. D., Petak, S. M., Rodbard, H. W., Seibel, J. A., Smith, D. A., & Wilson, P. W. F. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 9(3), 237–252.
- Elizondo-Montemayor, L., Gutierrez, N. G., Moreno, D. M., Martínez, U., Tamargo, D., & Treviño, M. (2013). School-based individualised lifestyle intervention decreases obesity and the metabolic syndrome in Mexican children. *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association*, 26 Suppl 1, 82–89. <https://doi.org/10.1111/jhn.12070>
- Erdős, E. G., & Skidgel, R. A. (1987). The angiotensin I-converting enzyme. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 56(4), 345–348.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *JAMA*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Flores-Dorantes, T., Arellano-Campos, O., Posadas-Sánchez, R., Villarreal-Molina, T., Medina-Urrutia, A., Romero-Hidalgo, S., Yescas-Gómez, P., Pérez-Méndez, O., Jorge-Galarza, E., Tusié-Luna, T., Villalobos-Comparán, M., Jacobo-Albavera, L., Villamil-Ramírez, H., López-Contreras, B. E., Aguilar-Salinas, C. A., Posadas-Romero, C., & Canizales-Quinteros, S. (2010). Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-C levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 411(17–18), 1214–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.04.025>
- Florez, J. C., Manning, A. K., Dupuis, J., McAteer, J., Irenze, K., Gianniny, L., Mirel, D. B., Fox, C. S., Cupples, L. A., & Meigs, J. B. (2007). A 100K genome-wide association scan for diabetes and related traits in the Framingham Heart Study: replication and integration with other genome-wide datasets. *Diabetes*, 56(12), 3063–3074. <https://doi.org/10.2337/db07-0451>
- Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287(3), 356–359. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
- Forsdahl, A. (1979). Are poor living conditions in childhood and adolescence and important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung. Revue Internationale de Recherches de Readaptation*, 2(2), 238–239. <https://doi.org/10.1097/00004356-197905000-00008>
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5826), 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Freathy, R. M., Timpson, N. J., Lawlor, D. A., Pouta, A., Ben-Shlomo, Y., Ruukonen, A., Ebrahim, S., Shields, B., Zeggini, E., Weedon, M. N., Lindgren, C. M., Lango, H., Melzer, D., Ferrucci, L., Paolisso, G., Neville, M. J., Karpe, F., Palmer, C. N. A., Morris, A. D., ... Frayling, T. M. (2008). Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*, 57(5), 1419–1426. <https://doi.org/10.2337/db07-1466>
- Gamboa-Meléndez, M. A., Galindo-Gómez, C., Juárez-Martínez, L., Gómez, F. E., Diaz-Diaz, E., Ávila-Arcos, M. A., & Ávila-Curiel, A. (2015). 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*, 46(6), 495–501.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.07.008>

- Gamboa-Meléndez, M. A., Huerta-Chagoya, A., Moreno-Macías, H., Vázquez-Cárdenas, P., Ordóñez-Sánchez, M. L., Rodríguez-Guillén, R., Riba, L., Rodríguez-Torres, M., Guerra-García, M. T., Guillén-Pineda, L. E., Choudhry, S., Del Bosque-Plata, L., Canizales-Quinteros, S., Pérez-Ortiz, G., Escobedo-Aguirre, F., Parra, A., Lerman-Garber, I., Aguilar-Salinas, C. A., & Tusié-Luna, M. T. (2012). Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes*, *61*(12), 3314–3321. <https://doi.org/10.2337/db11-0550>
- García, R. G., Rincón, M. Y., Arenas, W. D., Silva, S. Y., Reyes, L. M., Ruiz, S. L., Ramirez, F., Camacho, P. A., Luengas, C., Saaibi, J. F., Balestrini, S., Morillo, C., & López-Jaramillo, P. (2011). Hyperinsulinemia is a predictor of new cardiovascular events in Colombian patients with a first myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, *148*(1), 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.10.030>
- Gast, K. B., Tjeerdema, N., Stijnen, T., Smit, J. W. A., & Dekkers, O. M. (2012). Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*, *7*(12), e52036–e52036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>
- Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y.-C. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., Yeo, G. S. H., McDonough, M. A., Cunliffe, S., McNeill, L. A., Galvanovskis, J., Rorsman, P., Robins, P., Prieur, X., Coll, A. P., Ma, M., Jovanovic, Z., Farooqi, I. S., Sedgwick, B., ... Schofield, C. J. (2007). The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science (New York, N.Y.)*, *318*(5855), 1469–1472. <https://doi.org/10.1126/science.1151710>
- Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004). The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *15*(4), 183–187. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.002>
- Goldberg, I. J. (2001). Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*(3), 965–971. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7304>
- Goluch-Koniuszy, Z. S., & Kuchlewska, M. (2017). Body composition in 13-year-old adolescents with abdominal obesity, depending on the BMI value. *Advances in Clinical and Experimental Medicine : Official Organ Wroclaw Medical University*, *26*(6), 973–979. <https://doi.org/10.17219/acem/61613>
- González-Chávez, A. (2002). Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología*, *13*(1), 4–30. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=2229#.XtRnke2eWXE.mendeley>
- González-Villalobos, C. G., Guevara-Gutiérrez, E., Gutiérrez-Fajardo, P., Tlacuilo-Parra, J. A., Sánchez-Castellanos, M. E., García-Vargas, A., & Barba-Gómez, J. F. (2018). Síndrome metabólico y aterosclerosis carotídea subclínica en niños y adolescentes mexicanos con acantosis nigricans. *Gaceta Médica de México*, *154*(4), 462–467. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003699>
- Granados-Silvestre, M. A., Ortiz-López, M. G., Granados, J., Canizales-Quinteros, S., Peñaloza-Espinosa, R. I., Lechuga, C., Acuña-Alonzo, V., Sánchez-Pozos, K., & Menjivar, M. (2017). Susceptibility background for type 2 diabetes in eleven Mexican Indigenous populations: HNF4A gene analysis. *Molecular Genetics and Genomics : MGG*, *292*(6), 1209–1219. <https://doi.org/10.1007/s00438-017-1340-2>
- Grarup, N., Urhammer, S. A., Ek, J., Albrechtsen, A., Glümer, C., Borch-Johnsen, K., Jørgensen, T., Hansen, T., & Pedersen, O. (2006). Studies of the relationship between the ENPP1 K121Q polymorphism and type 2 diabetes, insulin resistance and obesity in 7,333 Danish white subjects. *Diabetologia*, *49*(9), 2097–2104. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0353-x>
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., & Czech, M. P. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin

- resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 9(5), 367–377. <https://doi.org/10.1038/nrm2391>
- Gutiérrez-Vidal, R., Rodríguez-Trejo, A., Canizales-Quinteros, S., Herrera-Cornejo, M., Granados-Silvestre, M. A., Montúfar-Robles, I., Ortiz-López, M. G., & Menjivar, M. (2011). LOC387761 polymorphism is associated with type 2 diabetes in the Mexican population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 15(1–2), 79–83. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0107>
- Haghighizadeh, P., Mohamed, Z., Abdullah, N. A., Haghighizadeh, P., Haerian, M. S., & Haerian, B. S. (2015). KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 908152. <https://doi.org/10.1155/2015/908152>
- Haider, S., Antcliff, J. F., Proks, P., Sansom, M. S. P., & Ashcroft, F. M. (2005). Focus on Kir6.2: a key component of the ATP-sensitive potassium channel. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 38(6), 927–936. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2005.01.007>
- Helena, G. R., & Menjivar, M. (2019). Genetic Variants Associated with Components of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. In *Metabolic Syndrome* (1st ed., pp. 1–14). Open Access eBooks.
- Hirota, K., Sakamaki, J., Ishida, J., Shimamoto, Y., Nishihara, S., Kodama, N., Ohta, K., Yamamoto, M., Tanimoto, K., & Fukamizu, A. (2008). A combination of HNF-4 and Foxo1 is required for reciprocal transcriptional regulation of glucokinase and glucose-6-phosphatase genes in response to fasting and feeding. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(47), 32432–32441. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806179200>
- Inagaki, N., Gono, T., Clement, J. P. 4th, Namba, N., Inazawa, J., Gonzalez, G., Aguilar-Bryan, L., Seino, S., & Bryan, J. (1995). Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 270(5239), 1166–1170. <https://doi.org/10.1126/science.270.5239.1166>
- Irsik, D. L., Chen, J.-K., & Brands, M. W. (2017). Chronic renal artery insulin infusion increases mean arterial pressure in male Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 314(1), F81–F88. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00374.2017>
- Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, M. R., & Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24(4), 683–689. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.683>
- Kane, G. C., Behfar, A., Dyer, R. B., O’Cochlain, D. F., Liu, X.-K., Hodgson, D. M., Reyes, S., Miki, T., Seino, S., & Terzic, A. (2006). KCNJ11 gene knockout of the Kir6.2 KATP channel causes maladaptive remodeling and heart failure in hypertension. *Human Molecular Genetics*, 15(15), 2285–2297. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl154>
- Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014, 943162. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>
- Koo, B. K., Cho, Y. M., Park, B. L., Cheong, H. S., Shin, H. D., Jang, H. C., Kim, S. Y., Lee, H. K., & Park, K. S. (2007). Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 24(2), 178–186. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x>
- Ladd-Acosta, C., & Fallin, M. D. (2016). The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics*, 8(2), 271–283. <https://doi.org/10.2217/epi.15.102>
- Langmann, T., Klucken, J., Reil, M., Liebisch, G., Luciani, M. F., Chimini, G., Kaminski, W. E., & Schmitz, G. (1999). Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): evidence for sterol-

- dependent regulation in macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257(1), 29–33. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0406>
- Levy-Marchal, C., Arslanian, S., Cutfield, W., Sinaiko, A., Druet, C., Marcovecchio, M. L., & Chiarelli, F. (2010). Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(12), 5189–5198. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1047>
- Li, J.-Y., Li, Z.-B., Zhu, M., Liu, Y.-Q., Li, Y., Wang, S.-W., & Zhu, Q.-L. (2012). Mutational analysis of KCNJ11 in Chinese elderly essential hypertensive patients. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*, 9(2), 153–157. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1263.2011.12122>
- Liang, F., Kume, S., & Koya, D. (2009). SIRT1 and insulin resistance. *Nature Reviews. Endocrinology*, 5(7), 367–373. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.101>
- Liu, L., Feng, J., Zhang, G., Yuan, X., Li, F., Yang, T., Hao, S., Huang, D., Hsue, C., & Lou, Q. (2018). Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 34(1), 123–129. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1364226>
- Ma, J., Li, Y., Zhou, F., Xu, X., Guo, G., & Qu, Y. (2012). Meta-analysis of association between the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene and diabetic retinopathy in Caucasians and Asians. *Molecular Vision*, 18, 2352–2360. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22993484>
- Marcil, V., Amre, D., Seidman, E. G., Boudreau, F., Gendron, F. P., Ménard, D., Beaulieu, J. F., Sinnett, D., Lambert, M., & Levy, E. (2015). Hepatocyte nuclear factor 4 alpha polymorphisms and the metabolic syndrome in French-Canadian youth. *PloS One*, 10(2), e0117238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117238>
- Marville, A. F., Lange, L. A., Qin, L., Adair, L. S., & Mohlke, K. L. (2008). Association of FTO with obesity-related traits in the Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey (CLHNS) Cohort. *Diabetes*, 57(7), 1987–1991. <https://doi.org/10.2337/db07-1700>
- McCracken, E., Monaghan, M., & Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1161–1192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161>
- Menjívar, M., Granados-Silvestre, M. A., Montúfar-Robles, I., Herrera, M., Tusié-Luna, M. T., Canizales-Quinteros, S., Aguilar-Salinas, C. A., & Ortiz-López, M. G. (2008). High frequency of T130I mutation of HNF4A gene in Mexican patients with early-onset type 2 diabetes. In *Clinical genetics* (Vol. 73, Issue 2, pp. 185–187). <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00928.x>
- Miller, G., Chen, E., & Cole, S. W. (2009). Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annual Review of Psychology*, 60, 501–524. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163551>
- Miller, G. E., Chen, E., Fok, A. K., Walker, H., Lim, A., Nicholls, E. F., Cole, S., & Kobor, M. S. (2009). Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(34), 14716 LP – 14721. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902971106>
- Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>

- Miranda-Lora, A. L., Cruz, M., Aguirre-Hernández, J., Molina-Díaz, M., Gutiérrez, J., Flores-Huerta, S., & Klünder-Klünder, M. (2017). Exploring single nucleotide polymorphisms previously related to obesity and metabolic traits in pediatric-onset type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, *54*(7), 653–662. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0987-9>
- Mokha, J. S., Srinivasan, S. R., Dasmahapatra, P., Fernandez, C., Chen, W., Xu, J., & Berenson, G. S. (2010). Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatrics*, *10*, 73. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-73>
- Morrison, J. A., Friedman, L. A., Wang, P., & Glueck, C. J. (2008). Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *The Journal of Pediatrics*, *152*(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.010>
- Muñoz-Yáñez, C., Pérez-Morales, R., Moreno-Macías, H., Calleros-Rincón, E., Ballesteros, G., González, R. A., & Espinosa, J. (2016). Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genetics and Molecular Biology*, *39*(4), 547–553. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2015-0267>
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, *17*(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- Phani, N. M., Guddattu, V., Bellampalli, R., Seenappa, V., Adhikari, P., Nagri, S. K., D Souza, S. C., Mundyat, G. P., Satyamoorthy, K., & Rai, P. S. (2014). Population specific impact of genetic variants in KCNJ11 gene to type 2 diabetes: a case-control and meta-analysis study. *PloS One*, *9*(9), e107021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107021>
- Riesgo, E. (2011). Riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Acta Pediátrica de México*, *32*(1), 1–4. <https://doi.org/10.18233/APM32No1pp1-4>
- Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of Clinical Investigation*, *86*(4), 1343–1346. <https://doi.org/10.1172/JCI114844>
- Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P., & Soubrier, F. (1992). PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Research*, *20*(6), 1433. <https://doi.org/10.1093/nar/20.6.1433-a>
- Roitberg, G. E., Dorosh, Z. V., & Sharkhun, O. O. (2015). A new method for screening diagnosis of insulin resistance. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *158*(3), 397–400. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2771-6>
- Romero-Martínez, M., Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gómez-Humarán, I. M., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Rivera-Dommarco, J. Á., & Hernández-Ávila, M. (2016). [Methodological design of the National Health and Nutrition Survey 2016]. *Salud Pública de México*, *59*(3), 299–305. <https://doi.org/10.21149/8593>
- Rust, S., Rosier, M., Funke, H., Real, J., Amoura, Z., Piette, J. C., Deleuze, J. F., Brewer, H. B., Duverger, N., Denèfle, P., & Assmann, G. (1999). Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nature Genetics*, *22*(4), 352–355. <https://doi.org/10.1038/11921>
- Saxena, R., Voight, B. F., Lyssenko, V., Burt, N. P., de Bakker, P. I. W., Chen, H., Roix, J. J., Kathiresan, S., Hirschhorn, J. N., Daly, M. J., Hughes, T. E., Groop, L., Altshuler, D., Almgren, P., Florez, J. C., Meyer, J.,

- Ardlie, K., Bengtsson Boström, K., Isomaa, B., ... Purcell, S. (2007). Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science (New York, N.Y.)*, *316*(5829), 1331–1336. <https://doi.org/10.1126/science.1142358>
- Schulman, I. H., & Zhou, M.-S. (2009). Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Current Hypertension Reports*, *11*(1), 48–55. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0010-0>
- Schwanstecher, C., & Schwanstecher, M. (2002). Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes*, *51 Suppl 3*, S358-62. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s358>
- Scott, J., Shoulders, C., Navaratnam, N., & Aitman, T. (2000). The genetics of the metabolic overlap syndrome. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *59*(3), 439. <https://doi.org/10.1017/s0029665100000598>
- Shih, D. Q., Dansky, H. M., Fleisher, M., Assmann, G., Fajans, S. S., & Stoffel, M. (2000). Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes*, *49*(5), 832–837. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.832>
- Staiger, H., Stancáková, A., Zilinskaite, J., Vänttinen, M., Hansen, T., Marini, M. A., Hammarstedt, A., Jansson, P.-A., Sesti, G., Smith, U., Pedersen, O., Laakso, M., Stefan, N., Fritsche, A., & Häring, H.-U. (2008). A candidate type 2 diabetes polymorphism near the HHEX locus affects acute glucose-stimulated insulin release in European populations: results from the EUGENE2 study. *Diabetes*, *57*(2), 514–517. <https://doi.org/10.2337/db07-1254>
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., ... Havel, P. J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of Clinical Investigation*, *119*(5), 1322–1334. <https://doi.org/10.1172/JCI37385>
- Stryjecki, C., Peralta-Romero, J., Alyass, A., Karam-Araujo, R., Suarez, F., Gomez-Zamudio, J., Burguete-Garcia, A., Cruz, M., & Meyre, D. (2016). Association between PPAR-γ2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Scientific Reports*, *6*, 24472. <https://doi.org/10.1038/srep24472>
- Swarbrick, M. M., Chapman, C. M., McQuillan, B. M., Hung, J., Thompson, P. L., & Beilby, J. P. (2001). A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *European Journal of Endocrinology*, *144*(3), 277–282. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1440277>
- Tenenbaum, A., Adler, Y., Boyko, V., Tenenbaum, H., Fisman, E. Z., Tanne, D., Lapidot, M., Schwammenthal, E., Feinberg, M. S., Matas, Z., Motro, M., & Behar, S. (2007). Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *American Heart Journal*, *153*(4), 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.008>
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. (2002). *Circulation*, *106*(25), 3143–3421.
- Vaidyula, V. R., Rao, A. K., Mozzoli, M., Homko, C., Cheung, P., & Boden, G. (2006). Effects of Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity and Platelet CD40 Ligand. *Diabetes*, *55*(1), 202 LP – 208. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1026>

- Villalobos-Comparán, M., Antuna-Puente, B., Villarreal-Molina, M. T., Canizales-Quinteros, S., Velázquez-Cruz, R., León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., González-Barrios, J. A., Merino-García, J. L., Thompson-Bonilla, M. R., Jarquin, D., Sánchez-Hernández, O. E., Rodríguez-Arellano, M. E., Posadas-Romero, C., Vargas-Alarcón, G., Campos-Pérez, F., Quiterio, M., Salmerón-Castro, J., Carnevale, A., & Romero-Hidalgo, S. (2017). Interaction between FTO rs9939609 and the Native American-origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican population. *BMC Medical Genetics*, *18*(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0410-y>
- Villalobos-Comparán, M., Teresa Flores-Dorantes, M., Teresa Villarreal-Molina, M., Rodríguez-Cruz, M., García-Ulloa, A. C., Robles, L., Huertas-Vázquez, A., Saucedo-Villarreal, N., López-Alarcón, M., Sánchez-Muñoz, F., Domínguez-López, A., Gutiérrez-Aguilar, R., Menjivar, M., Coral-Vázquez, R., Hernández-Stengele, G., Vital-Reyes, V. S., Acuña-Alonzo, V., Romero-Hidalgo, S., Ruiz-Gómez, D. G., ... Canizales-Quinteros, S. (2008). The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *16*(10), 2296–2301. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.367>
- Villarreal-Molina, M. T., Aguilar-Salinas, C. A., Rodríguez-Cruz, M., Riaño, D., Villalobos-Comparan, M., Coral-Vazquez, R., Menjivar, M., Yescas-Gomez, P., Königsoerg-Fainstein, M., Romero-Hidalgo, S., Tusie-Luna, M. T., & Canizales-Quinteros, S. (2007). 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*, *56*(7), 1881–1887. <https://doi.org/10.2337/db06-0905>
- Wang, L., Teng, Z., Cai, S., Wang, D., Zhao, X., & Yu, K. (2013). The association between the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism and nephropathy susceptibility in type 2 diabetes: a meta-analysis based on 9,176 subjects. *Diagnostic Pathology*, *8*, 118. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-118>
- Wang, W., Xin, J., Yang, X., Lam, S. M., Shui, G., Wang, Y., & Huang, X. (2019). Lipid-gene regulatory network reveals coregulations of triacylglycerol with phosphatidylinositol/lysophosphatidylinositol and with hexosyl-ceramide. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1864*(2), 168–180. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.11.010>
- Wang, Y., Chen, Y., Jiang, H., Tang, W., Kang, M., Liu, T., Guo, Z., & Ma, Z. (2015). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) rs1801282 C>G polymorphism is associated with cancer susceptibility in asians: an updated meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *8*(8), 12661–12673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550180>
- Webster, R. J., Warrington, N. M., Beilby, J. P., Frayling, T. M., & Palmer, L. J. (2010). The longitudinal association of common susceptibility variants for type 2 diabetes and obesity with fasting glucose level and BMI. *BMC Medical Genetics*, *11*, 140. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-140>
- Weissglas-Volkov, D., Huertas-Vazquez, A., Suviolahti, E., Lee, J., Plaisier, C., Canizales-Quinteros, S., Tusie-Luna, T., Aguilar-Salinas, C., Taskinen, M.-R., & Pajukanta, P. (2006). Common hepatic nuclear factor-4alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes*, *55*(7), 1970–1977. <https://doi.org/10.2337/db06-0035>
- Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L., & Meigs, J. B. (2005). Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, *112*(20), 3066–3072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528>
- Wong, P. C. Y., Guo, J., & Zhang, A. (2017). The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Advances in Physiology Education*, *41*(2), 179–185. <https://doi.org/10.1152/advan.00177.2016>
- Yamagata, K., Furuta, H., Oda, N., Kaisaki, P. J., Menzel, S., Cox, N. J., Fajans, S. S., Signorini, S., Stoffel, M., & Bell, G. I. (1996). Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*, *384*(6608), 458–460. <https://doi.org/10.1038/384458a0>

- Yang, Y., Zhou, T.-C., Liu, Y.-Y., Li, X., Wang, W.-X., Irwin, D. M., & Zhang, Y.-P. (2016). Identification of HNF4A Mutation p.T130I and HNF1A Mutations p.I27L and p.S487N in a Han Chinese Family with Early-Onset Maternally Inherited Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 3582616. <https://doi.org/10.1155/2016/3582616>
- Yasuda, K., Miyake, K., Horikawa, Y., Hara, K., Osawa, H., Furuta, H., Hirota, Y., Mori, H., Jonsson, A., Sato, Y., Yamagata, K., Hinokio, Y., Wang, H.-Y., Tanahashi, T., Nakamura, N., Oka, Y., Iwasaki, N., Iwamoto, Y., Yamada, Y., ... Kasuga, M. (2008). Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*, 40(9), 1092–1097. <https://doi.org/10.1038/ng.207>
- Yen, C. J., Beamer, B. A., Negri, C., Silver, K., Brown, K. A., Yarnall, D. P., Burns, D. K., Roth, J., & Shuldiner, A. R. (1997). Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 241(2), 270–274. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7798>
- Zhang, T.-Y., Bagot, R., Parent, C., Nesbitt, C., Bredy, T. W., Caldji, C., Fish, E., Anisman, H., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2006). Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biological Psychology*, 73(1), 72–89. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.009>
- Zimmet, P., Alberti, K. G. M., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., & Caprio, S. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299–306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>

ANEXO I

Carta de consentimiento informado



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN:

“PARTICIPACIÓN DE LOS GENES *ABCA1*, *ECA*, *FTO*, *HHEX*, *HNF4A*, *KCNJ11* Y *PPARG* EN EL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS DE PRIMARIA” Chimalhuacán, Estado de México., a

A QUIEN CORRESPONDA:

El (la) que suscribe _____ de _____ años, acepto la participación en forma libre y voluntaria de mi hijo (a) _____ de _____ años; en el estudio “PARTICIPACIÓN DE LOS GENES *ABCA1*, *ECA*, *FTO*, *HHEX*, *HNF4A*, *KCNJ11* Y *PPARG* EN EL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS DE PRIMARIA” Chimalhuacán, Estado de México”, cuyo propósito es conocer el estado de salud y nutrición de los escolares del municipio; para lo cual se tomará la presión arterial, talla, peso, circunferencia de cintura y cadera, así como una muestra de sangre (5 ml) para evaluar sus concentraciones de colesterol, colesterol-HDL, triglicéridos, glucosa y hemograma con grupo sanguíneo. Además, responderé un cuestionario por escrito sobre los hábitos alimenticios de mi hijo. Tengo conocimiento que este estudio se lleva a cabo por parte de una colaboración entre la Facultad de Química de la UNAM, el Hospital Juárez de México y los servicios de Salud del Municipio de Chimalhuacán, Estado de México. Se me ha informado de la importancia del estudio, así como los objetivos del mismo y la forma en que se tomará la muestra de sangre. Dándome la oportunidad para hacer preguntas libremente y estando satisfecho (a) de la información y respuestas.

Firma de los padres del participante _____

Dirección: _____

Firma del investigador: _____

Testigo 1: _____

Testigo 2: _____

Carta de asentimiento informado



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

ASENTIMIENTO POR ESCRITO

Obtención de sangre para su procesamiento y almacenamiento para el estudio: "PARTICIPACIÓN DE LOS GENES *ABCA1*, *ECA*, *FTO*, *HHEX*, *HNFA4*, *KCNJ11* Y *PPARG* EN EL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS DE PRIMARIA"

YO, (nombre y apellidos) _____

Declaro que:

- 1.- He leído o me han leído la hoja de información y he entendido todo lo que ponen en ella.
- 2.- Me han contestado todas las dudas que tenía sobre el estudio.
- 3.- Yo sé que puedo decidir no participar en este estudio y que no pasa nada.
- 4.- Yo sé que si decido participar me sacarán sangre y que esto me puede doler un poco.
- 5.- Yo sé que si cuando empiece el estudio tengo alguna duda, puedo preguntar las veces que lo necesite.
- 6.- Yo sé que cuando empiece el estudio, en cualquier momento puedo decir que ya no quiero seguir participando y nadie me regañará por eso.
- 7.- Yo sé que si decido dejar el estudio puedo pedir que mi sangre se elimine del banco de muestras.
- 8.- He decidido participar en el estudio.

Firma del niño/a

¿Los padres o tutores han firmado el consentimiento informado?

Sí No

ANEXO II

Cuestionario y recordatorio de 24 horas



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

La Universidad Nacional Autónoma de México en colaboración con el Hospital Juárez de México está realizando un estudio de síndrome metabólico que incluye la evaluación de factores de riesgo como el estado nutricional, obesidad y enfermedades hereditarias en niños de primaria del Estado de México.

DATOS GENERALES DEL ALUMNO			
Nombre			
Edad actual			
Fecha de nacimiento			
Lugar de nacimiento			
Peso al nacer		Grado escolar	

ANTECEDENTES FAMILIARES					
PADECE O PADECIÓ DE: (Marcar Sí con \checkmark ; No con X)					
Familiar	Lugar de nacimiento*	Diabetes tipo 2	Obesidad	Dislipidemia*	HTA*
PADRE					
MADRE					
ABUELO PATERNO					
ABUELA PATERNA					
ABUELO MATERNO					
ABUELA MATERNA					

*ESPECIFICAR EL MUNICIPIO O CIUDAD Y ESTADO DE NACIMIENTO. DISLIPIDEMIA = niveles elevados de colesterol o triglicéridos, bajos niveles de colesterol-HDL. HTA = hipertensión arterial

1.- ¿Tienes hermanos en tu escuela?

Sí / No

Sí: Nombre del hermano (a): _____

2.- ¿Tú o tus padres hablan otra lengua que no sea español?

Sí / No

Sí: ¿Cuál? _____

SOMATOMETRÍA

Peso (Kg)	
Estatura (m)	
Cintura (cm)	
Cadera (cm)	
Presión arterial 1 (mmHg)	
Presión arterial 2 (mmHg)	
Destrostix (mg/dL)	

FRECUENCIA DE ALIMENTOS

Instrucciones: marque con una X el espacio donde indique la frecuencia con que come cada alimento de la lista.

ALIMENTO	MENOS DE UNA VEZ A LA SEMANA	DOS O CUATRO VECES A LA SEMANA	DIARIO (CANTIDAD)
Aceite			
Aderezos			
Cacahuates			
Café			
Dulces, chocolates			
Carne roja			
Frutas			
Galletas			
Guisados			
Jugos de fruta			
Helado			
Huevo			
Leche o yogurth, quesos			
Leguminosas			
Manteca			
Margarina			
Pan dulce			

Pan blanco			
Papa, pasta o arroz			
Pavo o pollo			
Refresco			
Tacos o tortas			
Tamales			
Té			
Tortillas			
Verduras			

Observaciones: _____

ESCALA DE TANNER

Nombre del alumno: _____

Grado escolar: _____

Por favor, marque una X en la figura de acuerdo a las características físicas que presenta el desarrollo de su hijo.

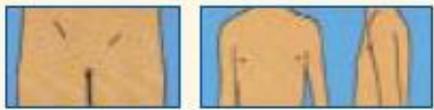
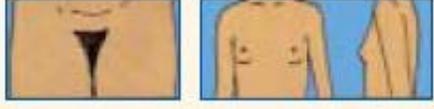
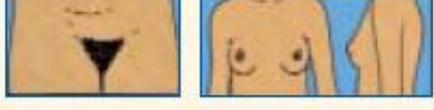
	<p>Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.</p>
	<p>Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.</p>
	<p>Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.</p>
	<p>Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.</p>
	<p>Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.</p>

Tomado de Tanner 1962.

Nombre de la alumna: _____

Grado escolar: _____

Por favor, marque una X en la figura de acuerdo a las características físicas que presenta el desarrollo de su hija.

	Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.
	Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.
	Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
	Estadio 4. Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.
	Estadio 5. Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Tomado de Tanner 1962.

RECORDATORIO DE 24 HORAS

Después de que se levantó ¿Qué fue lo primero que comió o bebió?

¿Qué fue lo que comió o bebió a la hora de la comida?

¿Qué fue lo que comió o bebió a la hora de la cena y antes de acostarse?

¿Comió o bebió algún alimento entre comidas? ¿Comió algo en la escuela?

ANEXO III

ANÁLISIS TIPO CON EL PROGRAMA NUTRIKCAL VO

Consultorio de Demostración de NutriKcal VO

ANÁLISIS DE HÁBITOS ALIMENTARIOS Y DIETA ACTUAL

Fecha 20/08/2019 Nombre del Paciente Gabriela Vázquez Mireles
 Edad 10 Ocupación _____
 Apetito _____ Come cuando _____
 Disfruta _____ siente Hambre
 Síntomas _____

Combinación	Consumo diario en equivalentes	Guía alimentaria recomendada	Comentarios
Verduras	3.1	Mínimo 4	Insuficiente
Frutas	0.0	Mínimo 4	Insuficiente
Cereales	9.6	8	
Leguminosas	0.4	Mínimo 1	Insuficiente
Huevo, Carnes, Queso	3.7	Máximo 4	Adecuado
Leche	0.0	1	
Grasas	0.6	Máximo 3	Adecuado
Azúcares	0.0	Máximo 4	Adecuado
Líquido	1199.0	Mínimo 1800	Insuficiente
Alcohol	0.0	Máximo 2	Adecuado

Suficiencia y Equilibrio	Consumo diario	Recomendación	Comentarios
Energía (Kcal)	1,413	1,800	Insuficiente
Proteínas	14.5%	10% a 20%	Adecuado
Lípidos Totales	30.8%	20% a 25%	Excedido
Hidratos de Carbono	54.1%	50% a 60%	Adecuado
A. G. Saturados	7.1%	< 7%	Excedido
A. G. Monoinsaturados	6.1%	< 10%	Adecuado
A. G. Polinsaturados	2.8%	< 8%	Adecuado
Colesterol	148	< 300 mg	Adecuado
Sodio	1,702	<2,500 mg	Adecuado
Fibra	12.5	20 a 30 g	Insuficiente

www.NutriKcal.com.mx
 NutriKcal@NutriKcal.com.mx

NutriKcal VO ®

Consultorio de Demostración de NutriKcal VO

ANÁLISIS DEL RECORDATORIO DE 24 HORAS

Gabriela Vázquez Mireles

Fecha 20/08/2019

Primer Recordatorio

		IDR
Equivalentes de Azúcar	0.00	0%
Equivalentes de Carne	3.65	91%
Equivalentes de Cereal	9.61	120
Equivalentes de Frutas	0.00	0%
Equivalentes de Grasa	0.63	21%
Equivalentes de Leche	0.00	0%
Equivs de Leguminosas	0.40	40%
Equivalentes de Verduras	3.11	78%
Equivalentes de Etanol	0.00	
Energía (Kcal)	1413	79%
Proteína (g)	51.1	
Lípidos Totales (g)	48.35	
Hidratos de Carbono (g)	191.2	
Colesterol (mg)	148	6%
Fibra (g)	12.5	50%
Vitamina A (Retinol) (mcg)	210	36%
Vitamina C (mg)	9.9	22%
Acido Fólico (mcg)	19.1	5%
Hierro (mg)	7.10	44%
Calcio (mg)	389	32%
Sodio (mg)	1702	71%

www.NutriKcal.com.mx
NutriKcal@NutriKcal.com.mx

NutriKcal VO ®

ANEXO IV

Protocolo para las reacciones de PCR tiempo real

Gen	Master Mix (μL)	Sonda (μL)	Agua grado molecular (μL)	ADN [20ng/μL] (μL)	Volumen final (μL)	Método de corrida
<i>ABCA1</i> -rs9282541	4	0.2	19.8	1	25	Pre-read stage-Step 1: 60 °C/30 s Hold stage-Step 1: 95 °C/15 min PCR stage-Step 1: 95 °C/15 s 40 cycles-Step 2: 60 °C/1 min Post-Read stage-Step1: 60°C/30s
<i>FTO</i> -rs9939609	4	0.2	19.8	1	25	Pre-read stage-Step 1: 60 °C/30 s Hold stage-Step 1: 95 °C/15 min PCR stage-Step 1: 95 °C/15 s 40 cycles-Step 2: 60 °C/1 min Post-Read stage-Step 1: 60 °C/30 s
<i>HHEX</i> -rs1111875	4	0.2	19.8	1	25	Pre-read stage-Step 1: 60 °C/30 s Hold stage-Step 1: 95 °C/10 min PCR stage-Step 1: 95 °C/15 min 40 cycles-Step 2: 60 °C/1 min Post-Read stage-Step 1: 60 °C/30 s
<i>HNF4A</i> -rs1800961	4	0.2	19.8	1	25	Pre-read stage-Step 1: 60 °C/30 s Hold stage-Step 1: 95 °C/10 min PCR stage-Step 1: 95 °C/15 min 40 cycles-Step 2: 60 °C/1 min Post-Read stage-Step 1: 60 °C/30 s
<i>KCNJ11</i> -rs5219	10	0.3	13.7	1	25	Pre-read stage-Step 1: 60 °C/30 s Hold stage-Step 1: 95 °C/10 min PCR stage-Step 1: 95 °C/15 s 40 cycles-Step 2: 60 °C/1 min Post-Read stage-Step 1: 60 °C/30 s
<i>PPARG</i> -rs1801282	4	0.4	19.6	1	25	Pre-read stage-Step 1: 50 °C/2 min Hold stage-Step 1: 95 °C/10 min PCR stage-Step 1: 92 °C/15 s 50 cycles-Step 2: 60 °C/1.5 min Post-Read stage-Step 1: 60 °C/30 s

Artículo publicado resultado del trabajo de investigación de la tesis

METABOLIC SYNDROME AND RELATED DISORDERS
 Volume XX, Number XX, 2020
 © Mary Ann Liebert, Inc.
 Pp. 1–6
 DOI: 10.1089/met.2020.0024

Association of the T130I Variant of the *HNF4A* Gene with Metabolic Syndrome and Its Components in Mexican Children

María Helena García-Rodríguez, MS,¹ Barbara Itzel Peña-Espinoza, PhD,²
 María de los Angeles Granados-Silvestre, PhD,¹ María Guadalupe Ortiz-López, PhD,³ and Marta Menjivar, PhD^{1,2}

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MetS), a cluster of risk factors, leads to cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes (T2D). The second leading cause of mortality in Mexico is T2D. Genetic factors participate in the pathogenesis of MetS. The *HNF4A* gene encodes a transcription factor that plays a crucial role in energy homeostasis by regulating the metabolism of glucose and lipids. This study aimed to investigate the association of the T130I variant of the *HNF4A* gene in Mexican children with MetS and its constituent components.

Methods: The study was performed in 477 children from elementary schools. MetS was classified according to the de Ferranti definition. Biochemical parameters were measured and genotyping was performed. Logistic regression under a dominant genetic model was used to analyze the association of the T130I variant of the *HNF4A* gene with MetS and with its components separately.

Results: The prevalence of MetS was 25.4%, and 18.9% in children who presented insulin resistance. Interestingly, this is the first time that a significant association between the T130I variant of the *HNF4A* gene and MetS has been reported [odds ratios (OR)=2.31; 95% confidence interval (CI) 1.10–4.83; $P=0.026$]. Moreover, carriers of the risk allele show higher abdominal obesity (OR=1.20; 95% CI 1.09–4.50; $P=0.029$). These findings highlight the active role of genetic variants in the pathogenesis of MetS in Mexican children.

Conclusions: The high prevalence of children with MetS and insulin resistance places this population at an elevated risk of early CVD and T2D. The Clinical Trial Registration Number is HJM2315/14C.

Keywords: metabolic syndrome, children, polymorphisms, T130I, rs1800961-*HNF4A*, insulin resistance

Introduction

METABOLIC SYNDROME (METS) is defined as a group of risk factors that include high blood pressure, elevated fasting glucose concentrations, dyslipidemia, and central obesity that together predispose children to the development of morbidities, particularly type 2 diabetes (T2D)¹ and cardiovascular disease (CVD).² The diagnosis of MetS in children becomes important due to the development of chronic metabolic diseases in adult life; however, its diagnosis in children is not easy. There are different definitions for the diagnosis of MetS, and the prevalence that is reported in various studies is highly dependent on the definition used. The de Ferranti criterion is a pediatric classification based on

the ATP III adult definition that considers the effects of age, sex, and puberty, and it is widely used in studies of MetS in children.³

The pathogenesis of MetS involves interactions between genetic and environmental factors. Accumulated evidence indicates that each of the individual components of MetS has a genetic basis. The expression of each metabolic risk factor depends largely on its genetic control, which influences the response to different environmental exposures.⁴ The *HNF4A* gene encodes a transcription factor that is mainly expressed in pancreatic islets, liver, kidney, and intestine.⁵ In the liver, HNF4A regulates gluconeogenesis⁶ and lipid homeostasis.⁷ Mutations in *HNF4A* cause mature-onset diabetes of the young 1 (MODY 1) and susceptibility

¹Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

²Laboratorio de genómica de la diabetes, Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán, Yucatán, México.

³Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México.

to T2D.^{8,9} The variant rs1800961 in *HNF4A* (T130I) maps to a protein kinase C phosphorylation site located on a cytoplasmic loop. The effect of T130I change is predicted as probably damaging and disease causing by SIFT, PolyPhen-2, and Mutation Taster. In addition, the *HNF4A*-T103I amino acid change causes reduced expression in HeLa cells and thus affects the protein function.¹⁰

There is evidence that shows that the T130I variant of *HNF4A* contributes to the susceptibility to develop T2D in multiple populations. Particularly in Mexico the frequency of T130I is the highest around the world for diabetic adults and an association of this variant with lipid dysfunction in indigenous populations has been reported.¹¹ MetS is considered as a prelude to diabetes and heart disease in which both genetic and environmental factors converge in its pathophysiology. Considering that children have been exposed to the environment for less time than adults, the evaluation of children could help the better understanding of the participation of genetic variants involved in the pathogenesis of multifactorial diseases such as MetS. Thus, this study aims to investigate if the T130I variant of the *HNF4A* gene is associated with MetS and its components in the Mexican child population.

Subjects and Methods

Subjects

We evaluated 477 children aged 9–12 years from six elementary schools in Chimalhuacán, Estado de México. Parental signed informed consent was obtained one day before blood sample and somatometric measurements collection. The children signed an assent letter. The Ethics Committee of Hospital Juárez de México approved the study (HJM2315/14C), in accordance with the Declaration of Helsinki as revised in 2013.

Clinical and biochemical analysis

According to standardized protocols, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), weight, height, and waist circumference were measured. The participants were classified by using the Tanner scale to consider the influence of the sex hormones. Blood samples were taken after 12 hr of fasting to determine glucose, triglyceride, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) levels in serum using the Modular P800 Roche[®] Diagnostics. To define MetS, we used the pediatric criterion established by de Ferranti et al. in 2004.³ MetS diagnosis requires the presence of at least three of the following components: waist circumference >75th percentile, glucose ≥ 6.1 mmol/L, triglycerides ≥ 1.12 mmol/L, HDL-c <1.30 mmol/L, or SBP >90th percentile. The metabolic index (MI) was calculated using the formula $MI = ([\text{Triglycerides, mmol/L}] / [\text{HDL-c, mmol/L}]^2)$, where values ≥ 7.0 were interpreted as insulin resistance.¹²

Dietary assessment

Daily dietary energy and nutrients intake was assessed through a validated interviewer-assisted 24-hr-recall with standardized portions to determine consumed food quantity. Energy and nutrients intake were calculated using the open web-based nutrition software Nutrein. The daily intake was compared to the Recommended Dietary Allowance (RDA) for the Mexican healthy children population. RDA represents the sufficient intake to meet the dietary needs of 97%

of the population; intakes over or under RDA are deemed as excess or deficient, respectively.

Genetic analysis

Genomic DNA was extracted from whole blood using the salting-out method.¹³ The genotyping of the T130I variant of the *HNF4A* gene (rs1800961) was performed using the TaqMan[®] assay and ViiA[™] 7 Real-Time PCR system for Applied Biosystems[®]. Hardy–Weinberg equilibrium was calculated using the online program at <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwt.pl>

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Science (SPSS[®], Chicago, IL) for Windows. Data were not normally distributed; thus, the nonparametric Mann–Whitney *U* test was used to compare differences between groups. We applied logistic multinomial regression under a dominant genetic model to find associations between genetic variants and MetS and its components separately; adjustments for age, sex, body mass index (BMI) percentile, and Tanner scale were used. The results were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results

Population characteristics

Somatometric and biochemical measurements are shown in Table 1. After the evaluation of the 477 children under the de Ferranti criterion, they were grouped as follows: 121 children with MetS (cases) and 356 without MetS (no-MetS, control group). The prevalence of MetS was 25.4%, and that of insulin resistance ($MI \geq 7.0$) was 18.9%. As expected, children with MetS showed a significant increase in BMI percentile, waist circumference percentile, DBP percentile, triglycerides, and MI. HDL-c showed a considerable decrease.

Diet analysis

Table 2 shows the dietary analysis. The recommended energy intake for Mexican children according to age is 2050 kcal/day; recommendation that was not met by any of the groups (MetS and non-MetS). Fiber consumption is also deficient (recommended intake is 20 grams). On the other hand, the consumption of saturated fat exceeds the daily allowance (<7%). However, it is interesting to note that there are no observed differences between the dietary intake of children with MetS and without MetS.

Association between genetic variant and risk factors with MetS

The minor allele frequency of the T130I variant of the *HNF4A* gene is shown in Table 3. Under the dominant genetic model, T130I is associated with MetS, $P = 0.026$, odds ratios (OR) = 2.316, and 95% confidence interval (CI, 1.10–4.83). The polymorphism is in Hardy–Weinberg equilibrium. To determine the contribution of T130I to each of the MetS components separately, we performed the analysis using data from the whole study population as one group. Table 3 shows that the T130I variant of the *HNF4A* gene was associated with waist circumference percentile

TABLE 1. CASE AND CONTROL GROUP CHARACTERISTICS

N = 477		MetS Median (Q1, Q3)	Non-MetS Median (Q1, Q3)	P
Frequency (%)		25.4%	74.6%	—
Age (years)		10.0 (9.0,10.0)	10.0 (9.0,10.0)	0.078
Sex				
Female n (%)		69 (57)	187 (52.5)	
Male n (%)		52 (43)	169 (47.5)	
Metabolic index (≥ 7.0)		8.0 (6.0,12.0)	3.0 (2.0,4.0)	0.000

Pediatric definition of MetS	Cutoff point	MetS Median (Q1, Q3)	Non-MetS Median (Q1, Q3)	P
Waist circumference	≥ 75 th percentile for age and sex	90.0 (75.0, 90.0)	50.0 (25.0, 75.0)	0.000
Systolic blood pressure	>90 th percentile for sex, age and height	58.0 (38.0, 83.0)	54.0 (31.0, 74.0)	0.085
Fasting glucose	≥ 6.1 mmol/L	4.9 (4.7, 5.3)	4.9 (4.7, 5.2)	0.758
Fasting triglycerides	≥ 1.12 mmol/L	1.6 (1.3, 2.0)	0.8 (0.7, 1.0)	0.000
Fasting HDL-c	≤ 1.30 mmol/L	1.0 (0.9, 1.1)	1.3 (1.1, 1.5)	0.000

Data were expressed as median and IQR, except for N and age. *P* value ≤ 0.05 was considered significant. IQR, interquartile range; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; MetS, metabolic syndrome.

≥ 75 , OR = 1.20, 95% CI (1.09–4.50), and *P* = 0.029, under a dominant genetic model.

Discussion

Despite the lack of a consensus MetS definition for children and adolescents, most authors agree on its essential components, such as alterations in serum glucose levels,

central obesity, hypertension, and dyslipidemia¹⁴; all of them are, by themselves, cardiometabolic risk factors. Morrison et al. have shown that pediatric MetS predicts the presence of MetS in adults with an OR of 9.4 and T2D with an OR of 11.5.¹⁵ Thus, to prevent clinical disorders in adult life, it is important to diagnose MetS and create strategies to change habits in children toward a healthy lifestyle.

In our study population, the prevalence of MetS under the de Ferranti criterion was 25.4%. Some studies in the Mexican population showed different results using the Cook criterion; for example, in school children aged 6–12 from seven elementary schools in Estado de México MetS prevalence was 43.9%.¹⁶ In Monterrey, Mexico, the prevalence was 44%, in children aged 6–12.¹⁷ In Jalisco, Mexico, in a study of subjects with acanthosis nigricans diagnosed in children before age 18, MetS prevalence was 43%.¹⁸ It is important to mention that the prevalence of MetS varies according to the criterion and the cut points used, which makes it difficult to compare results.^{19,20} The advantage of the de Ferranti criterion, used in this study, is the consideration of the prepubertal stadium, improving the classification, and in Mexico, this is very important, since pubertal development starts as early as 9 or 10 years. On the other hand, using the de Ferranti criterion, the prevalence of MetS in Chinese and European obese children was 33.1% and 35.7%, respectively, while our study showed that 75% of obese children had MetS (*n* = 46), placing Mexican children at a high level of prevalence in the world.^{21,22}

Our findings showed that MetS children presented an increase in waist circumference percentile and BMI percentile. According to ENSANUT 2016, 3 out of 10 children in Mexico ages 5–11, are obese or overweight, and this trend continues increasing in rural areas.²³ A cohort study demonstrated a higher correlation in waist-level adiposity with MetS in children and adolescents than in adults.²⁴ Likewise, we found an increase in the DBP percentile (18.2%), high triglycerides (97.5%), and low serum HDL-c levels (100%) in children diagnosed with MetS. It is important to note that central obesity is associated with cardiometabolic risk factors, such as high triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and insulin, in addition to elevated blood pressure, and reduced

TABLE 2. NUTRIENT INTAKE IN CHILDREN WITH METABOLIC SYNDROME AND NON-METABOLIC SYNDROME

	MetS	Non-MetS	P
Total energy intake (kcal)	1386 ± 736	1537 ± 616	0.241
Total protein (grams)	49 ± 27	56 ± 26	0.143
Total protein (%)	14 ± 4	15 ± 5	0.320
Total carbohydrates (grams)	186 ± 111	201 ± 84	0.429
Total carbohydrates (%)	52 (44, 61)	52 (48, 59)	0.605
Total fat (grams)	45 (27, 60)	49 (33, 69)	0.241
Total fat (%)	32 ± 14	32 ± 10	0.913
SFAs (% of energy intake)	10 (5, 12)	9 (6, 12)	0.551
MUFAs (% of energy intake)	12 ± 6	10 ± 5	0.121
PUFAs (% of energy intake)	4 ± 2	4 ± 2	0.421
Cholesterol (mg)	132 (59, 223)	168 (95, 247)	0.221
Sodium (mg)	2060 ± 1272	1907 ± 955	0.483
Fiber (grams)	11 (6, 16)	10 (6, 16)	0.859
Vitamin A (mcg)	342 (229, 971)	425 (237, 1007)	0.619
Vitamin C (mg)	39 (10, 100)	25 (10, 64)	0.378
Calcium (mg)	623 ± 401	660 ± 388	0.614
Iron (mg)	6 (5, 13)	9 (5, 12)	0.336
Folic acid (mcg)	86 (38, 214)	72 (31, 151)	0.295

Data represent the media and standard deviation, the median and IQR. *P* value ≤ 0.05 was considered significant.

SFA, saturated fatty acid; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

TABLE 3. ASSOCIATION OF T130I VARIANT OF THE *HNF4A* GENE WITH METABOLIC SYNDROME, RISK FACTORS OF METABOLIC SYNDROME AND THE METABOLIC INDEX IN THE OVERALL POPULATION

Gene variant	Minor allele frequency (T)	Odds ratio MetS	Dominant model	Waist circumference ≥ 75 percentile	Triglycerides ≥ 1.12 mmol/L	HDL-c < 1.29 mmol/L	SBP > 90 percentile	Metabolic index ≥ 7
<i>HNF4A</i> -rs1800961	MetS 0.09	2.31 (1.10–4.83)	CC vs. CT + TT	1.20 (1.09–4.50)	1.51 (0.81–2.80)	1.53 (0.81–2.90)	1.41 (0.62–3.22)	1.65 (0.81–3.37)
C/T Position 20q13.12	No-MetS 0.05	$P = 0.026$		$P = 0.029$	$P = 0.187$	$P = 0.185$	$P = 0.412$	$P = 0.168$

Logistic regression was done using a dominant genetic model with adjustment for age, sex, Tanner scale, and percentile body mass index. *P* value ≤ 0.05 (*bold*) was considered significant. CI, confidence interval; SBP, systolic blood pressure.

HDL-c.²⁵ Moreover, visceral adiposity, even with a proper BMI, may contribute to MetS development.²⁶

Even though our results showed a high frequency of MetS, we expected an even more elevated frequency in our study population, since Chimalhuacán, according to CONEVAL, is the municipality with the most people in poverty in México; there are 483,845 people in poverty, which is equivalent to 61% of its population. Forsdahl postulated that poverty might act through a nutritional deficit to result in a life-long vulnerability to a more affluent adult lifestyle.²⁷ In addition, the degree to which social and family environmental factors influence gene expression may depend on the dose, timing, and reinforcement of those influences. Several recent studies reported that adverse social conditions early in life could alter gene expression during not only childhood but also adult life.^{28–32} A possible explanation for why we do not find the highest prevalence of MetS in the country in children from Chimalhuacán is due to evolutionary forces that promote plasticity or the ability to adapt to a range of environments.³³ Plasticity could alter metabolic demands to preserve metabolic capacity and blood flow to vital organs and systems.³⁴ However, it is predictable that in adulthood this situation would result in a vulnerability to a response to a metabolic challenge.

We evaluated insulin resistance by calculating the MI¹²; the children diagnosed with MetS had an MI = 8.0, while the control group presented an MI = 3.0, suggesting the presence of insulin resistance only in children with MetS (cut point for MI ≥ 7.0). Although there are no clear criteria to define insulin resistance in children, surrogate markers such as fasting insulin are inadequate measures of insulin sensitivity. These findings are significant because it is well established that insulin resistance has a key role in the development of T2D, cardiometabolic disease, hypertension, and dyslipidemia.³⁵ We used the de Ferranti criterion since it allowed the inclusion of the largest number of children with metabolic risk factors and insulin resistance while facilitating the comparison of our reported MI with other studies.¹⁹

There are many publications of association studies in the adult population, in which genetic variants have been related to MetS. The studies about MetS in children and adolescents are still few, and most of the published information shows that obesity at early ages plays a key role in the development of other components of MetS, such as hyperlipidemia, hyperglycemia, and hypertension.³⁶

Interestingly, in this study, the T130I variant of the *HNF4A* gene was associated with MetS in children, OR = 2.31 95% CI (1.10–4.83), $P = 0.026$. Likewise, the T130I variant was associated with a waist circumference percentile > 75 th ($P = 0.029$). In previous studies, common variants different from T130I of the *HNF4A* gene have been associated with high serum lipid levels in Finnish and Mexican families with MetS,³⁷ and with the risk of MetS in French-Canadian youth.³⁸ However, none of those studies found an association between the T130I variant of the *HNF4A* gene and MetS in children. In Mexico, this variant has been detected with a very high frequency in indigenous populations and has also been associated with an increase in triglycerides in the blood. The presence of T130I is considered a risk factor for developing early-onset T2D in the Mexican mestizo population. The increment in consumption of fast food and sugary drinks has derived in higher levels of

obesity in the population, which, together, with the reduction of physical activity that leads to an increasingly sedentary lifestyle, result in factors that are associated to the development of MetS. However, our results from the dietary analysis show that there are no differences in the consumption of nutrients in this infant population, therefore we conclude that the T130I polymorphism has a real association with abdominal obesity and MetS. In our previous studies, we reported a high frequency of T130I in Mexican adult population and we found T130I to have an impact on the development of early-onset T2D and the risk for premature chronic complications.^{11,39} Particularly, in Mexican indigenous groups, the T130I of *HNF4A* gene is associated with high triglycerides, a risk factor for the development of T2D, while in Mexican children, the T130I variant is associated with MetS and central obesity. Combined, our results contribute to reveal a role of T130I in the Mexican diabetogenic background and support the hypothesis of T130I participation in the development of diabetes. An increase in intra-abdominal or visceral adipose tissue causes an increment in the flow of free fatty acids into the circulation, while in the liver increased glucose production, lipid synthesis, and secretion of pro-thrombotic proteins and insulin lead to insulin resistance and increase the susceptibility to develop diabetes at an early age.

Therefore, we consider that the association of the T130I variant of the *HNF4A* gene with MetS in children is of the utmost importance, especially since our findings suggest that it can be used as an early marker of developing MetS, in addition to CVDs and T2D during adulthood in the Mexican population.^{11,39} In Mexico, childhood obesity represents a serious public health problem, and adverse genetic factors such as the *HNF4A* polymorphism, which results in T130I amino acid change, must be taken into account to improve the health of the child population.

This study supports evidence of a health problem in Mexican childhood, which involves transgenerational poverty, changes in lifestyle, and genetic component that lead to the risk factors grouped in MetS. Additionally, our group previously reported the existence of distinct gut microbiota taxonomic profiles in undernourished and obese children from this low-income area of Chimalhuacán.⁴⁰ Thus, to better understand all the causes of MetS, the analysis of relevant genetic variants linked to obesity, blood pressure, glucose, and lipid metabolism, will help us develop new strategies to prevent the incidence of MetS.

In summary, we can conclude that the T130I variant of the *HNF4A* gene is associated with the MetS in Mexican children and impacts single metabolic parameters such as high waist circumference. In addition, we report a high prevalence of MetS and insulin resistance in Mexican children. These findings indicate the strong genetic influence in Mexicans on the development of chronic degenerative diseases.

Acknowledgments

We are grateful to the government of the Municipality of Chimalhuacán, Estado de México, mainly to the DIF for all the support to develop this study.

Author Disclosure Statement

No conflicting financial interests exist.

Funding Information

This investigation was supported by the Support Program for Research and Technological Innovation Projects (PAPIIT-DGAPA) PAPIIT-DGAPA grants IN221014, IT202217. This study was funded by National Council for Science and Technology (CONACYT) (scholarship 311293).

References

- Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066–3072.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–689.
- de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents—findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494–2497.
- Ladd-Acosta C, Fallin MD. The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics* 2016; 8:271–283.
- Sladek FM, Zhong WM, Lai E, et al. Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. *Genes Dev* 1990;4(12B): 2353–2365.
- Hirota K, Sakamaki J, Ishida J, et al. A combination of HNF-4 and Foxo1 is required for reciprocal transcriptional regulation of glucokinase and glucose-6-phosphatase genes in response to fasting and feeding. *J Biol Chem* 2008;283:32432–32441.
- Hayhurst GP, Lee YH, Lambert G, et al. Hepatocyte nuclear factor 4alpha (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. *Mol Cell Biol* 2001;21:1393–1403.
- Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458–460.
- Bagwell AM, Bento JL, Mychaleckyj JC, et al. Genetic analysis of HNF4A polymorphisms in Caucasian-American type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:1185–1190.
- Yang Y, Zhou TC, Liu YY, et al. Identification of HNF4A mutation p.T130I and HNF1A mutations p.I27L and p.S487N in a Han Chinese family with early-onset maternally inherited type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2016;2016:3582616.
- Granados-Silvestre MA, Ortiz-Lopez MG, Granados J, et al. Susceptibility background for type 2 diabetes in eleven Mexican Indigenous populations: HNF4A gene analysis. *Mol Genet Genomics* 2017;292:1209–1219.
- Roitberg GE, Dorosh ZhV, Sharkhun OO. A new method for screening diagnosis of insulin resistance. *Bull Exp Biol Med* 2015;158:397–400.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215.
- D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: Old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:1241–1255, xi.
- Morrison JA, Friedman LA, Wang P, et al. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 2008;152:201–206.
- Ávila-Curiel AG-GC, Juárez-Martínez L, Osorio-Victoria ML. Metabolic syndrome in children aged 6 to 12 years with obesity in public schools of seven municipalities in the State of Mexico. *Salud Publica Mex* 2018;60:395–403.

17. Elizondo-Montemayor L, Gutierrez NG, Moreno DM, et al. School-based individualised lifestyle intervention decreases obesity and the metabolic syndrome in Mexican children. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(Suppl 1):82–89.
18. Gonzalez-Villalobos CG, Guevara-Gutierrez E, Gutierrez-Fajardo P, et al. Metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis in Mexican children and adolescents with acanthosis nigricans. (Spanish). *Gac Med Mex* 2018; 154:462–467.
19. Pena-Espinoza BI, Granados-Silvestre MLA, Sanchez-Pozos K, et al. Metabolic syndrome in Mexican children: Low effectiveness of diagnostic definitions. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64:369–376.
20. Misra A, Vikram NK. Metabolic syndrome in children and adolescents: Problems in definition, and ethnicity-related determinants. *Diab Metab Syn Clin Res Rev* 2007;1:121–126.
21. Bokor S, Frelut ML, Vania A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes* 2008;(3 Suppl 2):3–8.
22. Liu W, Lin R, Liu A, et al. Prevalence and association between obesity and metabolic syndrome among Chinese elementary school children: A school-based survey. *BMC Public Health* 2010;10:780.
23. Shamah-Levy T, Ruiz-Matus C, Rivera-Dommarco J, et al. National Health and Nutrition Survey. Halfway 2016. National Results. (Spanish). Instituto Nacional de Salud Pública 2017:128. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
24. Ali O, Cerjak D, Kent JW, et al. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: A family-based study. *Pediatr Obes* 2014;9:e58–e62.
25. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa heart study. *BMC Pediatr* 2010;10:73.
26. Goluch-Koniuszy ZS, Kuchlewska M. Body composition in 13-year-old adolescents with abdominal obesity, depending on the BMI value. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:973–979.
27. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence and important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Int J Rehabil Res* 1979;2:238–239.
28. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1161–1192.
29. Zhang TY, Bagot R, Parent C, et al. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biol Psychol* 2006;73:72–89.
30. Cole SW, Conti G, Arevalo JM, et al. Transcriptional modulation of the developing immune system by early life social adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:20578–20583.
31. Miller G, Chen E, Cole SW. Health psychology: Developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annu Rev Psychol* 2009;60:501–524.
32. Miller GE, Chen E, Fok AK, et al. Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:14716–14721.
33. Davey Smith G. Epigenesis for epidemiologists: Does evolution have implications for population health research and practice? *Int J Epidemiol* 2012;41:236–247.
34. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:183–187.
35. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5189–5198.
36. Garcia-Rodriguez MHM, Menjivar M. Chapter 2. Genetic variants associated with components of metabolic syndrome in children and adolescents. In: *Metabolic Syndrome. OPEN ACCESS eBooks* 2019: 1–14. <https://openaccessbooks.com/metabolic-syndrome/genetic-variants-associated-with-components-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.pdf>
37. Weissglas-Volkov D, Huertas-Vazquez A, Suviolahti E, et al. Common hepatic nuclear factor-4alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2006;55:1970–1977.
38. Marcil V, Amre D, Seidman EG, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha polymorphisms and the metabolic syndrome in French-Canadian youth. *PLoS One* 2015;10:e0117238.
39. Menjivar M, Granados-Silvestre MA, Montufar-Robles I, et al. High frequency of T130I mutation of HNF4A gene in Mexican patients with early-onset type 2 diabetes. *Clin Genet* 2008;73:185–187.
40. Mendez-Salazar EO, Ortiz-Lopez MG, Granados-Silvestre MLA, et al. altered gut microbiota and compositional changes in Firmicutes and Proteobacteria in Mexican undernourished and obese children. *Front Microbiol* 2018;9:2494.

Address correspondence to:
Marta Menjivar, PhD
Departamento de Biología
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Av. Universidad 3000
Edificio F, Lab. 313
Ciudad de México, C.P. 04510
México

E-mail: menjivar@unam.mx