



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

"Asociación del miR-122 en plasma y fenotipos relacionados
con la obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2 en adultos"

Presenta:

Melanie Rojas Cruz

Fecha

02.06.2025

Dr. Hugo César Ramírez Saad
Asesor interno
Profesor Investigador
UAM-Xochimilco

Dra. Génesis Karendash
González Quijano
Asesor externo
Investigadora por México
SECIHTI-INMEGEN

Dra. Elizabeth Tejero Barrera
Asesor externo
Jefa del Laboratorio de
Nutrigenómica y Nutrigenética
INMEGEN

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, quiero agradecer a Dios por otorgarme la oportunidad de ingresar a la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) y al Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), donde realicé mi Servicio Social.

Me gustaría agradecer a la Doctora Génesis Karendash González Quijano por abrirme las puertas del INMEGEN para realizar mi Servicio Social, brindarme su conocimiento y mostrar su disponibilidad en todo momento; a la Doctora Elizabeth Tejero Barrera jefa del laboratorio de Nutrigenómica y Nutrigenética por su paciencia y dedicación al enseñarme a utilizar los equipos de la institución; a la Doctora Mireya Cisneros, del laboratorio de Genómica del Cáncer, por brindarme su valioso apoyo y compartir su conocimiento sobre los miRNAs a lo largo de mi estancia y al doctor Hugo César Ramírez Saad por su invaluable guía y apoyo en su asesoramiento.

Por último, pero no menos importante, extendiendo un agradecimiento a la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), y específicamente a la Comisión de Operación Sanitaria. Les agradezco por el apoyo brindado durante mi estancia, sino también por su invaluable comprensión y flexibilidad. Este apoyo fue fundamental para permitirme compaginar mis responsabilidades.

Finalmente, agradezco a mi familia, por ser mi pilar en todo momento. Sin ustedes, esto no habría sido posible.

ABREVIATURAS

LDL	Lipoproteína de baja densidad
HDL	Lipoproteína de alta densidad
AIP	Índice Aterogénico de Plasma
VAI	Índice de Adiposidad Visceral
BRI	Índice de Redondez Corporal
ABSI	Índice de Forma de Cuerpo
CMI	Índice Cardiometabólico
LAP	Producto de Acumulación Lipídica
TyG	Índice Triglicéridos-Glucosa
RNA / ARN	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Retrotranscripción Inversa
qPCR	PCR cuantitativa
FO	Fondo de Ojo
IMC	Índice de Masa Corporal
IR	Resistencia a la Insulina
miR-122	Hsa-miR-122 de humano
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DICER	Endorribonucleasa DICER1
DGCR8	Región crítica del síndrome de DiGeorge 8
Homa-IR	Índice de Resistencia a la Insulina
Homa- β	Índice de Células Pancreáticas
PCR	Proteína C-Reactiva

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVO GENERAL	3
Objetivos específicos	3
HIPÓTESIS	3
MARCO TEÓRICO	4
Relación DM2 y obesidad	4
miRNAs/miARN.....	5
RT-PCR (Reverse transcription-PCR)	6
Nomenclatura de miRNAs	7
Targets miR-122	8
Biogénesis de miR-122	9
ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS	10
AIP (Atherogenic Index of Plasma).....	10
VAI (Visceral Adiposity Index)	10
LAP (Lipid Accumulation Product).....	2
TYG (Triglyceride-Glucose Index)	2
BRI (Body Roundness Index)	3
ABSI (A Body Shape Index)	3
CMI (Cardiometabolic Index)	2
MODELOS MATEMÁTICOS O ÍNDICES SUBROGADOS	3
Índice de Matsuda.....	3
HOMA-IR.....	3
HOMA- β	3
ANTECEDENTES DEL ESTUDIO EN PACIENTES	4
MATERIALES Y MÉTODOS	5
Material Biológico	5
Materiales y reactivos.....	5
METODOLOGÍA	7

Análisis de las bases de datos	7
Análisis de muestras biológicas: Análisis molecular	2
Extracción de RNA	2
Retrotranscripción Inversa (RT-PCR)	4
PCR Cuantitativa (qPCR)	6
Procedimiento de análisis de curvas qPCR.....	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
Estandarización de la Extracción de RNA.....	9
Resultados de la estandarización.....	10
qPCR de las muestras del presente estudio	13
Análisis estadísticos	14
Correlación del miR-122 y condición metabólica	14
Resultados de la prueba de normalidad.....	15
Resultado de la Prueba de Kruskal-Wallis.....	16
Aplicación de la Prueba <i>Post Hoc</i> de Dunn	17
Análisis estadístico y correlaciones por fenotipos	18
Correlación de la expresión de miR-122 con glucosa en plasma.....	21
Correlación de la expresión de miR-122 con edad en plasma	22
Correlación de la expresión de miR-122 con glucosa, insulina en plasma	24
Correlación de la Expresión de miR-122 con Insulina en plasma	25
Correlación de la expresión de miR-122 con Índice de Matsuda en plasma	26
Correlación de la Expresión de miR-122 con Índice Homa- β en plasma	28
Correlación de la Expresión de miR-122 con HOMA-IR en plasma	29
Correlación de la Expresión de miR-122 con VAI en plasma.....	30
Correlación de miR-122 y TyG	32
Correlación de la Expresión de miR-122 con BRI en plasma	33
Correlación de la Expresión de miR-122 con ABSI en plasma	35
Correlación de la Expresión de miR-122 con CMI en plasma	37
Correlación de la Expresión de miR-122 con LAP en plasma.....	38
Correlación de la Expresión de miR-122 con AIP en plasma.....	39
Correlación de la Expresión de miR-122 con Colesterol en plasma.....	41
Correlación de la Expresión de miR-122 con IMC en plasma	42

Correlación de la Expresión de miR-122 con Triglicéridos en plasma	43
Correlación de la Expresión de miR-122 con HDL en plasma	44
Correlación de la Expresión de miR-122 con LDL en plasma.....	46
Correlación de la Expresión de miR-122 con circunferencia de cintura en plasma	47
Correlación de la Expresión de miR-122 con FO en plasma	48
Correlación de la Expresión de miR-122 con ALT en plasma	49
Correlación de la Expresión de miR-122 con AST en plasma	51
Correlación de la Expresión de miR-122 con PCR en plasma	52
Correlación de la Expresión de miR-122 con TNF- α en plasma	53
Correlación de la Expresión de miR-122 con IL-6 en plasma	55
Correlación de la Expresión de miR-122 con IL-8 en plasma	56
Correlación de la Expresión de miR-122 con Esteatosis Hepática Metabólica en plasma	57
Análisis de las correlaciones de miR-122 en plasma.....	59
Potencial del miR-122 como Biomarcador de Riesgo Metabólico Temprano	61
CONCLUSIONES	62
ANEXO 1. Documento de proyecto original aprobado	64
REFERENCIAS	65

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con un informe de la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) publicado en mayo de 2022, la prevalencia de la obesidad ha triplicado sus cifras desde 1975, afectando a un mayor número de mujeres que de hombres, con un incremento en la incidencia asociada a la edad (World, 2024). En México, en 2023, la prevalencia de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en adultos alcanzó el 18.4%, con un aumento de más del 95% de los casos, según el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) (*Diabetes En México: Una Crisis de Salud Pública Y Su Impacto En La Población - UNAM Global*, 2024) mientras, la prevalencia de DM2 en 2023 fue de 18.4%, de los cuales 12.4% fueron diagnosticados y 6.0% no diagnosticados (*Instituto Nacional De Salud Pública*, 2025), mientras que la obesidad, un factor de riesgo importante para la DM2, afecta al 36.9% de la población, destacando que la obesidad abdominal es especialmente alta, alcanzando el 81.0%, y las mujeres tienen 1.4 veces más probabilidad de padecer obesidad en comparación con los hombres (Campos-Nonato et al., 2023).

La obesidad está estrechamente vinculada con diversas comorbilidades, como la DM2, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, problemas de movilidad y trastornos de salud mental, entre otros (RI, 2025).

Por lo tanto, la obesidad es un factor de riesgo significativo para desarrollar DM2, aproximadamente un 75% más que una persona no obesa. El vínculo entre ambas enfermedades es que la obesidad conduce a la resistencia a la insulina, lo que significa que las células del cuerpo no responden bien a la insulina y no pueden metabolizar la glucosa, lo que lleva a hiperglucemia (Rodríguez-Rada et al., 2021), inflamación crónica (Lecube, 2024), alteraciones en el microbiota intestinal (Muñoz-Garach et al., 2016) daño a las células pancreáticas y disfunción mitocondrial (Parmar, 2018) y eventualmente, a la DM2 (Salvador & Escalada, 2010). La inflamación sistémica y las alteraciones en la composición corporal también juegan un papel importante en este proceso (Rada et al., 2021).

Cabe recalcar, que los índices que se utilizaran son de gran importancia médica porque ofrecen una manera práctica, accesible y no invasiva de evaluar el riesgo cardio metabólico y la salud metabólica general de una persona, especialmente en el contexto de enfermedades crónicas como DM2, obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Miguel et al., 2009).

Cabe mencionar que el estudio genético de los miARNs, miRNAs o microRNAs los cuales son moléculas de ARN de 21 a 30 nucleótidos de cadena sencilla, nos pueden proporcionar respuestas de los mecanismos que se realizan a nivel celular, por lo que el presente reporte de investigación tuvo el propósito de analizar el miR-122 presente en muestras biológicas de humanos obesos y no obesos, ya que dicho miARN se indicó como posible biomarcador molecular para el diagnóstico, el pronóstico y la predicción de la respuesta terapéutica en distintas patologías, entre ellos la DM2 (Rosario, 2019).

Se espera que la elucidación de este reporte de investigación aporte información acerca de la prevención, tratamiento, diagnóstico y en el pronóstico de DM2 en relación con la obesidad por medio del estudio del miR-122.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La DM2 es una enfermedad transcendental, sin señales de un descenso en las próximas décadas dado que afecta aproximadamente a 463 millones de adultos en todo el mundo y se prevé que 700 millones de personas se verán afectadas en 2045, según el informe de la Federación Internacional de Diabetes (Saeedi et al., 2019), no distingue edad, género, nacionalidad, entre otros, por lo que es necesario realizar investigaciones precisas a nivel genético para comprender esta enfermedad con profundidad para establecer las relaciones metabólicas en las que están implicados ciertos miRNAs.

En México, el 75,2% de la población vive con sobrepeso u obesidad, mientras que 12 millones padecen DM2. Estas cifras alarmantes, combinadas con la proyección de un aumento de casos del 70% para 2030 (Sosa, 2025). Se estima que 90% de los casos de DM2 son atribuibles al sobrepeso y la obesidad. Actualmente esta enfermedad se ubica como la primera causa de muerte entre la población mexicana (Salud, 2025).

Por lo anterior, este proyecto de investigación se llevó a cabo en colaboración con el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, el cual, recolectó las muestras biológicas de pacientes con DM2 y obesidad que posteriormente se analizaron en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) con el fin de evaluar los miRNAs presentes, entre ellos el miARN-122.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la relación entre la expresión del miARN hsa-mir-122 en plasma de pacientes sanos, con sobrepeso, obesidad tipo 1, obesidad tipo 2, obesidad tipo 3 y DM2, respecto a los fenotipos relacionados en una muestra de adultos de la Ciudad de México.

Objetivos específicos

1. Comparar la expresión del miR-122 en plasma en participantes con DM2, obesidad y sin enfermedad metabólica.
2. Analizar la correlación entre el hsa-miR-122 y fenotipos asociados al riesgo cardiovascular en los participantes del estudio.
3. Correlacionar la expresión del miR-122 con índices antropométricos relacionados con riesgo metabólico (AIP, VAI, LAP, TyG, BRI, ABSI, CMI).

HIPÓTESIS

Se espera que exista una mayor expresión del miARN-122 en muestras de plasma en los pacientes con DM2, obesidad o ambas condiciones, en comparación con los participantes sanos.

MARCO TEÓRICO

Relación DM2 y obesidad

La obesidad y la DM2 se relacionan con niveles alterados de miR-122 en el plasma (Behrooz et al., 2023). Se ha observado que la obesidad aumenta la expresión de miR-122, mientras que la DM2 puede estar asociada a niveles más bajos. El miR-122 juega un papel en la patogénesis de ambas condiciones, influyendo en la inflamación (Rakib et al., 2022), la resistencia a la insulina, el metabolismo glucémico ya que, aumenta la expresión en el torrente sanguíneo como en el tejido adiposo en los pacientes obesos, incluso sin DM2 y también interviene en la regulación de la homeostasis de la glucosa ya que, influye en la captación de la glucosa y señalización de la insulina (Hess et al., 2020).

La DM2 es una afección grave crónica que ocurre cuando se elevan los niveles de glucosa en la sangre, debido a que el organismo no puede producir suficiente insulina o no la puede utilizar eficazmente (Mendoza-Soto, 2022). Más del 90% de los casos de DM2 resultan de un defecto en la acción de la insulina, creando resistencia a la insulina (RI) (Alamro et al., 2023). Se diagnostica con análisis de sangre que miden los niveles de glucosa en la sangre. Las pruebas más comunes son la prueba de hemoglobina glucosilada (A1c) y la prueba de glucosa en ayunas (*Diabetes de Tipo 2 - Diagnóstico Y Tratamiento - Mayo Clinic*, 2025).

La DM2 a menudo no presenta síntomas en las primeras etapas y puede pasar desapercibida durante varios años antes de que se diagnostique en pacientes los cuales experimentan cambios en el metabolismo graduales que se van haciendo crónicos. Los órganos más afectados son los islotes del páncreas, el hígado y los tejidos periféricos, como el músculo esquelético y el tejido adiposo (M. Ivette, 2023), lo que también conlleva a lipotoxicidad (OMS, 2024), causando que se desarrollen enfermedades cardíacas, ceguera, enfermedades renales, problemas del sistema nervioso y las extremidades, entre otras complicaciones (M. Ivette, 2023).

La obesidad se define generalmente como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud. El Índice de Masa Corporal (IMC) es una medida comúnmente utilizada para clasificar la obesidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un IMC de 30 o más se considera obesidad (OMS, 2024).

La relación entre la obesidad y la DM2 es compleja y multifacética. Uno de los principales vínculos entre ambas condiciones es la resistencia a la insulina. En individuos con

obesidad, las células de grasa liberan adipocinas, que pueden interferir con la señalización de la insulina, dificultando la capacidad del cuerpo para regular adecuadamente los niveles de glucosa en sangre (OMS,2024).

Además, la obesidad está asociada con un estado de inflamación crónica de bajo grado, causando que los tejidos adiposos, particularmente cuando se agrandan, secretan citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6) (OMS, 2024).

Otro mecanismo significativo es el desequilibrio en la liberación de hormonas llamadas incretinas, que también se ve afectado en personas con obesidad. Las incretinas, como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), desempeñan un papel crucial en la regulación del apetito y la secreción de insulina postprandial. En la obesidad, la función de estas hormonas puede verse alterada, contribuyendo aún más a la disfunción metabólica (OMS,2024).

miRNAs/miARN

Los miARNs, miRNAs o microRNAs son moléculas de ARN de cadena sencilla pequeñas de 21 a 30 nucleótidos, que existen en la célula de forma natural (Figura 1) y en ella contribuyen a regular, expresar o silenciar la expresión de determinados genes, los cuales intervienen en la regulación de diferentes etapas del desarrollo, homeostasis celular, respuesta inmune, regulación metabólica, función neurológica, función cardiovascular, regulación epigenética, entre otros (Venneri & Passantino, 2023).

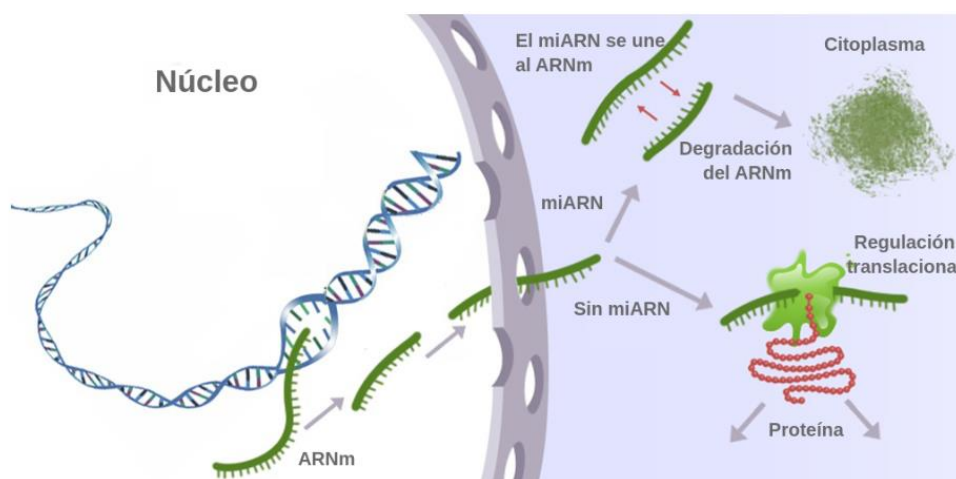


Figura 1. Proceso esquemático de los microRNA. Adaptado de micro-ARN, por Labster, 2025

<https://theory.labster.com/es/micrnas/>

RT-PCR (Reverse transcription-PCR)

La transcripción inversa o reversa es una técnica utilizada por los investigadores para generar una hebra complementaria de ADN (ADNc) a partir de ARN. La tecnología se basa en un mecanismo retroviral mediante el cual la enzima transcriptasa inversa puede realizar la transcripción inversa del ARN en ADN, también llamada retro transcriptasa es una enzima de tipo ADN-polimerasa, codificada por retrovirus, cuya función es sintetizar ADN de doble cadena utilizando como templado o como base una molécula de ARN monocatenario, es decir, catalizar la retrotranscripción o transcripción inversa (Figura 2) (Ramírez-Pacheco et al., 2013).

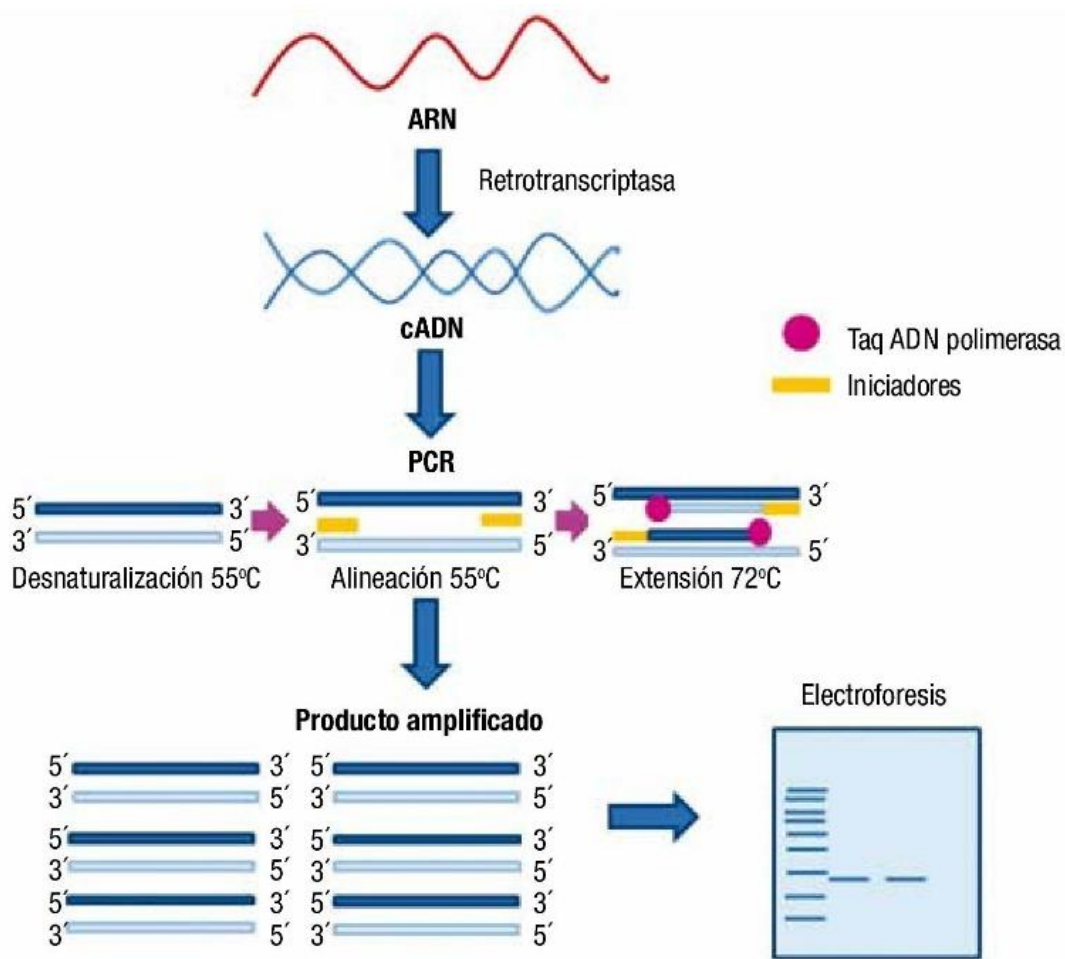


Figura 2. A partir de los productos de ADNc se realiza la PCR de manera cuantitativa (qPCR) (Ramírez-Pacheco et al., 2013).

Nomenclatura de miRNAs

Los microRNA en miRBase (base de datos que contiene las secuencias de microRNA, tanto de microRNAs maduros como de pre-microRNAs) suelen tener nombres como hsa-mir-122 donde las primeras tres letras indican la especie. Por ejemplo, hsa *homo sapiens* humano, mmu *mus musculus* ratón, rno *ratus norvegicus* rata, etc. Los últimos números es un identificador único para distinguirlos de otros micro-RNAs. El prefijo mir (en minúscula) hace referencia al gen de microRNA o al precursor (pri-miARN o pre-miRNA) por ejemplo: hsa-mir-122; en mayúsculas se refiere a la secuencia madura funcional ejemplo: hsa-miR122. Si los datos experimentales no permiten determinar que microRNA es el predominante, se asignan nombres como miR-142-5p (del brazo 5' o extremo 5') o miR-142-3p (del brazo 3' o extremo 3') (Ambros et al., 2003).

El miR-122, es un locus único en humanos, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21.31) (MIR122 MicroRNA 122 [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI, 2025). Se expresa casi exclusivamente en hepatocitos, si bien en bajos niveles en ciertos tumores fuera del hígado (Robles-Remacho et al., 2024). Regula el metabolismo de ácidos grasos, colesterol y hierro, interviene en gluconeogénesis y rutas circadianas (MIR122 MicroRNA 122 [Homo Sapiens (Human)] - Gene - NCBI, 2025). Para este miRNA, se tienen 2 tipos (MiRBase Entry: Hsa-Mir-122, 2025):

1. hsa-miR-122-5p maduro (secuencia de 22 nucleótidos)

5' - UGGAGUGUGACAAUGGUGUUUG – 3'

2. hsa-miR-122-3p (passenger o "star")

5' - AACGCCAUUAUCACACUAAAUA – 3'

Menos abundante, también es detectable, ya que, la secuencia se deriva del brazo 3' del precursor, se reporta como complemento de la región 3'.

Targets miR-122

Los targets o blancos son fundamentales en DM2 y obesidad, debido a que explican los mecanismos moleculares por el cual el miR-122 contribuye a la alteración metabólica. En obesidad y DM2, el miR-122 está aumentado en plasma y en hígado (especialmente en NAFLD, obesidad e IR), por ende, cuando miR-122 aumenta, en consecuencia, inhibe sus blancos y cuando miR-122 disminuye, sus blancos se sobreexpresan (Tabla 1).

Tabla 1. Principales blancos (targets) asociados a la DM2 y obesidad.

Gen	Función principal	Relevancia fisiológica	miR-122 en obesidad / DM2	Efecto del miR-122	Referencia
<i>SIRT1</i>	Desacetilasa; activa la vía LKB1/AMPK por lo que tiene una regulación del metabolismo lipídico	Protege contra NAFLD, mejora sensibilidad a insulina, controla lipogénesis	Aumenta miR-122	Aumenta lipogénesis Reduce LKB1/AMPK Disminuye oxidación de ácidos grasos	(Long et al., 2019 ; Wang et al., 2019) (Castaño et al., 2022)
<i>LKB1 / AMPK</i>	Sensores energéticos celulares; inhiben lipogénesis y activan catabolismo energético; inhiben lipogénesis, promueven catabolismo energético	AMPK activo mejora resistencia insulínica, reduce la esteatosis hepática	Aumenta miR-122	Indirectamente Inhibe miR-122 (vía SIRT1)	(Long et al., 2019)
<i>VDR</i>	Receptor de vitamina D, regula adipogénesis e inflamación	La supresión promueve la adipogénesis y la inflamación	Aumenta miR-122	Inhibido por miR-122 Promueve inflamación y adipogénesis	(Huang et al., 2022)
<i>SREBF1</i>	Factor de transcripción lipogénico, regula genes de síntesis de ácidos grasos	Promueve triglicéridos, obesidad y Esteatosis Hepática Metabólica	Aumenta miR-122	Inhibido directamente por miR-122; reduce SREBF1; favorece lipogénesis indirecta compensatoria	(Huang et al., 2022)

Biogénesis de miR-122

En el miR-122, su ruta es canónica de los microRNA, ya que, se caracteriza por su expresión que predomina en el hígado. Primeramente, el gen miR-122, localizado en el cromosoma 18q21.31, es transcrito en un pri-miARN (ARN primario) por la ARN polimerasa. El pri-miR-122 es reconocido en el núcleo por el complejo microprocesador formado por la enzima Drosha y su cofactor DGCR8, que lo procesan dando lugar a un pre-miARN de ~70 nucleótidos. Posteriormente, el pre-miR-122 es exportado al citoplasma a través del transportador Exportina-5, en un proceso dependiente de Ran-GTP, después en el citoplasma, el pre-miR-122 es reconocido por la enzima Dicer, que lo recorta para formar un dúplex miARN/miARN* de ~22 nucleótido y finalmente, una de las hebras del dúplex (la hebra guía, usualmente miR-122-5p) es incorporada al complejo efector RISC (ARN-Induced Silencing Complex). Desde allí, puede guiar el complejo hacia ARNm diana, donde actúa reprimiendo la traducción o facilitando la degradación del ARNm, modulando así la expresión génica postranscripcional (Figura 3) (Jopling, 2012).

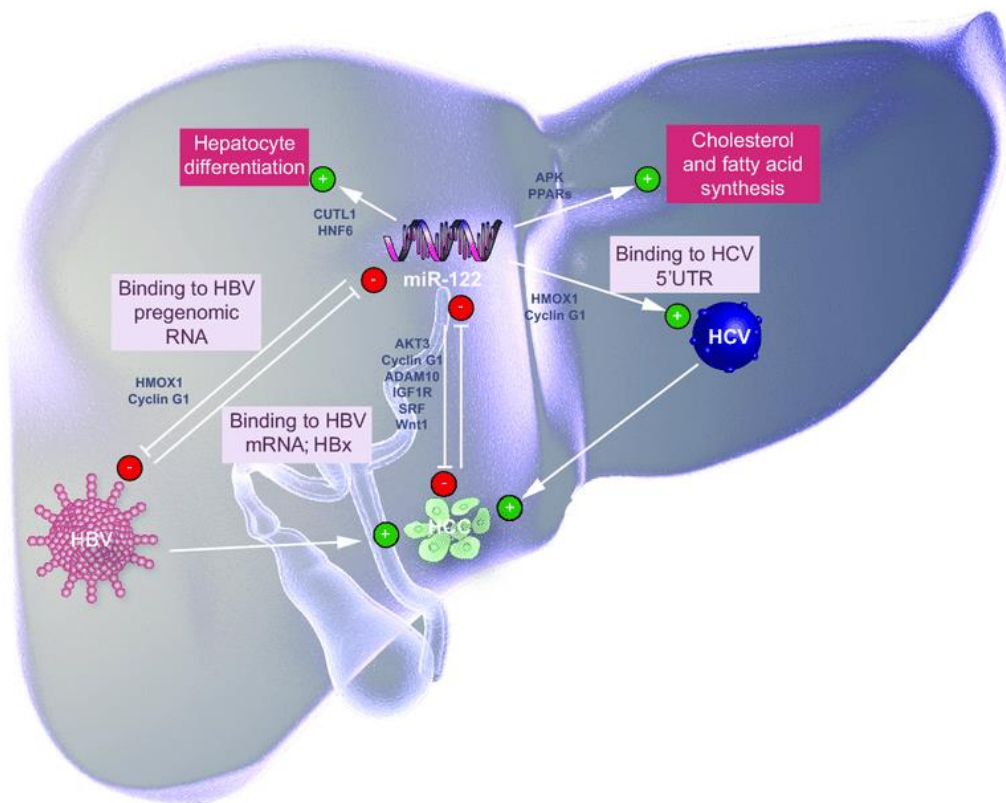


Figura 3. Representación esquemática de la biogénesis del miR-122 (Mahesh & Biswas, 2019).

ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS

AIP (Atherogenic Index of Plasma)

El índice aterogénico del plasma (AIP) es un índice lipídico compuesto representado por un valor transformado logarítmicamente de la relación entre triglicéridos (TG) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) (Zhao et al., 2025). Este índice sirve como indicador del deterioro del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas y de la inflamación in vivo. En particular, el AIP muestra una mayor sensibilidad al grado de aterosclerosis (AS) en comparación con los índices lipídicos individuales. Un AIP alto indica un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Li & Zeng, 2024).

Fórmula:

$$AIP = \log_{10} \left(\frac{TG}{HDL-C} \right)$$

Donde:

TG = Triglicéridos (mg/dL)

HDL-C = Colesterol HDL (mg/dL)

Interpretación: <0.11=bajo riesgo 0.11–0.21=riesgo intermedio 0.21=alto riesgo.

VAI (Visceral Adiposity Index)

El índice de adiposidad visceral (VAI) se estima con el uso de parámetros antropométricos simples como el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (CC), triglicéridos bioquímicos (TG) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), es un marcador indirecto del tejido adiposo visceral y su disfunción, ya que estudios recientes han indicado que el índice de obesidad visceral también se correlacionó con la IR y riesgo cardio metabólico (Jiang et al., 2022).

Fórmula (para mujeres):

$$VAI = \left(\frac{WC}{36.58 + (1.89 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL-C} \right)$$

Fórmula (para hombres):

$$VAI = \left(\frac{WC}{39.68 + (1.88 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{HDL-C} \right)$$

Donde:

WC = Circunferencia de cintura (cm)

TG y HDL-C = Triglicéridos y Colesterol HDL (mg/dL)

BMI = Índice de masa corporal (kg/m²)

LAP (Lipid Accumulation Product)

El producto de acumulación lipídica (LAP) es un marcador actual de obesidad visceral y se basa en la combinación de dos variables: la circunferencia de la cintura (CC) y la concentración de triglicéridos en ayunas (TG). El uso simultáneo de mediciones bioquímicas y antropométricas para calcular el LAP permite describir los cambios anatómicos y bioquímicos relacionados con la sobreacumulación lipídica en humanos. El LAP se utiliza ampliamente como marcador de trastornos metabólicos y predictor de enfermedades cardiovasculares (Kaneva & Bojko, 2021).

Fórmulas:

Hombres:

$$LAP = (WC - 65) \times TG$$

Mujeres:

$$LAP = (WC - 58) \times TG$$

Donde:

WC = Circunferencia de cintura (cm)

TG = Triglicéridos (mmol/L) (si están en mg/dL: dividir entre 88.57)

TYG (Triglyceride-Glucose Index)

El índice de triglicéridos-glucosa (TyG) es uno de los parámetros que se han utilizado para evaluar la resistencia a la insulina. La asociación del aumento de los niveles de triglicéridos y glucosa en la resistencia a la insulina es la base para el uso de ambos (indicado en el índice TyG) para evaluar diversas anomalías relacionadas con los trastornos de sensibilidad a la insulina (Kurniawan, 2024).

Fórmula:

$$\text{TyG} = \ln \left(\frac{\text{TG (mg/dL)} \times \text{Glucosa (mg/dL)}}{2} \right)$$

Interpretación: Cuanto mayor es el TyG, mayor es la resistencia a la insulina.

BRI (Body Roundness Index)

Para representar mejor la distribución de la grasa, una medida antropométrica más reciente, el índice de redondez corporal (BRI), reportándose por primera vez por Thomas y su equipo en el año 2013, quienes desarrollaron modelos elípticos basados en la forma del cuerpo humano para calcular la redondez corporal y utilizaron la excentricidad para estimar los porcentajes de grasa visceral y grasa corporal total. Además del peso y la altura, el BRI también considera la circunferencia de la cintura y, por lo tanto, puede reflejar de manera más completa la distribución de la grasa visceral. Se encontró que el BRI era superior a otros indicadores antropométricos para estimar el riesgo de varios puntos finales clínicos, incluyendo enfermedad cardio metabólica, enfermedad renal y cáncer. Además, estudios longitudinales han demostrado que un BRI alto estaba asociado con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas y mortalidad específica por enfermedad cardiovascular (Zhang et al., 2024).

Fórmula:

$$\text{BRI} = 364.2 - 365.5 \times \sqrt{1 - \left(\frac{\text{WC}/(2\pi)}{0.5 \times \text{height}} \right)^2}$$

Donde:

WC = Circunferencia de cintura (m)

Height = Estatura (m)

ABSI (A Body Shape Index)

Índice de forma corporal (ABSI) es un índice de obesidad abdominal desarrollado con base en estadísticas epidemiológicas y diseñado para correlacionarse mínimamente con el índice de masa corporal (IMC), este índice está diseñado para estar mínimamente asociado con el IMC y se calcula dividiendo la CC por una regresión alométrica del peso y la altura, es útil para predecir mortalidad por todas las causas (Nagayama et al., 2022).

Fórmula:

$$ABSI = \frac{WC}{BMI^{2/3} \times height^{1/2}}$$

Donde:

WC = Circunferencia de cintura (m)

BMI = Índice de masa corporal (kg/m²)

Height = Estatura (m)

CMI (Cardiometabolic Index)

El índice cardiometabólico (IMC), desarrollado por Wakabayashi en 2015, es una medida relacionada con el metabolismo diseñada para identificar la diabetes mellitus. Comprende tres componentes clave: la relación cintura-estatura (ICT), los niveles de triglicéridos (TG) y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). El ICT mide principalmente el grado de obesidad, mientras que la relación TG/C-HDL evalúa los niveles de lípidos en sangre. Este índice proporciona una evaluación integral de la salud metabólica, lo que facilita la discriminación de la diabetes y las afecciones relacionadas (Zhu et al., 2025).

Fórmula:

$$CMI = \left(\frac{TG}{HDL-C} \right) \times WHtR$$

Donde:

TG / HDL-C = mg/dL

WHtR = Razón cintura-estatura = WC (cm)/Estatura (cm)

Utilidad común de todos estos índices:

- Detección temprana del riesgo cardiometabólico.
- Evaluación de la disfunción adiposa y resistencia a la insulina.
- Herramientas económicas y accesibles para complementar o reemplazar métodos más invasivos o costosos (como la medición directa de grasa visceral con TAC o RMN).

MODELOS MATEMÁTICOS O ÍNDICES SUBROGADOS

Índice de Matsuda

El Índice Matsuda es un índice para medir la sensibilidad a la insulina, diseñado para ser comparable a las mediciones de la tasa de desaparición de la glucosa plasmática (Rd) obtenidas con una prueba de pinza de insulina. Es una herramienta valiosa para evaluar la resistencia a la insulina y la sensibilidad de las células a la insulina. Un resultado alto indica resistencia, lo que aumenta el riesgo de diabetes, mientras que un resultado bajo sugiere mayor sensibilidad y menor riesgo (Petrelli et al., 2023). Este índice mide la sensibilidad a la insulina, cuán eficazmente las células del cuerpo responden a la insulina para absorber el azúcar de la sangre y resistencia a la insulina, donde es lo opuesto, y se refiere a la incapacidad de las células para responder adecuadamente a la insulina, lo que puede conducir a un exceso de azúcar en la sangre.

HOMA-IR

HOMA-IR es un acrónimo en inglés para Índice de Evaluación del Modelo de Homeostasis para la Resistencia a la Insulina. Es un análisis de sangre que utiliza los niveles de glucosa e insulina en ayunas para evaluar la resistencia a la insulina. Un valor alto puede indicar que el cuerpo no usa la insulina de manera eficiente, aumentando el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, prediabetes o DM2 (Arturo et al., 2025).

HOMA- β

Es un índice matemático que evalúa la función de las células beta del páncreas, las cuales producen insulina. Este índice se calcula utilizando las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas y es útil junto con el HOMA-IR (resistencia a la insulina) para obtener una evaluación más completa del metabolismo de la glucosa (Yoon et al., 2016). Evalúa la función de las células beta y mide la capacidad del páncreas para producir y secretar insulina en respuesta a la glucosa. Así mismo, establece la relación con la glucosa e insulina, la cual se basa en un modelo matemático que utiliza los niveles de glucosa en plasma en ayunas y la concentración de insulina en ayunas para calcular este índice.

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO EN PACIENTES

En el estudio **“Identificación de miRNAs de vesículas circulantes asociados con la resistencia a la insulina, perfil inflamatorio, hígado graso no alcohólico y alteraciones en fondo de ojo en adultos con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión de la Ciudad de México”** (No. de dictamen 10/2023) (Anexo 1). Se llevó a cabo la recolección de datos y muestras de los participantes (adultos de la CDMX).

Brevemente, en este estudio se analizó la composición de las micro vesículas circulantes de cuatro grupos de participantes:

- 1) Adultos con obesidad, sin otra comorbilidad
- 2) Adultos con presencia de prediabetes y DM2
- 3) Personas con hipertensión arterial
- 4) Personas sin enfermedad como controles

De estos grupos, se aislaron las micro vesículas del plasma y se analizaron los miRNAs que contienen mediante el uso de microarreglos en la plataforma Affymetrix (método de análisis masivo).

Adicionalmente, se clasificaron los fenotipos que incluyen factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedades relacionadas con la obesidad y las comorbilidades estudiadas como fondo de ojo, hipertensión y DM2, algunos metabolitos circulantes, además de un perfil inflamatorio, medición de resistencia a la insulina y diagnóstico de hígado graso no alcohólico (Romero-Ibarguengoitia et al., 2017). Además, en los índices antes mencionados se tomaron fenotipos comunes para realizar la correlación matemática con los índices antropométricos para determinar su significancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material Biológico

Este trabajo de investigación es de diseño transversal y analítico. Se utilizaron 27 muestras que si contaban con todos los parámetros analizados para correlación que se obtuvieron los datos disponibles en la base de datos del estudio, los cuales se clasificaron en 6 grupos para los análisis posteriores (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los participantes según condición metabólica.

Grupo	Condición	Número de muestras (N)
1	Controles Sanos	7
2	Prediabetes	5
3	Sobrepeso	6
4	Obesidad Tipo 1	6
5	Obesidad Tipo 2	4
6	Obesidad Tipo 3	4

Materiales y reactivos

Se utilizaron protocolos recomendados por los fabricantes inicialmente, para la extracción de RNA, como el Trizol™ LS Reagent modificado; la retrotranscripción inversa (RT-PCR) con el protocolo del TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems/Thermo Fisher); y la PCR cuantitativa (qPCR) con el protocolo del TaqMan® Universal PCR Master Mix.

Las sondas utilizadas que se emplearon para la qPCR y RT-PCR, fueron sondas específicas TaqMan™ MicroRNA Assays (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific) para la detección de hsa-miR-122 (Tabla 3).

Se realizaron modificaciones a dichos protocolos ya que no se obtuvieron resultados satisfactorios por la naturaleza de las muestras, por lo que fue necesario ajustar las condiciones de trabajo divididas en cuatro etapas principales, sin embargo, cada una involucra pasos más específicos (Figura 4).

Tabla 3. Sondas (Assays) de microRNAs empleadas en la PCR Cuantitativa.

miRNAs	RT	TM	LOTE
hsa-miR-122	002245	002245	P211214-005 G03
hsa-miR-24	00402	00402	P191206-003 D07
hsa-miR-16	000391	000391	P230911-008 F03

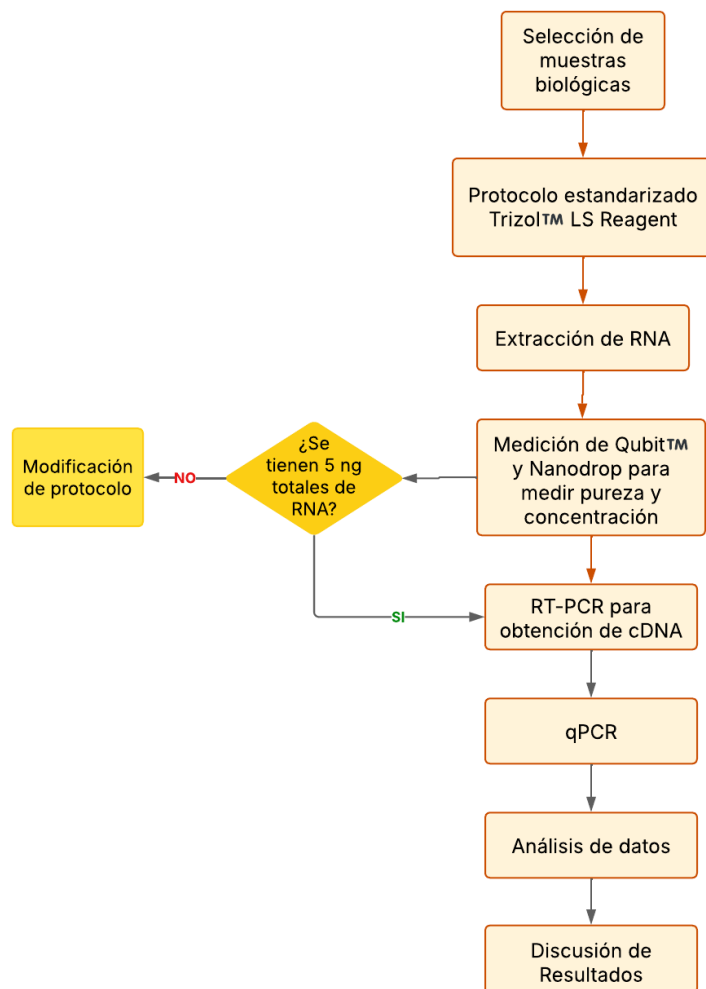


Figura 4. Diagrama de flujo general de la metodología empleada.

METODOLOGÍA

Análisis de las bases de datos

El presente estudio se realizó con una cohorte transversal de N=27 participantes (15 mujeres y 12 hombres) con diferentes condiciones metabólicas, seleccionados de una base de datos de pacientes con diferentes condiciones metabólicas entre ellas DM2 y prediabetes. La población fue clasificada primeramente en cinco grupos fenotípicos utilizando el Índice de Masa Corporal (IMC): Normopeso, Sobrepeso, Obesidad Tipo 1, Obesidad Tipo 2 y Obesidad Tipo 3, una vez establecidos los parámetros, se emplearon técnicas de biología molecular (Extracción de RNA, RT-PCR y RT-qPCR) para su posterior análisis estadístico. Es importante recordar que, de acuerdo con el estudio previo, se consideraron los siguientes criterios para el estudio:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos con DM2 o índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$
- Diagnóstico confirmado mediante prueba bioquímica de glucosa en ayuno.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de Exclusión:

- Diagnóstico de DM1.
- Tratamiento reciente con antiinflamatorios, inmunosupresores o suplementos.
- Embarazo o lactancia, presencia de enfermedades autoinmunes, cáncer o infecciones crónicas, tabaquismo o alcoholismo.

En este caso, las variables del presente estudio consideraron para establecer las posibles correlaciones datos como (Figura 5 y 6):

- Variable Dependiente Primaria: Nivel de expresión de miR-122 en plasma.
- Hallazgos Clínicos: Fondo de ojo (FO) (0 anormal, 1 normal) y Esteatosis Hepática Metabólica (0 ausente, 1 presente).
- Variables Independientes: Edad (19 a 46 años), género (Hombre, Mujer), años de evolución de la diabetes, circunferencia de cintura (67.5 a 130 cm), IMC (19.4 a 57.8 kg/m^2), antecedentes familiares y de hábitos, hipertensión arterial, y nivel de glucosa en sangre.
- Variables Bioquímicas e Índices:
 - Lípidos y Glucosa: Colesterol (108 a 365 mg/dL)
 - Triglicéridos 52 a 333 mg/dL)

- HDL (24 a 147 mg/dL)
- LDL (31 a 147 mg/dL)
- Glucosa en ayuno (81 a 97 mg/dL)
- Insulina (7.6 a 121.2 UI/mL)
- Función Hepática (Transaminasas): Alanina aminotransferasa (ALT) (11 a 37 U/L) y Aspartato aminotransferasa (AST) 14 A 38 U/L).
- Marcadores Inflamatorios:
 - Proteína C Reactiva (CRP) (1.69 a 13.1 mg/L)
 - Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) (0.84 a 6.78 pg/mL)
 - Interleucina 6 (IL-6) (0.96 a 3.17 pg/mL)
 - Interleucina 8 (IL-8) (0.57 a 2.66 pg/mL).
- Índices Metabólicos:
 - Índice de Matsuda (1.45 a 9.13)
 - HOMA-IR (1.77 a 10.02)
 - HOMA- β (86.13 a 634.42).
- Índices Antropométricos
 - VAI (-259.13 a 17.71)
 - LAP (-177.26 a 53.16)
 - BRI (1.97 a 11.29)
 - CMI (0.01 a 1.65)
 - TyG (7.08 a 9.26)
 - AIP (-0.23 a 1.02)
 - ABSI (0.02 a 0.08)

PARTICIPANTE	GÉNERO	miR-122	EDAD	IMC	OBS por IMC	Condición	INS 0	GLU 0	G / I	MATSUDA	HOMA IR	HOMA β
100	H	1	24	23.6	Normopeso	Prediabetes	121.2	100	0.83	8.69	1.82	71.99
30	M	1	28	19.4	Normopeso	Normal	17.2	92	5.36	2.58	3.90	213.94
80	M	2	24	22.3	Normopeso	Normal	8.8	82	9.37	6.36	1.77	166.53
177	H	1	23	23.8	Normopeso	Normal	10.1	92	9.13	5.13	2.29	125.43
178	H	1	30	21.3	Normopeso	Normal	9.3	91	9.76	7.88	2.09	120.28
183	H	8	43	21.0	Normopeso	Normal	12.7	90	7.08	4.26	2.82	169.99
188	M	1	32	23.1	Normopeso	Normal	11.1	86	7.72	7.29	2.36	174.95
2	H	4	37	44.08	Obesidad 3	Normal	8.70	92	10.57	3.99	1.97	108.35
123	H	37	41	57.8	Obesidad 3	Prediabetes		97				
15	H	5	22	43.1	Obesidad 3	Normal	12.5	96	7.66	2.36	2.97	137.07
50	M	79	45	41.7	Obesidad 3	Prediabetes	20.9	90	4.30	1.83	4.65	279.92
189	M	0	45	39.0	Obesidad 2	Normal	117.2	92	0.78	2.35	3.96	217.30
39	M	0	45	36.76	Obesidad 2	Normal	10.26	85	8.28	2.76	2.15	168.61
127	M	0	18	37.72	Obesidad 2	Normal	11.55	87		2.57	2.48	173.85
190	M	0	44	37.8	Obesidad 2	Normal	16.0	92	5.77	2.20	3.62	198.64
108	M	1	43	25.92	Sobrepeso	Normal	45.66	89		1.45	10.02	634.42
96	M	1	26	28.89	Sobrepeso	Normal	12.69	99		4.50	3.10	127.29
97	M	1	26	27.55	Sobrepeso	Normal	11.86	85	7.17	3.32	2.49	194.83
85	H	0	28	26.6	Sobrepeso	Normal	11.2	89	7.94	7.35	2.46	155.67
135	M	0	23	26.8	Sobrepeso	Prediabetes		82				
199	H	4	40	26.0	Sobrepeso	Normal		78				
103	M	1	19	30.1	Obesidad 1	Normal	10.5	81	7.69	5.45	2.10	211.57
179	H	0	27	35.0	Obesidad 1	Normal	12.8	86	6.73	4.67	2.71	200.62
184	H	0	46	33.2	Obesidad 1	Normal	17.2	91	5.28	1.42	3.87	222.26
149	M	1	42	30.1	Obesidad 1	Normal	7.6	95	12.45	6.09	1.79	86.13
191	M	2	36	32.4	Obesidad 1	Prediabetes		94				
197	H	0	30	33.2	Obesidad 1	Normal	12.2	93	7.62	3.96	2.80	146.90

Figura 5. Características clínicas y bioquímicas basales de los participantes incluidos en el estudio.

PARTICIPANTE	CT	TGL	ALT	AST	PCR	IL-6	IL-8	TNF- α	HDL	LDL	ESTEATOSIS	CINTURA	FO	AIP	LAP	VAI	TyG	BRI	ABSI	CMI
100	159	122	38	31	3.17	1.69	1.17	1.67	37	97	1	75	0	0.52	-86.85	0.09	8.72	2.00	0.05	0.02
30	180	151	14	24	5.03	1.69	1.04	6.78	58	102	0	67.5	1	0.42	14.84	1.94	8.85	1.97	0.07	0.48
80	153	113	29	24	4.53	0.24	0.77	0.84	46	89	0	73.6	1	0.39	0.39	1.88	8.44	2.64	0.07	0.49
177	198	141	14	16	2.26	1.69	1.28	2.02	39	138	0	81.7	1	0.56	-100.38	0.10	8.78	2.76	0.05	0.02
178	122	79	15	23	5.23	1.69	1.28	1.67	35	68	0	74.9	1	0.35	-56.24	0.06	8.19	2.40	0.05	0.01
183	138	104	19	19	2.06	1.69	0.60	1.67	48	72	0	80	1	0.34	-74.04	0.06	8.45	2.68	0.05	0.01
188	151	92	29	21	1.41	1.69	1.96	1.32	38	105	0	74.5	1	0.38	17.15	1.84	8.28	2.69	0.07	0.49
2	166	98	55	30	6.25	1.69	1.47	1.67	33	121	1	121	0	0.47	-69.77	0.03	8.41	7.66	0.07	0.01
123	231	144	29	23	13.1				36	176	1	130	0	0.60	-102.51	0.11	8.85	11.29	0.08	0.02
15	171	130	24	18	10.7	0.96	0.57	1.67	53	98	1	126.5	0	0.39	-92.55	0.07	8.74	8.98	0.08	0.01
50	185	84	37	29	3.26	0.36	1.61	1.32	41	124	1	114	0	0.31	53.16	1.66	8.24	8.47	0.08	0.65
189	154	324	29	31	6.32	0.97	1.28	1.67	31	91	1	103.4	0	1.02	166.22	8.03	9.61	7.15	0.07	3.07
39	230	252	28	25	3.5	1.69	2.12	1.67	52	132	1	101.2	0	0.69	123.02	3.79	9.28	9.26	0.08	1.59
127	153	131	12	19	11.3				51	86	0	106.1	0	0.41	71.20	2.07	8.65	5.99	0.07	0.70
190	196	108	24	31	8.39	1.69	0.68	1.67	49	140	1	109	0	0.34	62.24	1.82	8.51	7.85	0.08	0.67
108	209	138	19	22	3.48	0.32	2.15	0.36	65	126	0	77	0	0.33	29.63	1.57	8.72	3.82	0.07	0.49
96	143	152	11	25	3.03				26	89	1	84.1	0	0.77	44.83	4.42	8.93	4.57	0.07	1.43
97	309	245	14	27	2.36				49	210	0	79	1	0.70	58.14	3.65	9.25	3.67	0.07	1.13
85	186	101	51	27	2.17				45	118	0	95	1	0.35	-71.90	0.06	8.41	4.20	0.06	0.01
135	167	52	23	22	2.64				57	104	1	69.5	1	-0.04	6.76	0.60	7.66	2.17	0.06	0.17
199	179	249	35	30	1.22				30	106	0	98.5	1	0.92	-177.26	0.23	9.18	4.90	0.06	0.04
103	167	98	21	24	1.8	0.7869	0.391	0.3647	48	109	0	74.5	1	0.31	18.27	1.34	8.29	2.79	0.06	0.42
179	164	161	32	24	3.46	1.69	1.28	1.67	36	111	1	112	1	0.65	-114.62	0.13	8.84	6.02	0.07	0.07
184	233	364	64	37	5.08	1.69	0.681	0.7811	32	147	1	107	0	1.06	-259.13	0.32	9.71	7.08	0.06	0.06
149	196	169	34	43	2.28				40	133	1	95	0	0.63	70.66	3.52	8.99	4.33	0.07	1.01
191	232	248	36	20	4.57				38	176	0	91.8	1	0.81	94.72	5.02	9.36	4.93	0.07	1.65
197	154	175	37	28	2	1.69	0.804	1.67	33	101	1	103.5	0	0.72	-124.58	0.15	9.00	4.48	0.06	0.02

Figura 6. Características clínicas y bioquímicas basales de los participantes incluidos en el estudio.

Análisis de muestras biológicas: Análisis molecular

Extracción de RNA

La extracción de RNA total se realizó a partir de plasma congelado de los participantes que se recolectó cuando se realizó el primer estudio utilizando el protocolo modificado con Trizol™ LS Reagent.

En dicho estudio, se llevaron a cabo algunos procesos en las muestras lo cual se tomó en cuenta para la estandarización de la técnica de extracción para el presente estudio. Para este fin, se utilizaron muestras de plasma humano destinadas exclusivamente a la estandarización, ajenas a las muestras biológicas del proyecto como pruebas piloto.

Los protocolos probados fueron siguiendo las indicaciones del fabricante de:

1. El kit comercial RNeasy® Mini Kit (250) (Cat. No. 74106; QIAGEN).
2. El protocolo de extracción de RNA basado en Trizol™ LS Reagent (Números de Catálogo 15596026 y 15596018).

En este caso, se utilizó como volumen de prueba para optimizar el protocolo con Trizol de 250µl, 500µl y 1000µl de plasma para obtener RNA total de buena calidad. Cabe mencionar que para este proceso de estandarización fueron necesarias varias pruebas y modificaciones.

El protocolo final estandarizado fue realizado de la siguiente manera, manteniendo las muestras en hielo la mayor parte del proceso:

Etapas 1. Lisis de muestras y separación de fases

1. Agregar 0.75mL de Trizol™ LS Reagent por cada 0.25mL de muestra (Figura 7).
2. Homogeneizar por vortex (Figura 7).



Figura 7. Reacción de Trizol™ LS Reagent con plasma humano y homogeneizado

3. Centrifugar por 5 minutos a 13,000 x g a 4°C.
4. Transferir el sobrenadante a un nuevo tubo.
5. Incubar por 5 minutos.
6. Agregar 0.2mL de cloroformo por cada 0.75mL de Trizol™ LS Reagent (Figura 8).

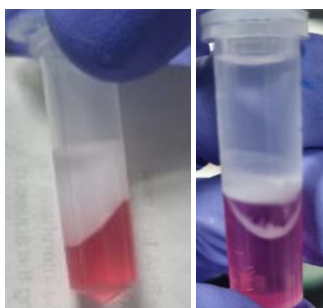


Figura 8. Separación de las fases (fase roja de fenol y cloroformo, interfase correspondiente a grasa y fase superior acuosa RNA).

7. Centrifugar la muestra por 15 minutos a 13,000 x g a 4°C.
8. Transferir la fase acuosa a un nuevo tubo.

Etapla 2. Extracción de RNA

Precipitación de RNA

1. Agregar 1 mL de isopropanol a la fase acuosa del tubo (Figura 9).
2. Incubar por 10 minutos.
3. Centrifugar por 30 minutos a 13,000 x g a 4°C
4. Eliminar el sobrenadante.
5. Lavados para purificación de RNA

Resuspender el pellet en 1mL de etanol 75% por cada tubo, homogeneizar en vortex, centrifugar por 5 minutos y eliminar el sobrenadante, repetir el procedimiento cuatro veces.

6. Secar el pellet por 15 minutos.
7. Solubilización del RNA
8. Resuspender el pellet en 15µL de agua libre de RNAsas.
9. Centrifugar durante 1 minuto a 13,000 x g a 4°C.



Figura 9. Precipitado de RNA (pellet gelatinoso transparente).

Retrotranscripción Inversa (RT-PCR)

Se utilizó el protocolo modificado del TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems / Thermo Fisher). El cual consiste en:

Preparación del RNA:

Para obtener 5 ng de RNA total requeridos para la reacción de RT-PCR (Tabla 4), se cuantificó la concentración y pureza del RNA en las muestras biológicas mediante NanoDrop (ND-1000 Spectrophotometer).

Tabla 4. Composición de la mezcla de reacción para la Retro transcripción Inversa (RT-PCR).

Componentes	Master Mix x1	Target 1 miR16	Target 2 miR122	Target 3 miR24
100Mm dNTPS	0.1 µl			
RT 50U/ul	0.5 µl			
100x RT Buffer	0.8 µl			
Inhibidor Rnasa 20U/µl	0.1 µl			
Agua libre de nucleasas	2.0 µl			
Primer RT	1.5 µl			
RNA (5 ng totales)	2.5 µl			
Total	7.5 µl			

Reacción de RT-PCR:

La Retrotranscripción Inversa (RT) se llevó a cabo en el termociclador GeneAmp® PCR System 9700 (Equipo No. 5) (Figura 10). Se implementó un protocolo modificado con un volumen final de reacción de 7.5µl, lo que representa la mitad del volumen 15µl especificado en el protocolo original del kit y una duración de una hora con cinco minutos (Tabla 5).

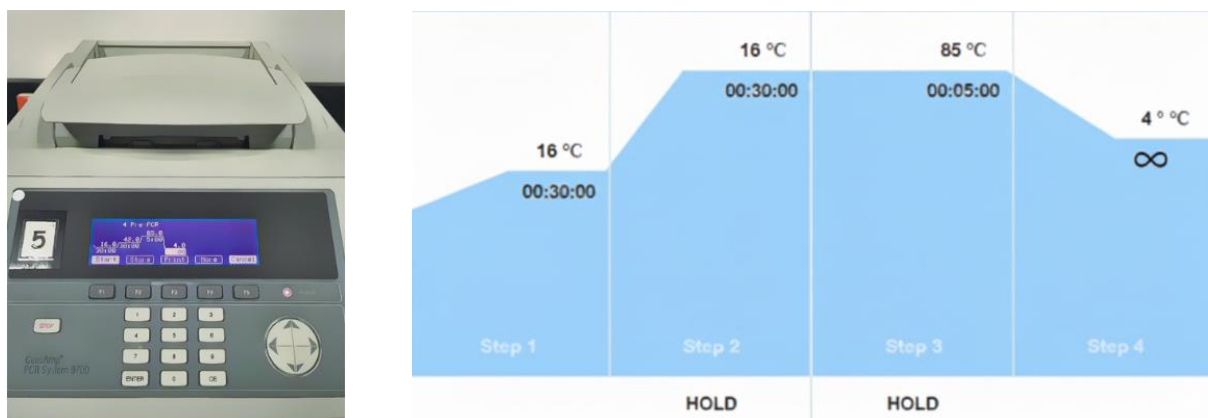


Figura 10. Termociclador GeneAmp® PCR System 9700 (Equipo No. 5) utilizado para la Retrotranscripción Inversa y su respectivo ciclado térmico.

Tabla 5. Condiciones de ciclado para la Retrotranscripción Inversa (RT).

Paso	Tiempo (min)	Temperatura (°C)
HOLD	30	16
HOLD	30	42
HOLD	5	85
HOLD	-	4

Condiciones y Muestras:

Las muestras medidas por NanoDrop, se realizaron los cálculos correspondientes para el ajuste de la concentración, como ejemplo, si se tienen 23 ng/μL, pero se requieren para el protocolo de RT-PCR empleado 5 ng/μL, se ajusta la concentración de la siguiente forma:

$$C_1V_1 = C_2V_2 \quad \frac{5 \text{ ng totales}}{\frac{\text{ng}}{\mu\text{L}} \text{ del Nanodrop}} = \frac{5}{23} = 0.217 \text{ de RNA}$$

Cada muestra se procesó individualmente y se almacenó a -20°C para su uso inmediato al día siguiente en la PCR cuantitativa. Se seleccionó el MicroRNA miR-122 para el análisis. Y como controles endógenos, se incluyó el miR-16 y se evaluó el potencial del miR-24 como posible endógeno de referencia.

PCR Cuantitativa (qPCR)

El análisis de expresión de microRNAs se realizó utilizando el protocolo modificado de TaqMan® Universal PCR Master Mix. La expresión del miR-122 se evaluó mediante qPCR con sondas de hidrólisis (TaqMan® Assays) (Tabla 3). Las reacciones se llevaron a cabo en el equipo Applied Biosystems™ QuantStudio™ 3 Real-Time PCR System (96-well, 0.2mL) (Figura 11), empleando el reactivo TaqMan® Universal PCR Máster Mix y las sondas específicas para los microRNAs de estudio y el control endógeno (miR-16).

Composición de la Reacción:

Cada reacción se preparó en un volumen final de 10μl. Se ocupó para la mezcla de reacción 1μl de cDNA, TaqMan™ Universal PCR Máster Mix, TaqMan Assay específico (miR-122 y miR-16), y agua libre de nucleasas (Tabla 6).

Tabla 6. Composición de la mezcla maestra (*Master Mix*) para la PCR Cuantitativa en Tiempo Real (RT-qPCR) por reacción individual

Componentes	Single reaction	Target 1	Target 2	Target 3
Nuclease-Free Water	3.5 μl			
TaqMan 2X Universal PCR Máster Mix	5.0 μl			
TaqMan miRNA (20x)	0.5 μl			
cDNA template	1.0 μl			
Total	10 μl			

Condiciones Térmicas:

El ciclado consistió en una activación inicial a 50°C por 2 minutos y desnaturalización a 95°C por 10 minutos, seguido de 45 ciclos de 95°C por 15 segundos y 60°C por 1 minuto (Figura 11).

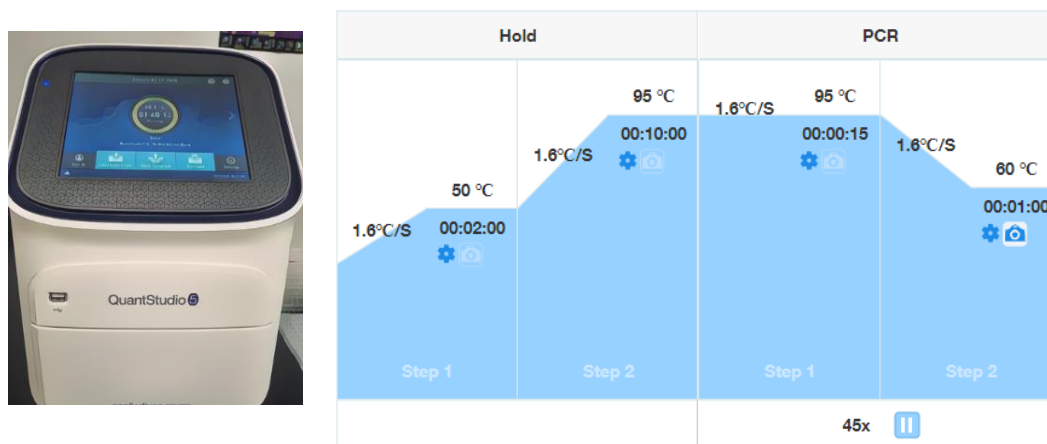


Figura 11. Equipo de PCR Cuantitativa en Tiempo Real: *Applied Biosystems*™ *QuantStudio*™ 3 Real-Time PCR System. Diagrama de ciclado térmico utilizado para qPCR.

Controles y Análisis:

Se incluyeron controles negativos (NTC) para descartar contaminaciones o amplificación inespecífica. Adicionalmente, se incluyó un control positivo utilizando la línea celular MDA-MB-231. El análisis y la cuantificación se realizaron utilizando el software Diomni™ Design and Analysis (RUO) versión 3.0.1 (Applied Biosystems).

Todas las muestras se analizaron por triplicado, utilizando una plantilla molde (Figura 12) para representarlo correctamente en el equipo.

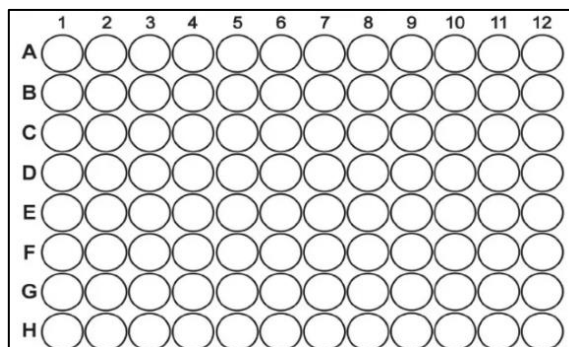


Figura 12. Plantilla (template) utilizada para la distribución de muestras y controles en la placa de 96 pozos (96-well plate).

Procedimiento de análisis de curvas qPCR

El análisis de la expresión relativa del microRNA-122 (miR-122) se realizó mediante los siguientes pasos, utilizando los valores de umbral de ciclo (Cq) obtenidos de las curvas qPCR (Figura 13) (Livak & Schmittgen, 2001):

1. **Promedio del Cq:** Primeramente, en Excel se realizó el promedio del triplicado de los valores Cq para cada microRNA analizado (miR-16 y miR-122).
2. **Cálculo del ΔC_t :** Luego se obtuvo el ΔC_t , correspondiente a la resta del Cq promedio de cada microRNA.
3. **Cálculo de $\Delta 2^{-C_t}$:** Posteriormente, se obtuvo el valor de $\Delta 2^{-C_t}$ el cual se utilizó para realizar el análisis estadístico de la expresión relativa.

Well	Omit	Sample	Target	Task	Dyes	Cq	Cq Conf
B1	☐	85	miR-16	Unknown	FAM-NFQ-MGB	42.21	0.484
B2	☐	85	miR-16	Unknown	FAM-NFQ-MGB	40.957	0.584
B3	☐	85	miR-16	Unknown	FAM-NFQ-MGB	42.145	0.479

Figura 13. Ejemplo de los valores del umbral del software Diomni™ Design and Analysis (RUO) versión 3.0.1 (Applied Biosystems).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis se realizaron utilizando el software GraphPad Prism (versión 10.6.1). La información utilizada se obtuvo de una base de datos derivada del proyecto de investigación mencionado previamente.

Se empleó la prueba de normalidad de las muestras (N=27). Con base en los resultados, la comparación entre grupos se realizó mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Las correlaciones entre fenotipos, variables clínicas y la expresión del miR-122 se evaluaron utilizando los coeficientes de correlación de Spearman y Pearson, según la distribución de los datos. La interpretación de los valores de p se detalla en la Tabla 7.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Tabla 7. Interpretación de los resultados obtenidos mediante las pruebas estadísticas empleadas.

Tipo de análisis	Resultado	Interpretación
Kruskal-Wallis	$p \leq 0.05$	Existe una diferencia estadísticamente significativa en la mediana entre los grupos.
Kruskal-Wallis	$p > 0.05$	No existe una diferencia estadísticamente significativa en la mediana entre los grupos.
Spearman	$p \leq 0.05$	Existe una correlación no paramétrica estadísticamente significativa.
Spearman	$p > 0.05$	No existe una correlación no paramétrica estadísticamente significativa.
Pearson	$p \leq 0.05$	Existe una correlación lineal estadísticamente significativa.
Pearson	$p > 0.05$	No existe una correlación lineal estadísticamente significativa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estandarización de la Extracción de RNA

En el proceso de estandarización se utilizaron muestras de plasma no pertenecientes al estudio para optimizar las técnicas moleculares.

Inicialmente, se evaluó el Kit comercial RNeasy® Mini Kit (QIAGEN). Sin embargo, este kit no arrojó los resultados esperados para la extracción de microRNAs (miRNAs) del plasma. Esta limitación se atribuye a que el *handbook* del kit establece su utilidad para moléculas de RNA mayores a 200 nucleótidos (>200 nt), lo cual no es adecuado para el ARN de bajo peso molecular (miRNAs), ya que estos tienden a eludirse o perderse durante el proceso.

Debido a la falla del kit comercial, se implementó un protocolo modificado de extracción de RNA basado en Trizol™ LS Reagent (Figura 14) y se procedió a su estandarización.

Para este fin, se evaluó el rendimiento del RNA utilizando tres tipos de muestra de plasma: plasma fresco, plasma congelado y plasma con ácido ascórbico.



Figura 14. Extracción de RNA de 250 μ L, 500 μ L y 1,000 μ L de plasma fresco, congelado y ácido ascórbico.

Resultados de la estandarización

Se observó que las muestras que contenían ácido ascórbico como antioxidante presentaban inhibición en la amplificación de la qPCR, utilizando como sonda miR-16-3p (color amarillo) y miR-16-5p (color naranja) (Figura 15). Este hallazgo es consistente con la literatura que reporta que altas concentraciones de vitamina C (ácido ascórbico) pueden inhibir o alterar las curvas de amplificación de la qPCR, especialmente en concentraciones elevadas (ej., 50–100 mg/mL), llevando a falsos negativos por lo que no es recomendable la utilización de RNA con ácido ascórbico (Sharafi et al., 2025).

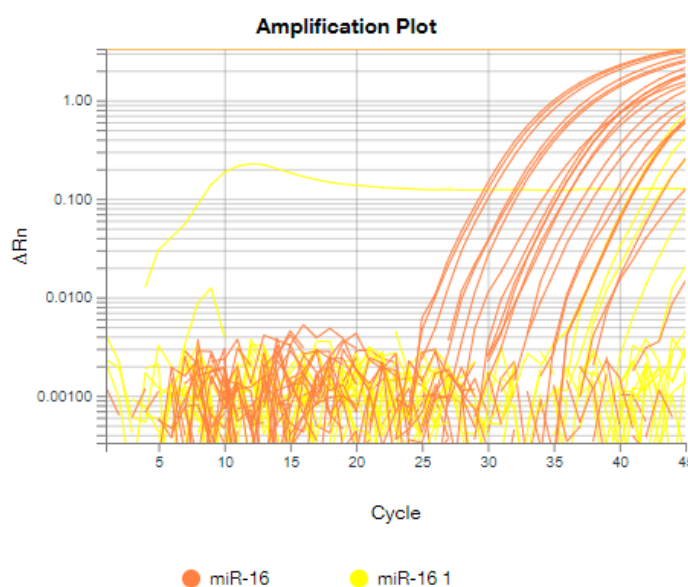


Figura 15. Curvas de Amplificación de RT-qPCR para el miR-16 (Control Endógeno) en las muestras de estandarización.

Debido a la inhibición observada, se seleccionó el plasma sin ácido ascórbico. Se evaluó el rendimiento del ARN en diferentes tipos de muestra (plasma fresco y plasma congelado), así como en diferentes volúmenes (250µL, 500µL, 1,000µL) para elegir la concentración adecuada, en este caso el mejor rendimiento de RNA fue en plasma congelado a un volumen de 500µL de muestra.

En el proceso de estandarización para la selección del control endógeno (miR-16-5p), se evaluaron dos sondas (Assays) para el control endógeno miR-16: miR-16-3p y miR-16-5p (Figura 16). La sonda miR-16-5p demostró ser la ideal como control endógeno, debido a que los miRNAs se originan a partir de un precursor en forma de horquilla (*hairpin*), denominado pre-miRNA, el cual posee dos extremos: 5' y 3' ya que una vez procesado el RNA por las enzimas Drosha y Dicer, se forma el dúplex miRNA/miRNA*, del cual la hebra denominada "guía" (*guide strand*) es típicamente cargada en el complejo RISC para ser funcional como miRNA maduro, mientras que la hebra "pasajera" (*passenger strand*) tiende a degradarse (Budak et al., 2015).

Por consiguiente, la detección preferente del miR-16-5p se debe a que esta hebra (-5p) suele ser la hebra "guía" preferida, estable y acumulada, mientras que la hebra -3p es a menudo degradada o existe en niveles muy bajos, lo que dificulta su cuantificación con técnicas de sensibilidad limitada (qPCR, secuenciación, microarrays) (Medley et al., 2020).

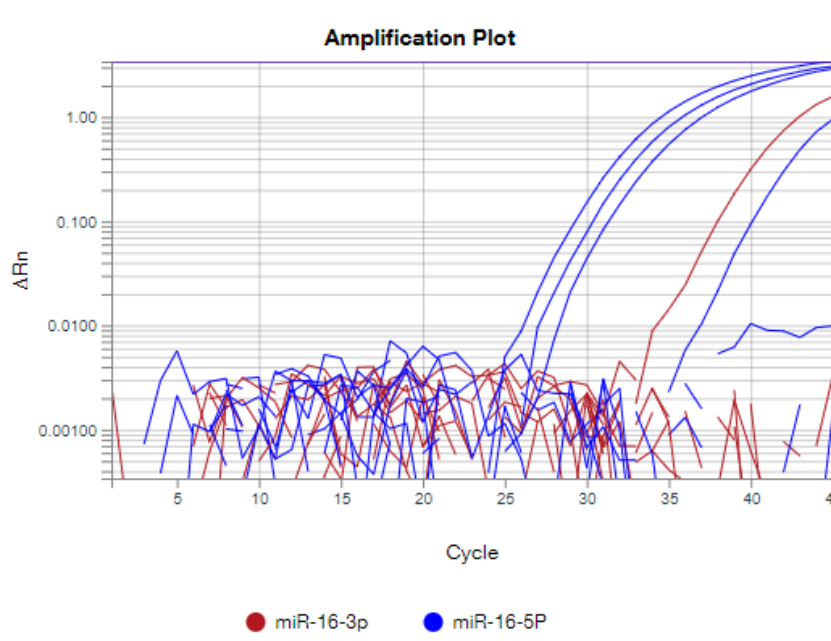


Figura 16. Evaluación de las sondas de control endógeno: Curvas de Amplificación del miR-16-5p (azul) versus miR-16-3p (roja) en plasma congelado 500µL.

El miR-16-5p fue seleccionado como el control endógeno para la estandarización y cuantificación, sin embargo, se ha reportado que el miR-24 también podría ser utilizado como endógeno de acuerdo con el estudio de Pagacz et al. (2020), que utiliza un enfoque *in silico* y de validación para identificar miRNAs circulantes estables. Dicho trabajo reporta que el miR-24 forma parte de un conjunto de referencia altamente estable, sugiriendo que las combinaciones de 2-3 miRNAs pueden servir como referencia fiable en plasma/suero por lo que se realizó su evaluación.

Para este análisis se emplearon muestras de plasma de DM2 donadas por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Estas muestras se utilizaron para un cribado inicial de amplificación de sondas (Assays) candidatas (miR-122, miR-16-5p, miR-1260 y miR-24) (Figura 17), sin embargo, el miR-24 fue descartado debido a que no mostró la estabilidad requerida como control endógeno en las muestras analizadas. Esta inestabilidad de acuerdo con otros estudios, incluyendo el de Wang et al. (2018), quienes utilizaron métodos como geNorm y BestKeeper, indican que el miR-24 no es un candidato estable. Adicionalmente, Want et al. (2023) menciona que el miR-24-3p no es un control endógeno universalmente adecuado.

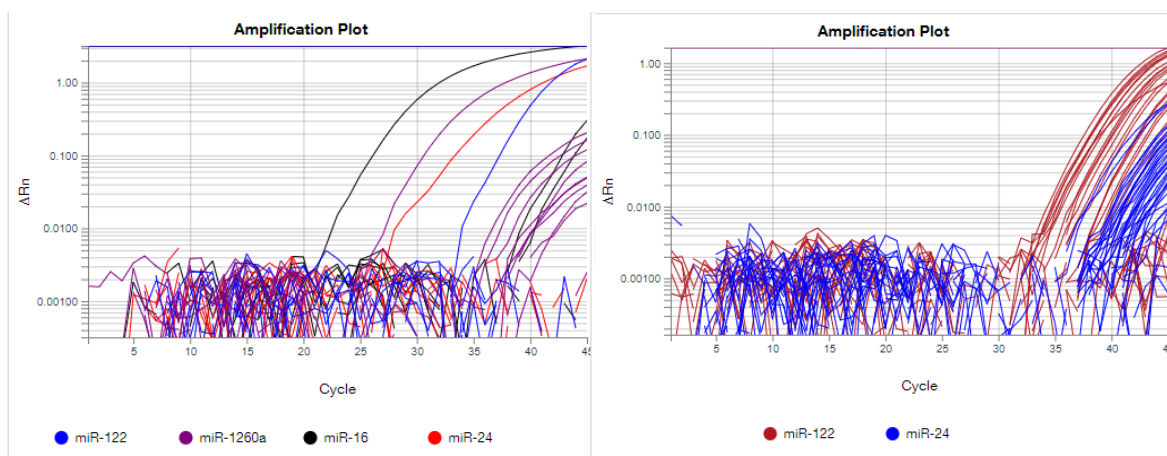


Figura 17. Curvas de Amplificación para miR-122, miR-1260a, miR-16 y miR-24 y curvas de amplificación del miR-122 y miR-24.

qPCR de las muestras del presente estudio

Las curvas de amplificación de las 27 muestras de los participantes se analizaron para el miR-122 (microRNA de estudio) y el miR-16-5p (control endógeno). Los resultados del análisis de amplificación (Figura 18) muestran cada una las muestras por triplicado, empleadas para cada miRNA de estudio.

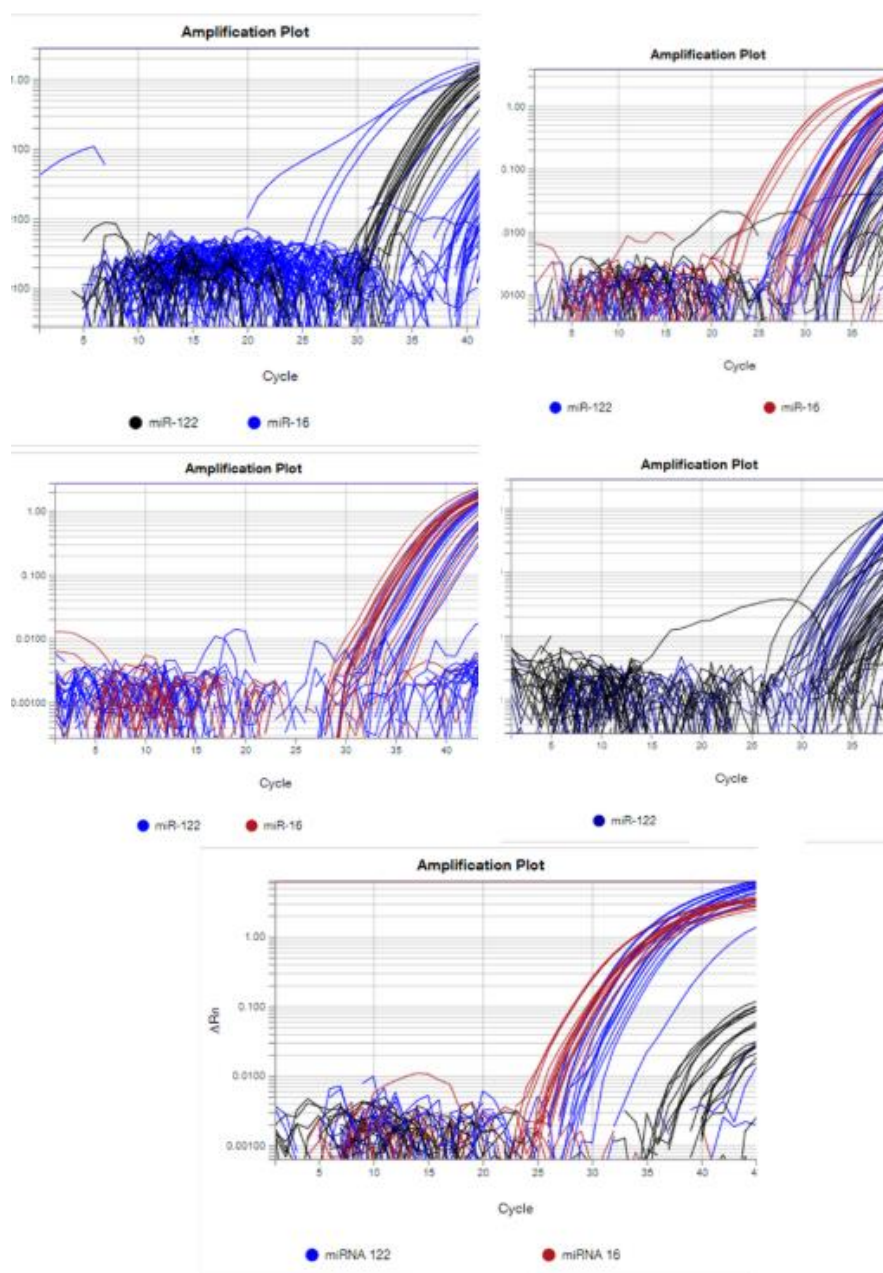


Figura 18. Curvas de Amplificación del miR-122 en las 27 muestras de plasma de los participantes.

Análisis estadísticos

Correlación del miR-122 y condición metabólica

Se analizó un total de 27 muestras de plasma, distribuidas según la Condición Metabólica de la siguiente manera: Normopeso (n=7), Sobrepeso (n=6), Obesidad Tipo 1 (n=6), Obesidad Tipo 2 (n=4) y Obesidad Tipo 3 (n=4).

La expresión basal del miR-122 en los grupos Normopeso, Sobrepeso, Obesidad Tipo 1 y Obesidad Tipo 2 es homogénea y baja cercana a 0-5 unidades (Figura 19). En estos cuatro grupos, la mediana de expresión se encuentra consistentemente, y los rangos son reducidos, lo cual indica baja variabilidad intragrupal.

Sin embargo, el grupo Obesidad Tipo 3 muestra un patrón de expresión significativamente diferente. La mediana de expresión de miR-122 es significativamente más alta (cercana a 40 unidades). La forma amplia y extendida del gráfico de violín en este grupo refleja una alta variabilidad de los datos (con valores que van de casi cero hasta 80 unidades), sugiriendo una tendencia a la sobreexpresión de miR-122 en Obesidad Tipo 3.

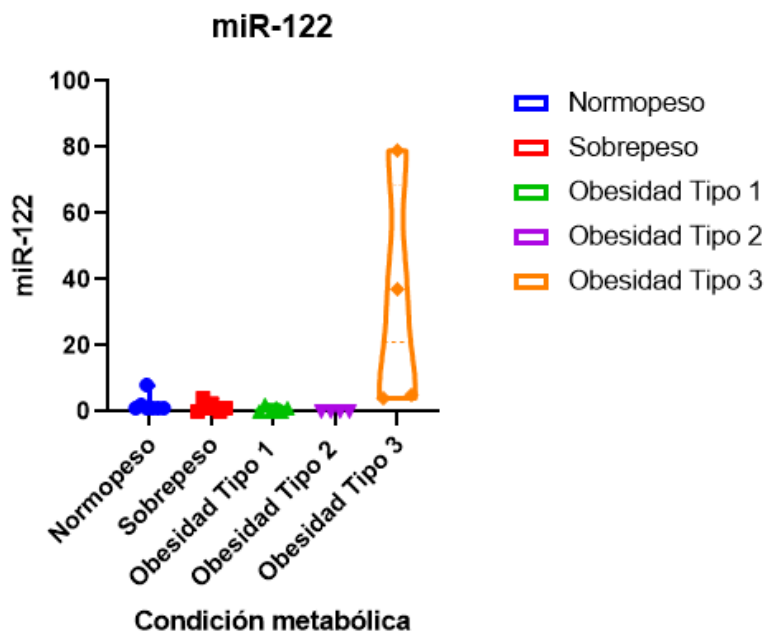


Figura 19. Expresión Relativa del miR-122 en Plasma por Condición Metabólica (*Violin Plot*).
Se comparan los grupos de Normopeso, Sobrepeso, Obesidad Tipo 1, Obesidad Tipo 2 y Obesidad Tipo 3. Los puntos individuales representan la expresión relativa de cada participante, y la línea punteada indica la mediana.

Resultados de la prueba de normalidad

Se realizó la prueba de normalidad como requisito previo para seleccionar el análisis estadístico de comparación (ANOVA paramétrica o Kruskal-Wallis no paramétrica).

Se encontró que la expresión del miR-122 no sigue una distribución normal en la mayoría de los grupos incluyendo Normopeso y Sobrepeso, evidenciado por un valor $p < 0.05$ en las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov (Figura 20). Debido a la falta de normalidad y a los tamaños de muestra reducidos en varios grupos, la prueba más apropiada para comparar las medianas de la expresión de miR-122 entre las cinco condiciones metabólicas es la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Normality and Lognormality Tests Tabular results		A	B	C	D	E
		Normopeso	Sobrepeso	Obesidad 1	Obesidad 2	Obesidad 3
1	Test for normal distribution					
2	D'Agostino & Pearson test					
3	K2	N too small	N too small	N too small	N too small	N too small
4	P value					
5	Passed normality test (alpha=0.05)?					
6	P value summary					
7						
8	Anderson-Darling test					
9	A2*	N too small	N too small	N too small	N too small	N too small
10	P value					
11	Passed normality test (alpha=0.05)?					
12	P value summary					
13						
14	Shapiro-Wilk test					
15	W	0.5326	0.7438	0.6827	0.7907	0.8634
16	P value	<0.0001	0.0173	0.0040	0.0865	0.2725
17	Passed normality test (alpha=0.05)?	No	No	No	Yes	Yes
18	P value summary	****	*	**	ns	ns
19						
20	Kolmogorov-Smirnov test					
21	KS distance	0.3836	0.3576	0.3193	N too small	N too small
22	P value	0.0025	0.0159	0.0557		
23	Passed normality test (alpha=0.05)?	No	No	Yes		
24	P value summary	**	*	ns		
25						
26	Number of values	7	6	6	4	4

Figura 20. Evaluación de la Normalidad de la Expresión del miR-122 en Plasma por Grupo de Condición Metabólica.

Resultado de la Prueba de Kruskal-Wallis

Se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, la cual arrojó un resultado estadísticamente significativo ($p=0.0028$) respecto a la mediana de la expresión del miR-122 en plasma entre, al menos, dos de los grupos de condición metabólica evaluados (Normopeso, Sobrepeso, Obesidad Tipo 1, Obesidad Tipo 2, Obesidad Tipo 3) (Figura 21). La observación gráfica previa (Figura 20) es confirmada por este hallazgo, sugiriendo que esta diferencia está elevada por la mediana elevada de la expresión del miR-122 en el grupo Obesidad Tipo 3.

Kruskal-Wallis test ANOVA results		
1	Table Analyzed	miR-122
2		
3	Kruskal-Wallis test	
4	P value	0.0028
5	Exact or approximate P value?	Approximate
6	P value summary	**
7	Do the medians vary signif. ($P < 0.05$)?	Yes
8	Number of groups	5
9	Kruskal-Wallis statistic	16.15
10		
11	Data summary	
12	Number of treatments (columns)	5
13	Number of values (total)	27

Figura 21. Resultados de la Prueba No Paramétrica de Kruskal-Wallis para la Expresión del miR-122 en Plasma.

Aplicación de la Prueba *Post Hoc* de Dunn

Dado que la prueba de Kruskal-Wallis resultó en una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0028$) en la mediana de la expresión del miR-122 entre los cinco grupos de condición metabólica, se procedió a realizar una prueba *post hoc*. El objetivo de esta prueba es identificar qué pares de grupos específicos difieren en la expresión de miR-122 y confirmar si la diferencia principal se encuentra en el grupo Obesidad Tipo 3 (Figura 22).

Se seleccionó la prueba *post hoc* de Dunn, la cual es apropiada para comparaciones por pares después de un análisis de Kruskal-Wallis.

Kruskal-Wallis test Multiple comparisons				
1	Number of families	1		
2	Number of comparisons per family	10		
3	Alpha	0.05		
4				
5	Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff.	Significant?	Summary
6	Normopeso vs. Sobrepeso	4.190	No	ns
7	Normopeso vs. Obesidad Tipo 1	6.107	No	ns
8	Normopeso vs. Obesidad Tipo 2	11.86	No	ns
9	Normopeso vs. Obesidad Tipo 3	-8.018	No	ns
10	Sobrepeso vs. Obesidad Tipo 1	1.917	No	ns
11	Sobrepeso vs. Obesidad Tipo 2	7.667	No	ns
12	Sobrepeso vs. Obesidad Tipo 3	-12.21	No	ns
13	Obesidad Tipo 1 vs. Obesidad Tipo 2	5.750	No	ns
14	Obesidad Tipo 1 vs. Obesidad Tipo 3	-14.13	Yes	*
15	Obesidad Tipo 2 vs. Obesidad Tipo 3	-19.88	Yes	**
16				
17	Test details	Mean rank 1	Mean rank 2	Mean rank diff.
18	Normopeso vs. Sobrepeso	16.86	12.67	4.190
19	Normopeso vs. Obesidad Tipo 1	16.86	10.75	6.107
20	Normopeso vs. Obesidad Tipo 2	16.86	5.000	11.86
21	Normopeso vs. Obesidad Tipo 3	16.86	24.88	-8.018
22	Sobrepeso vs. Obesidad Tipo 1	12.67	10.75	1.917
23	Sobrepeso vs. Obesidad Tipo 2	12.67	5.000	7.667
24	Sobrepeso vs. Obesidad Tipo 3	12.67	24.88	-12.21
25	Obesidad Tipo 1 vs. Obesidad Tipo 2	10.75	5.000	5.750
26	Obesidad Tipo 1 vs. Obesidad Tipo 3	10.75	24.88	-14.13
27	Obesidad Tipo 2 vs. Obesidad Tipo 3	5.000	24.88	-19.88

Figura 22. Comparaciones Múltiples (*Post Hoc*) de Dunn para la Expresión del miR-122.

El análisis *post hoc* de Dunn identificó que la diferencia estadísticamente significativa de la expresión del miR-122 se concentra exclusivamente en las comparaciones que involucran a la Obesidad Tipo 3. Se encontró que la expresión del miR-122 es significativamente mayor en la Obesidad Tipo 3 al compararse con: Obesidad Tipo 1 ($p<0.05$) y Obesidad Tipo 2 ($p<0.01$).

En cambio, no se encontraron diferencias significativas de la expresión de miR-122 entre los grupos Normopeso, Sobrepeso, Obesidad Tipo 1 y Obesidad Tipo 2.

El análisis estadístico demuestra que el aumento en la expresión plasmática del miR-122 es estadísticamente relevante solo en el grupo con Obesidad Tipo 3, específicamente al contrastarlo con las formas menos severas de Obesidad (Tipo 1 y Tipo 2). Esto sugiere que la elevación de miR-122 está fuertemente asociada al grado más severo de Obesidad en los participantes analizados.

Análisis estadístico y correlaciones por fenotipos

A continuación, se muestran los resultados de cada biomarcador y fenotipo analizado de los N=27 participantes en la cohorte. Dada la naturaleza no paramétrica de algunos biomarcadores (citoquinas) y la limitación del tamaño de la muestra, se realizaron las pruebas de correlación de Pearson (lineal) y Spearman (monotónica), cuyos coeficientes y valores *P* se resumen en las Tablas 8 y 9, respectivamente.

Tabla 8. Correlación de Spearman entre la expresión de miR-122 en plasma y parámetros clínicos (N=27, N=23, N=18 debido a datos faltantes de los participantes).

Parámetro clínico / antropométrico	N	Coefficiente r_s de Spearman	p-value (dos colas)	Resultado
Adiposidad / Riesgo				
IMC	27	-0.04571	0.8209	Significativa
Esteatosis hepática	27	-0.1793	0.3708	No significativo
Circunferencia de cintura	27	0.05674	0.7786	No significativo
Índice de redondez corporal (BRI)	27	0.03451	0.8643	Significativa
Índice de forma corporal (ABSI)	27	0.3546	0.0696	No significativo
Índice cardio metabólico (CMI)	27	-0.2509	0.2068	No significativo
Metabolismo Glucémico / Insulina				
Glucosa	27	0.1769	0.3773	No significativo
Insulina	23	-0.1435	0.5135	No significativo
Glucosa / Insulina (G/I)	23	0.1916	0.4185	No significativo
Homa IR	23	-0.1213	0.5813	No significativo
Homa β	23	-0.1931	0.3774	No significativo
Índice Matsuda	23	0.1303	0.5534	No significativo
Metabolismo lipídico				
Colesterol Total (CT)	27	-0.004956	0.9804	No significativo
Triglicéridos (TGL)	27	-0.2324	0.2435	No significativo

Lipoproteína de alta densidad (HDL)	27	-0.05357	0.7907	No significativo
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	27	0.01135	0.9552	No significativo
Marcadores de inflamación e injuria hepática				
Alanina Aminotransferasa (ALT)	27	0.03252	0.8721	No significativo
Aspartato Aminotransferasa (AST)	27	-0.2354	0.2371	No significativo
Proteína C Reactiva (PCR)	27	-0.007989	0.9685	No significativo
Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF_{α})	18	-0.09706	0.7016	No significativo
Interleucina 6 (IL-6)	18	-0.3919	0.1077	No significativo
Interleucina 8 (IL-8)	18	-0.06866	0.7866	No significativo
Índices de Riesgo Cardio metabólico y Aterogénico				
Índice Aterogénico de Plasma (AIP)	27	-0.1520	0.4490	No significativo
Índice de triglicéridos y glucosa (TyG)	27	-0.1742	0.3847	No significativo
Índice de Adiposidad Visceral (VAI)	27	-0.2341	0.2399	No significativo
Producto de Acumulación Lipídica (LAP)	27	-0.1630	0.4166	No significativo
Otros Fenotipos				
Fondo de Ojo (FO)	27	0.08469	0.6745	No significativo
Edad	27	0.03489	0.8628	No significativo

Tabla 9. Correlación de Pearson entre la expresión de miR-122 en plasma y parámetros clínicos (N=27, N=23 y N=18).

Parámetro clínico / antropométrico	N	Coefficiente r_s de Pearson	P value (dos colas)	Conclusión
Adiposidad / Riesgo				
IMC	27	0.4572	0.0165	Significativa
Esteatosis hepática	27	0.2304	0.05308	No significativo
Circunferencia de cintura	27	0.3803	0.0504	No significativo
Índice de redondez corporal (BRI)	27	0.4404	0.0215	Significativa
Índice de forma corporal (ABSI)	27	0.1437	0.4745	No significativo
Índice cardio metabólico (CMI)	27	-0.06628	0.7426	No significativo
Metabolismo Glucémico / Insulina				
Glucosa	27	0.1175	0.5593	No significativo
Insulina	23	-0.03208	0.8845	No significativo

Glucosa / Insulina (G/I)	23	-0.2043	0.3876	No significativo
Homa IR	23	0.1929	0.3778	No significativo
Homa β	23	0.1707	0.4362	No significativo
Índice Matsuda	23	-0.2446	0.2606	No significativo
Metabolismo lipídico				
Colesterol Total (CT)	27	0.09328	0.6435	No significativo
Triglicéridos (TGL)	27	-0.2063	0.3019	No significativo
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	27	-0.08080	0.6887	No significativo
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	27	0.1644	0.4125	No significativo
Marcadores de inflamación e injuria hepática				
Alanina Aminotransferasa (ALT)	27	0.1150	0.5680	No significativo
Aspartato Aminotransferasa (AST)	27	0.03664	0.8560	No significativo
Proteína C Reactiva (PCR)	27	0.1633	0.4157	No significativo
Interferón α (TNF_{α})	18	-0.06902	0.7855	No significativo
Interleucina 6 (IL-6)	18	-0.4367	0.0700	No significativo
Interleucina 8 (IL-8)	18	0.1683	0.5044	No significativo
Índices de Riesgo Cardio metabólico y Aterogénico				
Índice Aterogénico de Plasma (AIP)	27	-0.1536	0.4444	No significativo
Índice de triglicéridos y glucosa (TyG)	27	-0.1986	0.3208	No significativo
Índice de Adiposidad Visceral (VAI)	27	-0.09525	0.6365	No significativo
Producto de Acumulación Lipídica (LAP)	27	0.03261	0.8717	No significativo
Otros Fenotipos				
Fondo de Ojo (FO)	27	-0.2350	0.2380	No significativo
Edad	27	0.3266	0.0964	No significativo

Correlación de la expresión de miR-122 con glucosa en plasma

El análisis de la correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de glucosa en plasma se realizó mediante un gráfico de dispersión (Figura 23) el cual mostró un patrón no lineal. Se observó que la máxima expresión de miR-122 en las muestras analizadas se produjo con niveles de glucosa cercanos a 90 mg/dL, la línea de regresión (lineal) se observa casi horizontal o plana, indicando que, a medida que el nivel de glucosa aumenta, el nivel de miR-122 no cambia de manera consistente.

La observación del pico de expresión a 90 mg/dL sugiere que el miR-122 podría ser un regulador metabólico cuya máxima actividad se produce en niveles de glucosa perfectamente equilibrados. Este pico podría reflejar que una gran cantidad de este miRNA circulante o hepático es necesaria para mantener ese nivel de glucosa ideal. La ausencia de una correlación lineal significativa refuerza la idea de que la función del miR-122 en la glucosa no es predictiva, sino homeostática (Willeit et al., 2016).

Ambos análisis estadísticos (Pearson y Spearman) respaldaron la ausencia de una correlación lineal o monotónica significativa:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=0.1175$; Valor $p=0.5593$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.1769$; Valor $p=0.3773$.

Dado que ambos valores p son mayores que el umbral de significancia ($\alpha=0.05$), se concluye que no existe una correlación lineal o monotónica significativa entre los niveles de glucosa y la expresión plasmática del miR-122 en la población estudiada.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

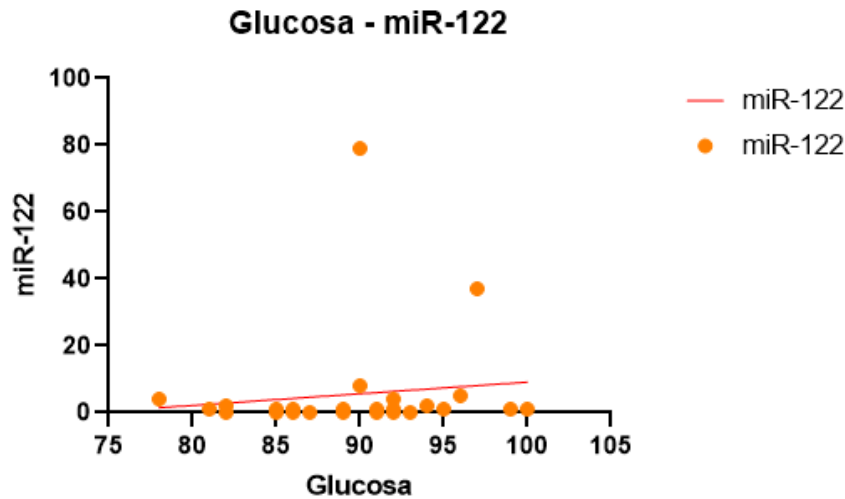


Figura 23. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs. Concentración de Glucosa en Plasma.

Correlación de la expresión de miR-122 con edad en plasma

El análisis de la correlación entre la expresión del miR-122 y la edad (Figura 24) se evaluó mediante un gráfico de dispersión.

Gráficamente, se observó que la línea de regresión tiene una ligera pendiente ascendente, indicando una correlación positiva, donde el aumento de la expresión de miR-122 con la edad es marginal. Sin embargo, los puntos de datos están muy dispersos, implicando que la edad por sí sola no es un buen predictor de los niveles de miR-122 en la muestra. Se identificó la presencia de valores atípicos de alta expresión de miR-122 (cerca de 40 y 80 unidades) que se concentran en el rango de edades mayores (cerca de 40-45 años), los cuales influyen notablemente en la línea de regresión de Pearson.

Los análisis estadísticos de correlación arrojaron los siguientes resultados:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=0.3266$; Valor $p=0.0964$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.03489$; Valor $p=0.8628$.

El análisis de Spearman, que es más robusto ante la presencia de valores atípicos y la no normalidad de los datos, demostró que no existe una correlación significativa entre la edad y la expresión plasmática del miR-122. La correlación positiva sugerida por Pearson

($r=0.3266$) no es estadísticamente significativa ($p>0.05$) y se debe principalmente a la influencia de los valores atípicos.

Se observó una tendencia gráfica donde la máxima expresión de miR-122 se asocia a edades cercanas a 30 años, mientras que los valores atípicos más altos se concentran alrededor de 40-45 años.

Esta variación podría ser relevante desde el punto de vista fisiológico ya que el hígado humano entre los 20 y 30 años se encuentra generalmente en un estado de salud óptimo con una gran capacidad de regeneración, lo cual lo hace robusto pero vulnerable a los hábitos. El período de 20 a 30 años es crucial, ya que los estilos de vida poco saludables (consumo de alcohol, dieta rica en grasas y sedentarismo) pueden empezar a causar daño subclínico, como la acumulación de grasa, que con el tiempo podría volverse irreversible (Heinke et al., 2022). La expresión de miR-122, un marcador hepático, puede estar reflejando el inicio de estos cambios subclínicos o las diferencias en la capacidad regulatoria del hígado en respuesta a los factores de riesgo asociados a la edad y el estilo de vida de los participantes.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

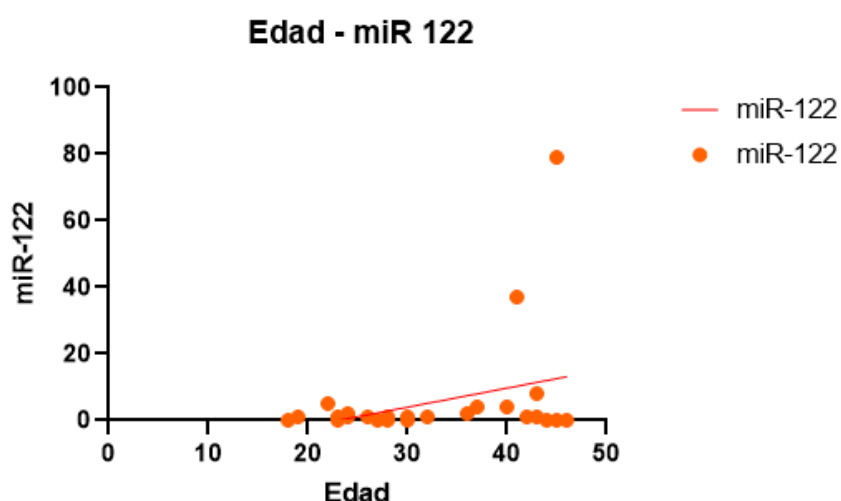


Figura 24. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs. Edad de los Participantes.

Correlación de la expresión de miR-122 con glucosa, insulina en plasma

El análisis de la correlación entre glucosa, insulina y la expresión de miR-122 se evaluó mediante un gráfico de dispersión (Figura 25), muestra que este microRNA no cambia de forma consistente conforme aumentan los niveles de glucosa, insulina o el índice Glucosa/Insulina (G/I). No se observa un patrón lineal claro de aumento o disminución del miR-122 asociado a estos parámetros metabólicos, lo cual sugiere un resultado no estadísticamente significativo.

Una posible explicación para esta falta de relación es la alta variabilidad interindividual, posiblemente influenciada por diferencias en edad, estado nutricional, composición corporal (masa grasa) y variaciones en la actividad hepática, donde se expresa mayoritariamente el miR-122 (Ameling et al., 2015).

La gráfica de dispersión con línea de regresión muestra una pendiente roja ligeramente descendente, lo que visualmente indica una correlación negativa débil entre el índice G/I y la expresión de miR-122.

Resultados de correlación:

- Coeficiente de Pearson $r=-0.2043$: indica una correlación negativa muy débil. Esto sugiere que, a medida que el índice G/I aumenta, la expresión de miR-122 tiende a disminuir, el efecto es mínimo.
- Dispersión de datos: existe una gran dispersión de los puntos, destacando un valor atípico alto. La línea de regresión casi plana confirma que el índice G/I no es un buen predictor de los niveles de miR-122.

Significancia Estadística: Pearson: $p=0.3876$ Spearman: $p=0.4185$

Ambos valores p son superiores al umbral de significancia ($p<0.05$). Esto indica que no existe una correlación estadísticamente significativa entre el índice G/I y la expresión de miR-122. La leve tendencia negativa observada es probablemente atribuible al azar.

Tanto la inspección visual de la gráfica como los análisis numéricos indican que no hay una relación significativa entre el índice Glucosa/Insulina y los niveles de miR-122 en esta muestra. Esto sugiere que el miR-122 no actúa como un biomarcador directamente asociado a la variación glucémica, insulinémica en esta población de participantes.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

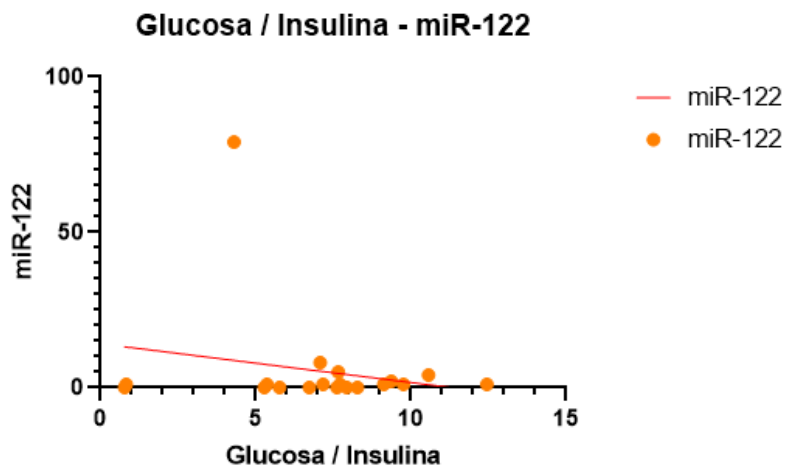


Figura 25. Gráfico de Dispersión (Scatter Plot) de la Expresión de miR-122 vs. Glucosa / Insulina en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con Insulina en plasma

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de Insulina en plasma se evaluó mediante un gráfico de dispersión (Figura 26).

El gráfico de dispersión mostró que la línea de regresión de Pearson es casi horizontal (plana), lo que visualmente confirma que la pendiente es casi nula. No hay un patrón discernible: a medida que los niveles de Insulina aumentan, la expresión de miR-122 no muestra un cambio consistente ni a la baja ni al alza.

El único factor visual dominante en el eje Y es el punto con un nivel de miR-122 muy alto (cercano a 80 unidades), el cual, por su naturaleza atípica, tiene poco impacto en el coeficiente de correlación de Spearman.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=-0.03208$; Valor $p=0.8845$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.1435$; Valor $p=0.5135$.

Ambos coeficientes de correlación son extremadamente cercanos a cero, y sus valores p (0.8845 y 0.5135) están muy lejos del umbral de significancia ($\alpha=0.05$).

Por lo tanto, se concluye que no existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Insulina y la expresión plasmática del miR-122 en la muestra de estudio.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

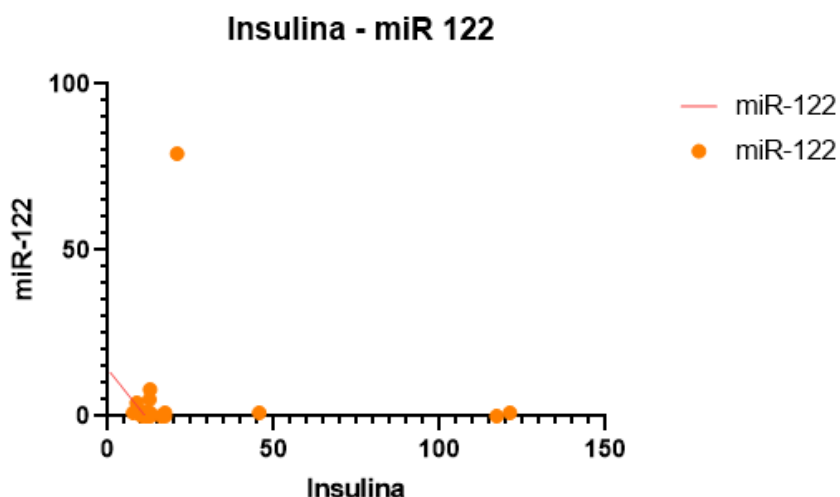


Figura 26. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs Insulina en Plasma.

Correlación de la expresión de miR-122 con Índice de Matsuda en plasma

El Índice de Sensibilidad a la Insulina de Matsuda es un indicador de la sensibilidad insulínica, donde un valor mayor se asocia con una mayor sensibilidad.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el Índice de Matsuda (Figura 27) mostró un patrón débil y disperso.

Visualmente, la línea de regresión de Pearson tiene una leve pendiente descendente (negativa). Esto sugiere una correlación negativa débil: a medida que la sensibilidad a la insulina (Matsuda) disminuye, el nivel de miR-122 podría tender a aumentar ligeramente. Sin embargo, al igual que en análisis previos, la dispersión de los datos es alta, y el patrón visual está fuertemente influenciado por los valores atípicos de miR-122.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=-0.2446$; Valor $p=0.2606$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.1303$; Valor $p=0.5534$.

La diferencia en el signo del coeficiente (negativo en Pearson y positivo en Spearman) y la proximidad de ambos valores a cero confirman que no existe una relación lineal consistente.

Dado que ambos valores p son mucho mayores que el umbral de significancia ($\alpha=0.05$), se concluye que no hay una correlación estadísticamente significativa entre el Índice de Sensibilidad a la Insulina de Matsuda y la expresión plasmática del miR-122.

Este resultado refuerza la conclusión general de que el miR-122, en la muestra de estudio, no se correlaciona con la disfunción temprana del metabolismo de la glucosa, ya que no mostró relación significativa con Glucosa, Insulina ni con el Índice de Matsuda.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

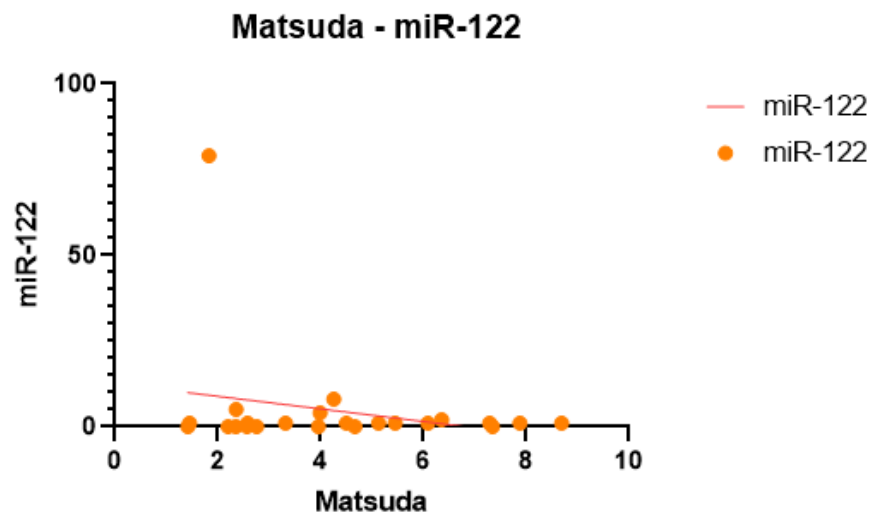


Figura 27. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs Índice de Matsuda en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con Índice Homa- β en plasma

Es una estimación de la función de las células beta del páncreas, donde un valor más alto generalmente indica una mejor capacidad secretora de insulina.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el HOMA- β (Figura 28) mostró un patrón no lineal y muy disperso.

Visualmente, la línea de regresión de Pearson tiene una leve pendiente ascendente (positiva). Esta tendencia está influenciada principalmente por la dispersión general y por el punto atípico de miR-122 alto (cercano a 80 unidades), mientras que la gran mayoría de los puntos de datos se agrupan en valores muy bajos tanto de HOMA- β como de miR-122.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=0.1707$; Valor $p=0.4362$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r= -0.1931$; Valor $p=0.3774$.

La diferencia de signo entre Pearson (positivo débil) y Spearman (negativo débil), junto con la proximidad de ambos coeficientes a cero, confirma que la distribución de los datos es inusual y que la correlación de Pearson está fuertemente sesgada por los valores atípicos.

Dado que ambos valores p son mucho mayores que el umbral de significancia ($\alpha=0.05$), se concluye que no hay una correlación estadísticamente significativa entre el índice HOMA- β (función de la célula beta) y la expresión plasmática del miR-122 en la muestra.

El miR-122, en la población estudiada, no parece estar asociado significativamente con la disfunción de la glucosa o la obesidad a nivel de la función de la célula beta.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

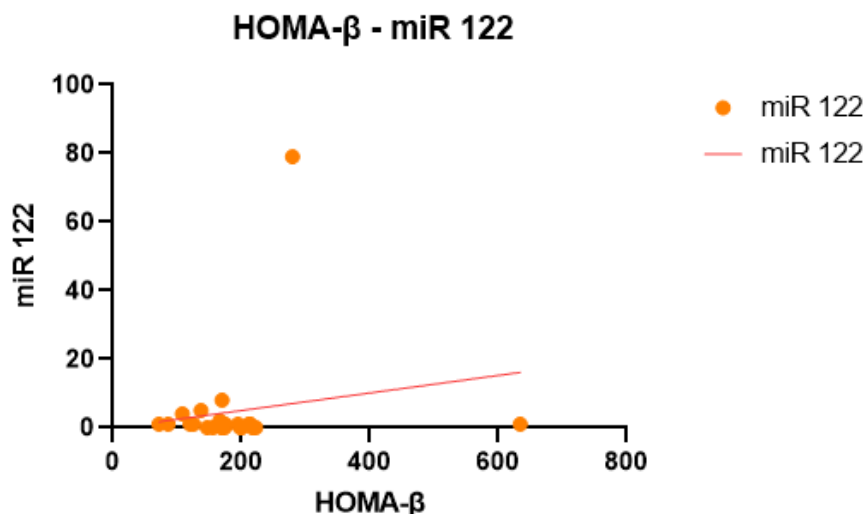


Figura 28. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs Índice HOMA-β en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con HOMA-IR en plasma

El Índice HOMA-IR es una estimación de la Resistencia a la Insulina.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el HOMA-IR (Figura 29) mostró un patrón débil y disperso.

Visualmente, la línea de regresión de Pearson tiene una muy leve pendiente ascendente (positiva). Se observa una gran concentración de puntos con valores bajos de HOMA-IR en la parte inferior del eje Y, y los puntos están muy dispersos, lo que indica que no existe una relación lineal clara entre el HOMA-IR y la expresión del miR-122.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=0.1929$; Valor $p=0.3778$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.1213$; Valor $p=0.5813$.

La diferencia de signo y magnitud entre Pearson (positivo muy débil) y Spearman (negativo muy débil) indica que el HOMA-IR y/o el miR-122 no tienen una distribución normal o que los *outliers* están impactando la correlación de Pearson.

Dado que ambos valores p son mucho mayores que el umbral de significancia ($\alpha=0.05$), el análisis de correlación indica que no hay una correlación estadísticamente significativa entre el índice HOMA-IR (que mide la resistencia a la insulina) y la expresión plasmática del miR-122 en la muestra.

Sugiere que, en los participantes analizados, el miR-122 no está fuertemente modulado por la disfunción temprana del metabolismo de la glucosa o la resistencia a la insulina.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

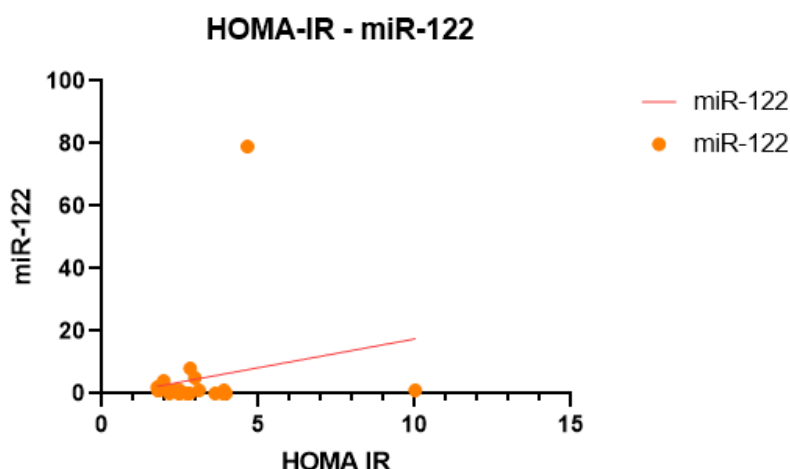


Figura 29. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs Índice HOMA-IR en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con VAI en plasma

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el VAI (Figura 30) mostró una alta dispersión.

Visualmente, la línea de regresión de Pearson tiene una pendiente muy plana, sugiriendo una relación lineal casi nula. Los puntos de datos se distribuyen ampliamente en el gráfico, sin seguir un patrón lineal discernible. La alta variabilidad indica que el VAI, por sí solo, es un predictor muy pobre de los niveles plasmáticos de miR-122.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=-0.09525$; Valor $p=0.6365$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.2341$; Valor $p=0.2399$.

Ambos coeficientes indican una correlación negativa muy débil, y sus magnitudes se encuentran muy cercanas a cero.

Dado que ambos valores p son significativamente mayores que el umbral de $\alpha=0.05$ (0.6365 y 0.2399), se concluye que no existe una correlación estadísticamente significativa entre el Índice de Adiposidad Visceral (VAI) y la expresión plasmática del miR-122 en la muestra.

En la población analizada la expresión plasmática de miR-122 no está linealmente asociada con el grado de adiposidad medido por el VAI.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

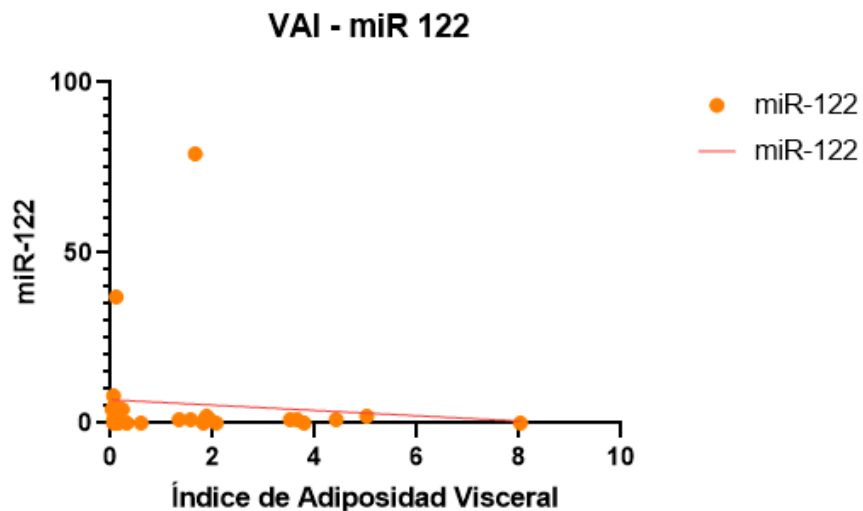


Figura 30. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs VAI en Plasma.

Correlación de miR-122 y TyG

El Índice Triglicéridos-Glucosa (TyG) es un biomarcador subrogado ampliamente utilizado para estimar la resistencia a la insulina, donde un valor elevado se asocia con un mayor grado de insulinoresistencia y riesgo metabólico.

El análisis de correlación entre la expresión plasmática del miR-122 y el Índice Triglicéridos-Glucosa (TyG) (Figura 31) mostró un patrón altamente disperso.

Visualmente, la línea de regresión de Pearson tiene una leve pendiente descendente (negativa). Esto sugiere una correlación negativa muy débil: a mayor TyG, menor expresión de miR-122. La mayoría de los datos se concentran en valores de TyG entre 8.5 y 9.5 y en niveles bajos de miR-122. La alta dispersión de los puntos y la presencia de valores atípicos (expresiones altas de miR-122 en valores bajos de TyG) indican que la relación lineal es sumamente débil.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=-0.1986$; Valor $p=0.3208$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.1742$; Valor $p=0.3847$.

El análisis demuestra una ausencia de correlación lineal significativa entre la expresión del miR-122 en plasma y el Índice Triglicéridos-Glucosa (TyG). Ambos coeficientes de correlación son cercanos a cero y los valores p son notablemente superiores al umbral de significancia ($\alpha=0.05$). Se confirma que la relación es muy débil y no alcanza la significancia estadística. Estableciendo la independencia de la resistencia a la insulina medida por el TyG respecto a la expresión del miR-122 en esta cohorte.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

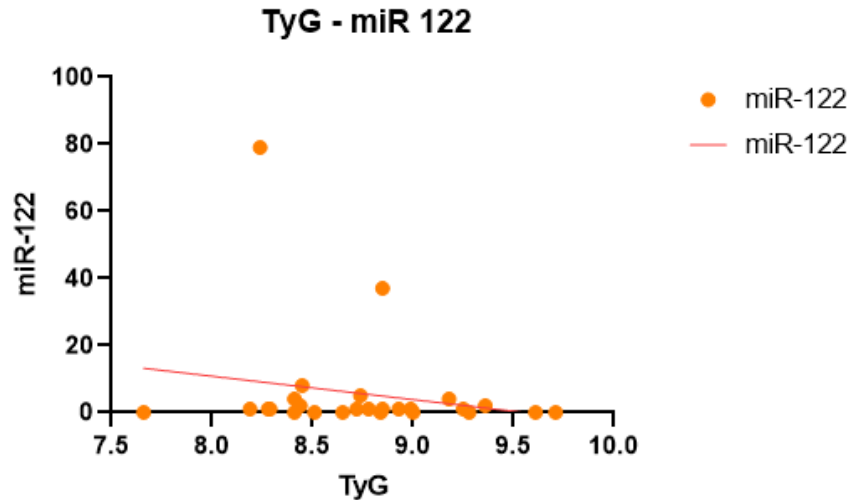


Figura 31. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs TyG en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con BRI en plasma

El Índice de Redondez Corporal (BRI) es un indicador antropométrico de riesgo metabólico que se correlaciona con la adiposidad visceral y la distribución de grasa corporal.

La gráfica de dispersión (*Scatter Plot*) reveló una tendencia ascendente (correlación positiva). Se observa que, a medida que el BRI se incrementa, los niveles de expresión de miR-122 en plasma tienden a ser mayores (Figura 32).

La línea de regresión de Pearson presenta una pendiente positiva clara, lo que confirma la relación directa entre ambas variables.

Valores Atípicos (*Outliers*): Los puntos con niveles altos de miR-122 (cerca de 80 y 40) se localizan en los valores de BRI más altos. A diferencia de lo observado en otros análisis, la ubicación de estos valores atípicos refuerza la correlación positiva en los extremos superiores de la distribución.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

- Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=0.4404$; Valor $p=0.0215$.
- Correlación de Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.03451$; Valor $p=0.8643$.

Se encuentra una correlación positiva moderada y estadísticamente significativa entre la expresión de miR-122 y el Índice de Redondez Corporal (BRI) ($r=0.4404$, $p=0.0215$). Este hallazgo establece una relación entre el miR-122 y un índice de riesgo antropométrico.

El BRI es un indicador de adiposidad visceral, la elevación del miR-122 sugiere un vínculo con la disfunción y la acumulación de grasa corporal.

El coeficiente de Pearson, al ser sensible a la magnitud, es fuertemente influenciado por los valores atípicos en los extremos. Su significancia estadística ($p=0.0215$) sugiere que la relación positiva es fuerte cuando se consideran los datos extremos (niveles altos de BRI y miR-122).

El coeficiente de Spearman ($r=0.03451$, $p=0.8643$) evalúa la relación monotónica (el orden de los datos) e ignora la magnitud de los *outliers*. Su resultado no significativo indica que la clasificación de BRI no sigue consistentemente la clasificación de miR-122 a lo largo de todos los datos.

La significancia de la correlación de Pearson, apoyada por la diferencia observada en la Obesidad Tipo 3, sugiere que el miR-122 actúa como un marcador umbral. Esto implica que la elevación del miR-122 se vuelve significativa solo cuando el riesgo antropométrico (medido por el BRI) alcanza un nivel alto.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

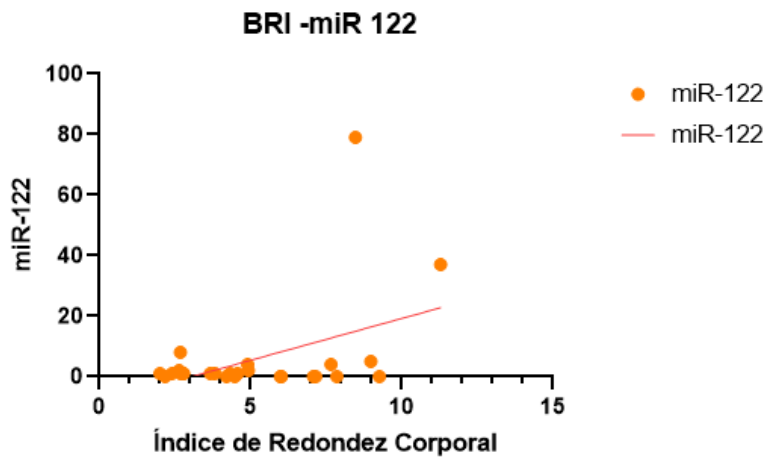


Figura 32. Gráfico de Dispersión (Scatter Plot) de la Expresión de miR-122 vs BRI en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con ABSI en plasma

El Índice de Adiposidad Corporal Basado en la Circunferencia (ABSI) es una medida de la distribución de grasa corporal que evalúa específicamente la adiposidad central, siendo un predictor de riesgo cardiometabólico.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el ABSI (Figura 33) mostró la tendencia positiva más fuerte de todos los parámetros metabólicos evaluados.

El gráfico de dispersión reveló que la línea de regresión tiene una pendiente claramente positiva, sugiriendo una relación directa: a mayor ABSI, mayor expresión de miR-122. Esta tendencia se ve reforzada por los valores más altos de miR-122 (cerca de 40 y 80) que se encuentran en el extremo de ABSI más altos (cerca de 0.07 y 0.08).

El coeficiente de Spearman ($r=0.3546$) es la medida más robusta e indica una correlación positiva débil a moderada. Aunque el valor p de Spearman (0.0696) es muy cercano al umbral de significancia ($\alpha=0.05$), no lo alcanza estadísticamente. El valor de Pearson es considerablemente más bajo ($r=0.1437$), lo que confirma que la relación no es estrictamente lineal.

Este resultado es crucial: la magnitud del coeficiente de Spearman ($r=0.3546$) demuestra una fuerte tendencia biológica que sugiere una asociación sustancial entre el aumento de la adiposidad central (ABSI) y la expresión plasmática del miR-12

Correlación de Pearson (Lineal): Coeficiente $r=0.3546$. Este valor representa la correlación más fuerte encontrada entre el miR-122 y una variable metabólica.

Valor p (Pearson): $p=0.0696$. Aunque este valor es muy cercano al umbral de significancia ($\alpha=0.05$), no lo alcanza.

Contraste Pearson vs. Spearman: La diferencia entre los coeficientes de Pearson y Spearman confirma que la relación positiva observada es impulsada, en gran medida, por los valores extremos (los *outliers* de miR-122 que corresponden a los ABSI altos).

Aunque la correlación no alcanzó la significancia estadística convencional ($p<0.05$), la fuerte tendencia positiva ($r=0.3546$) sugiere una relación biológica sustancial entre el aumento de la adiposidad central (ABSI) y la expresión del miR-122.

Este resultado, junto con la diferencia significativa hallada en el grupo de Obesidad Tipo 3 y el resultado positivo previamente mencionado con el BRI, indica que la expresión plasmática del miR-122 está asociada selectivamente con:

1. El grado más severo de Obesidad (Tipo 3).
2. Los índices de morfología corporal que reflejan una peor distribución de la grasa y un mayor riesgo cardiometabólico (ABSI y BRI).

La falta de significancia estadística en esta muestra podría atribuirse a la variabilidad de la población estudiada o al tamaño muestral limitado.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

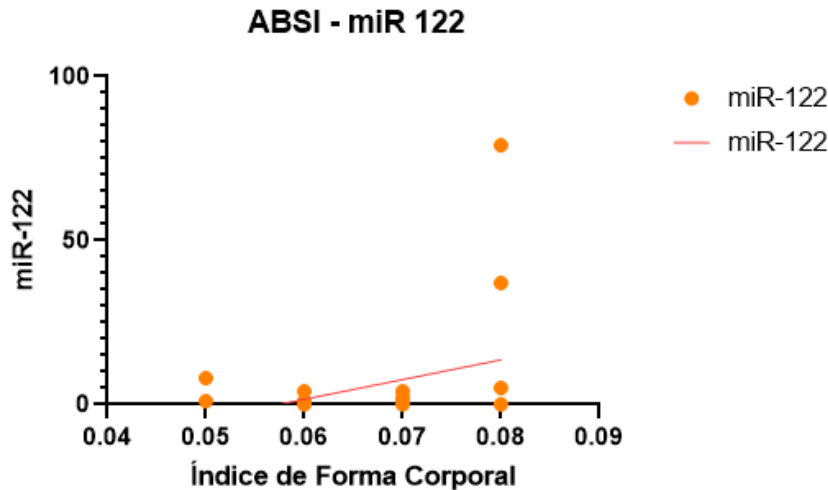


Figura 33. Gráfico de Dispersión (Scatter Plot) de la Expresión de miR-122 vs ABSI en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con CMI en plasma

El Índice Cardiometabólico (CMI) es un indicador de riesgo cardiovascular y metabólico que combina la circunferencia de la cintura y la relación Triglicéridos/HDL.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el CMI (Figura 34) mostró un alto grado de dispersión.

La línea de regresión muestra una ligera inclinación descendente (pendiente negativa). La mayoría de los puntos se concentran en valores bajos de CMI (cerca de 0). La alta variabilidad, influenciada por los valores atípicos de miR-122 alto en CMI bajos, hace que la relación visual sea muy débil y no concluyente. No hay un patrón lineal claro.

Se evaluó la correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman:

1. Pearson (lineal): Coeficiente $r=-0.06628$; Valor $p=0.7426$.
2. Spearman (monotónica): Coeficiente $r=-0.2509$; Valor $p=0.2068$.

Ambas pruebas (Pearson y Spearman) indican una ausencia de correlación lineal significativa entre la expresión del miR-122 y el Índice Cardiometabólico (CMI), ya que los valores p son muy altos. El coeficiente de Pearson sugiere una relación casi nula, y el coeficiente de Spearman sugiere una relación negativa débil, pero no significativa.

Contraste con ABSI/BRI: A diferencia de la diferencia significativa encontrada en la Obesidad Tipo 3 y la fuerte tendencia positiva observada con el ABSI ($r=0.3546$), el miR-122 no se correlaciona con el CMI.

El miR-122 sugiere que no es un biomarcador general del riesgo cardiometabólico (CMI), sino un marcador específico de adiposidad visceral extrema o disfunción hepática asociada a la progresión severa de la Obesidad (Tipo 3).

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

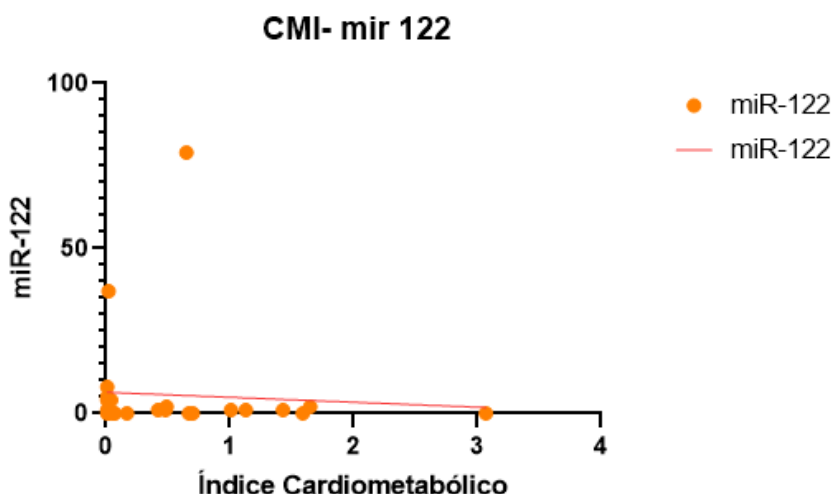


Figura 34. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs CMI en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con LAP en plasma

El Producto de Acumulación Lipídica (LAP) es un índice que estima la acumulación de lípidos ectópicos y el riesgo cardiometabólico.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el LAP (Figura 35) mostró una relación nula.

La línea de regresión de Pearson es prácticamente plana, con una inclinación positiva muy débil. Los puntos están extremadamente dispersos, sin tendencia clara. Los datos bajos de miR-122 se extienden a lo largo de todo el rango de LAP, y los valores atípicos altos de miR-122 se asocian a valores de LAP bajos, lo cual es inusual para una relación positiva.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.1630$; Valor $p=0.4166$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.03261$; Valor $p=0.8717$.

Ambos coeficientes de correlación son muy cercanos a cero (Spearman negativo muy débil; Pearson positivo prácticamente nulo), y los valores p son muy altos.

Se concluye que no existe una correlación estadísticamente significativa entre la expresión plasmática del miR-122 y el Producto de Acumulación Lipídica (LAP). Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

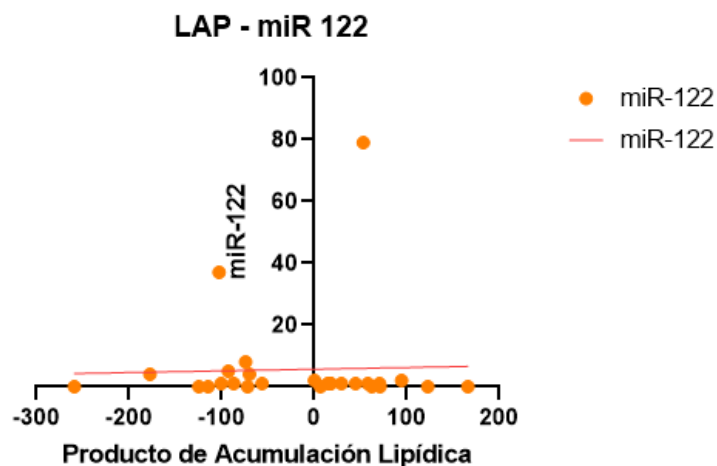


Figura 35. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs LAP en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con AIP en plasma

El Índice Aterogénico de Plasma (AIP, calculado como $[\log \text{Triglicéridos}/\text{HDL-c}]$ es un marcador sustituto clave y potente del riesgo cardiovascular aterogénico.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el AIP (Figura 36) demostró la ausencia de una relación significativa.

El gráfico de dispersión mostró una alta dispersión de los puntos, concentrándose la mayoría en valores de AIP entre 0.2 y 1.0, y miR-122 bajos. La línea de regresión muestra

una inclinación descendente (pendiente negativa), lo que sugiere una relación negativa muy débil.

Outliers: Los valores altos de miR-122 (cerca de 80 y 40) se encuentran en valores de AIP relativamente bajos (cerca de 0.3 y 0.5), lo que demuestra que los valores atípicos de miR-122 no siguen la tendencia negativa, debilitando aún más la correlación.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.1520$; Valor $p=0.4490$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=-0.1536$; Valor $p=0.4444$.

Ambos coeficientes de correlación son extremadamente débiles y sus valores p son muy altos, confirmando la ausencia de una correlación estadísticamente significativa entre la expresión del miR-122 y el Índice Aterogénico de Plasma (AIP).

Sugiere que la elevación del miR-122 no está impulsada por la dislipemia aterogénica ni es un biomarcador generalizado de la disfunción cardiovascular asociada a lípidos.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente altos, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

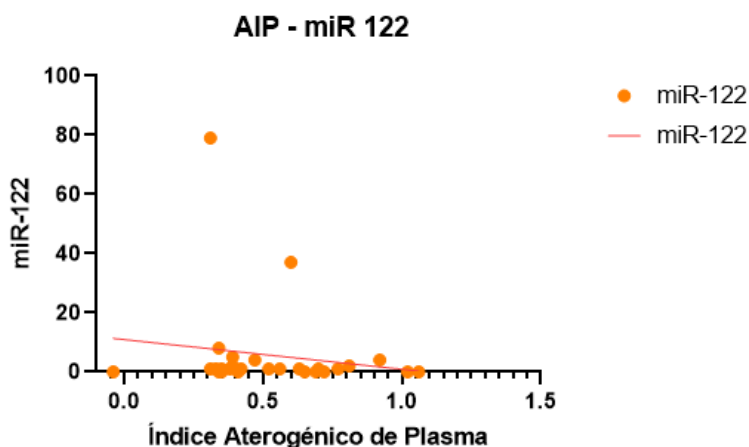


Figura 36. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs AIP en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con Colesterol en plasma

El Colesterol Total es un biomarcador clave en el perfil lipídico y predictor de riesgo cardiovascular.

El análisis de la correlación entre la expresión del miR-122 y el Colesterol Total (Figura 37) demostró una relación nula. La línea de regresión de Pearson es casi horizontal (plana), lo que visualmente confirma una pendiente casi nula. La expresión de miR-122 permanece estable y baja en la mayoría de los casos, independientemente del nivel de Colesterol.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.09328$; Valor $p=0.6435$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=-0.004956$; Valor $p=0.9804$.

El coeficiente de Pearson, cercano a cero ($r=0.093$), y el coeficiente de Spearman, prácticamente cero ($r=-0.005$), son la prueba definitiva de la ausencia de correlación. Ambos valores p son muy altos, confirmando que no existe una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Colesterol Total y la expresión plasmática del miR-122. Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

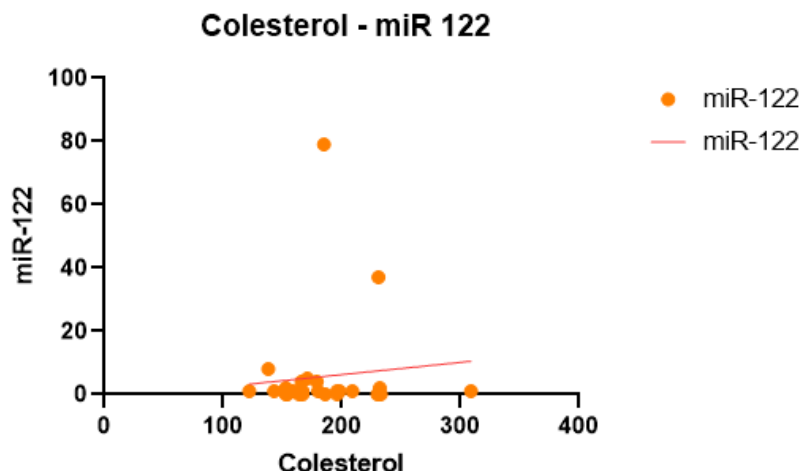


Figura 37. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs Colesterol en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con IMC en plasma

La correlación de IMC y esteatosis refleja que en un rango de 20 a 40 kg/m^2 sugiriendo una mayor expresión de miR-122, al igual que los pacientes presentan esteatosis, esta relación es biológica, pues el miR-122 es un regulador clave del metabolismo hepático de lípidos y su expresión se ha descrito elevada en pacientes con obesidad y mayor adiposidad (Esau et al., 2006).

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el IMC (Figura 38) mostró una clara tendencia positiva.

El gráfico de dispersión reveló una pendiente positiva clara en la línea de regresión, sugiriendo una relación directa. Los valores de miR-122 más altos (cerca de 80 y 40) se concentran en el rango de IMC más alto (cerca de 42 y 58 kg/m^2), lo que refuerza visualmente la correlación positiva.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.04571$; Valor $p=0.8209$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.4572$; Valor $p=0.0165$.

La Correlación de Pearson arrojó una relación positiva moderada-fuerte ($r=0.4572$) que fue estadísticamente significativa ($p=0.0165$). Esto significa que a mayor grado de obesidad (mayor IMC), mayor es la expresión plasmática de miR-122.

Validando la Obesidad Tipo 3: Este hallazgo valida el resultado del Objetivo 1, donde la elevación del miR-122 ocurrió de manera significativa solo en el grupo de Obesidad Tipo 3 (el grupo con el IMC más alto), confirmando que el miR-122 se dispara cuando la masa corporal alcanza niveles extremos.

Contraste con Spearman: La falta de significancia en el análisis de Spearman ($r=-0.04571$, $p=0.8209$) indica que el miR-122 no aumenta linealmente a medida que sube el IMC en la población general; en cambio, la relación es impulsada fuertemente por los valores extremos (IMC muy alto y miR-122 muy alto) que Pearson logra capturar.

Sugiriendo una posible asociación con la Esteatosis, ya que la relación biológica observada entre el miR-122 y el IMC se explica por la función conocida del miARN. El miR-122 es un regulador clave del metabolismo hepático de lípidos, y su expresión se ha descrito elevada en pacientes con obesidad y mayor adiposidad. Esto sugiere que la elevación del miR-122

en los participantes con mayor IMC es una respuesta directa del hígado a la carga de lípidos asociada a la obesidad severa y la consecuente esteatosis hepática.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

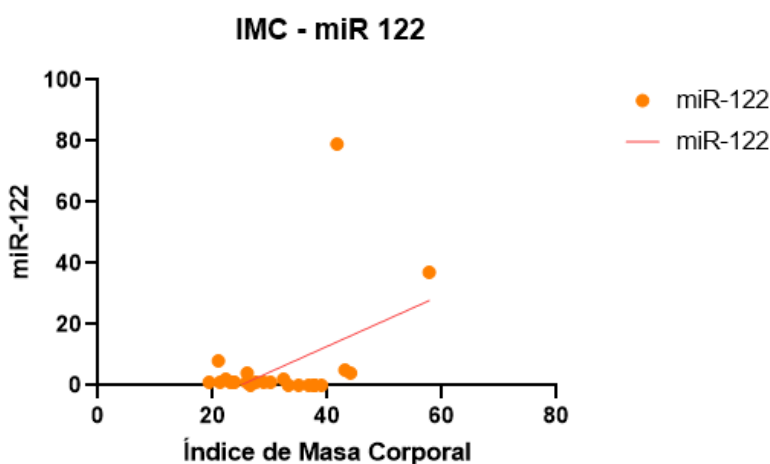


Figura 38. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs IMC en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con Triglicéridos en plasma

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de Triglicéridos en plasma se evaluó para determinar cualquier asociación entre el miARN y el metabolismo lipídico.

El análisis de correlación (Figura 39) mostró una alta dispersión de los puntos, con la mayoría concentrada en valores bajos de miR-122.

La línea de regresión de Pearson mostró una leve pendiente descendente (negativa). Esta tendencia negativa muy débil sugiere que, a medida que los Triglicéridos aumentan, la expresión de miR-122 tiende a disminuir ligeramente.

Outliers: Se observó que los puntos de miR-122 alto (cerca de 80 y 40) se encuentran en el rango normal-alto de TGL (cerca de 100 y 140 mg/dL), lo cual debilita aún más la correlación negativa general.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.2324$; Valor $p=0.2435$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=-0.2063$; Valor $p=0.3019$.

Ambos coeficientes son negativos y muy débiles, y sus valores p son mayores que el umbral de significancia ($\alpha=0.05$). Se concluye que no hay una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Triglicéridos y la expresión plasmática del miR-122 en la muestra. Aunque existe una tendencia negativa muy débil, la relación no es significativa.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

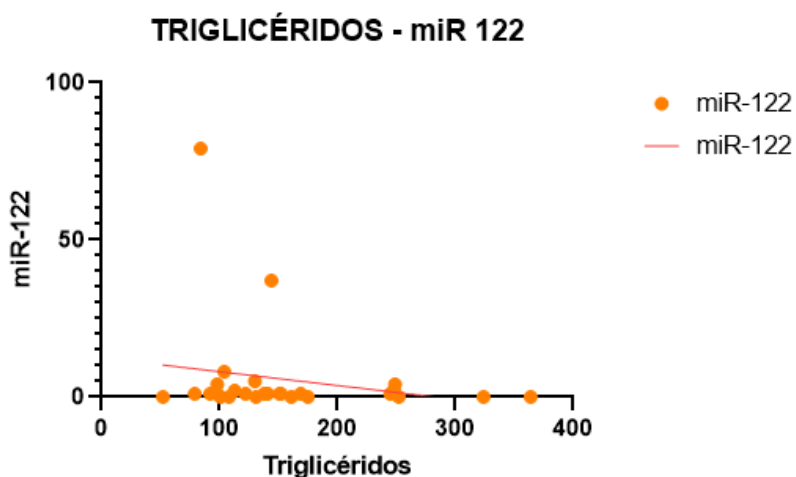


Figura 39. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs TGL en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con HDL en plasma

El Colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-c) es un marcador clave de salud cardiovascular, conocido como el "colesterol bueno".

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de HDL-c (Figura 40) demostró la ausencia de una asociación significativa.

La línea de regresión de Pearson tiene una pendiente descendente (negativa) muy ligera. Visualmente, los puntos de datos están altamente dispersos, lo que indica que cualquier tendencia es extremadamente débil y sin poder predictivo.

Outliers: Los puntos de miR-122 alto (cerca de 80 y 40) se encuentran en el rango bajo de HDL (cerca de 30-40 mg/dL), contribuyendo a la leve pendiente negativa.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.05357$; Valor $p=0.7907$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=-0.08080$; Valor $p=0.6887$.

Ambos coeficientes son negativos y están extremadamente cercanos a cero, lo que indica una correlación nula. Dado que ambos valores p son muy altos, se concluye que no hay una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Colesterol HDL y la expresión plasmática del miR-122 en la muestra.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

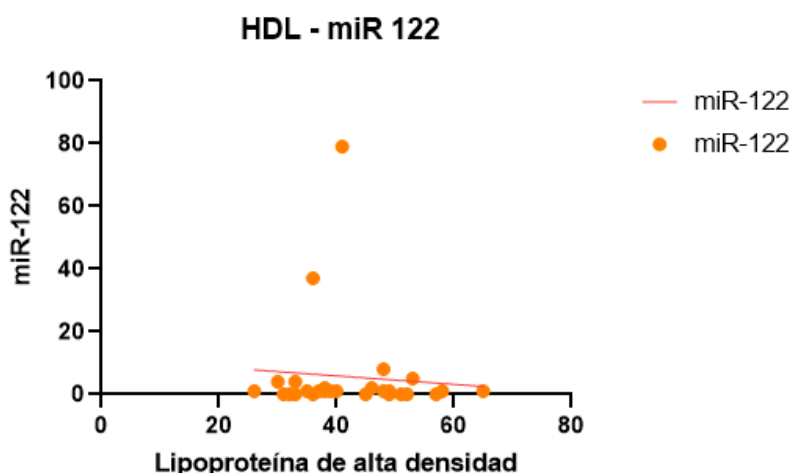


Figura 40. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs HDL en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con LDL en plasma

El Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-c) es un marcador clave de riesgo aterogénico.

El análisis de la correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de LDL-c (Figura 41) demostró la ausencia de una asociación significativa. La línea de regresión de Pearson mostró una pendiente ascendente muy ligera (positiva). La dispersión es alta, con la mayoría de los puntos concentrados en valores bajos de ambas variables

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.01135$; Valor $p= 0.9552$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.1644$; Valor $p= 0.4125$.

Ambos coeficientes están extremadamente cercanos a cero (Spearman es casi nulo), y ambos valores p están muy lejos del umbral de significancia ($\alpha=0.05$). Se concluye que no hay una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de Colesterol LDL y la expresión plasmática del miR-122 en la muestra.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

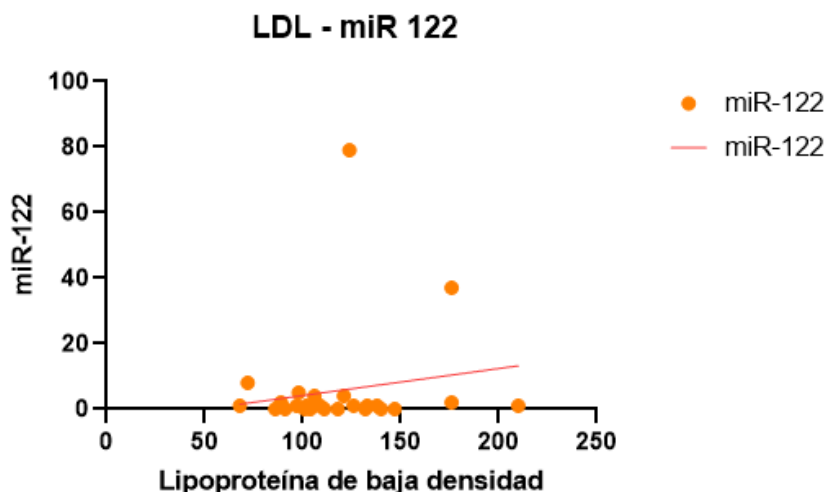


Figura 41. Gráfico de Dispersión (Scatter Plot) de la Expresión de miR-122 vs LDL en Plasma.

Correlacion de la Expresión de miR-122 con circunferencia de cintura en plasma

La Circunferencia de Cintura es una medida fundamental de la adiposidad central y un predictor de riesgo metabólico.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y la Circunferencia de Cintura (Figura 42).

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.05674$; Valor $p=0.7786$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.3803$; Valor $p=0.0504$.

La línea de Regresión de Pearson muestra una pendiente ascendente (positiva) que refleja el coeficiente $r=0.3803$. Se observa que los *outliers* de miR-122 alto (cerca de 40 y 80) se encuentran en el rango de Cinturas altas (cerca de 120 - 130 cm), lo cual ejerce una fuerte influencia en la relación de Pearson.

Formalmente, dado que el valor p de Pearson (0.0504) es mayor que $\alpha=0.05$, no se alcanza la significancia estadística. La correlación de Spearman, al ser casi cero ($r=0.057$), refuerza la conclusión de que la relación no es monotónica en toda la muestra.

Sin embargo, el coeficiente de Pearson ($r=0.3803$) es el segundo más alto encontrado en el presente trabajo (después del IMC) y el valor p está extremadamente cerca del límite de significancia ($p=0.0504$). Esta tendencia sugiere una relación biológica relevante entre el aumento de la obesidad central (Circunferencia de Cintura) y la expresión del miR-122, que simplemente no pudo ser confirmada estadísticamente en el tamaño de la muestra o debido a la influencia de los *outliers*.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

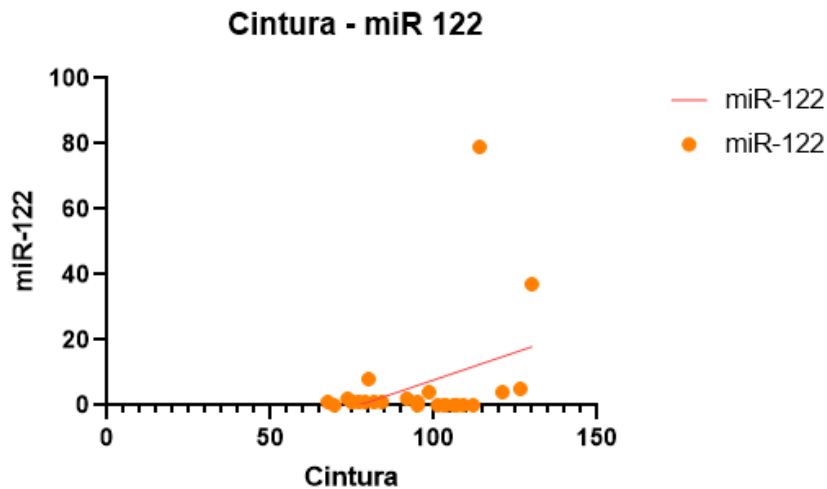


Figura 42. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs Circunferencia de Cintura en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con FO en plasma

El análisis de correlación con el Fondo de Ojo (FO), una variable binaria indicativa de daño microvascular se realizó para evaluar la asociación del miR-122 con complicaciones subclínicas.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y el resultado del Fondo de Ojo (Figura 43) (FO: 0= Normal, 1= Anormal).

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.08469$; Valor $p=0.6745$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=-0.2350$; Valor $p=0.2380$.

Ambos valores p son mayores que el umbral de significancia ($\alpha=0.05$), por lo que se concluye que no hay una correlación estadísticamente significativa entre la expresión plasmática del miR-122 y la presencia de hallazgos en el Fondo de Ojo.

La gran diferencia entre los coeficientes (Pearson negativo débil $r=-0.2350$ vs. Spearman positivo casi nulo $r=0.085$) es típica en el análisis de variables binarias con alta dispersión de la variable continua (miR-122), y confirma la ausencia de una relación biológica o lineal sólida.

El miR-122, por lo tanto, no está asociado significativamente con este marcador de daño microvascular. Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

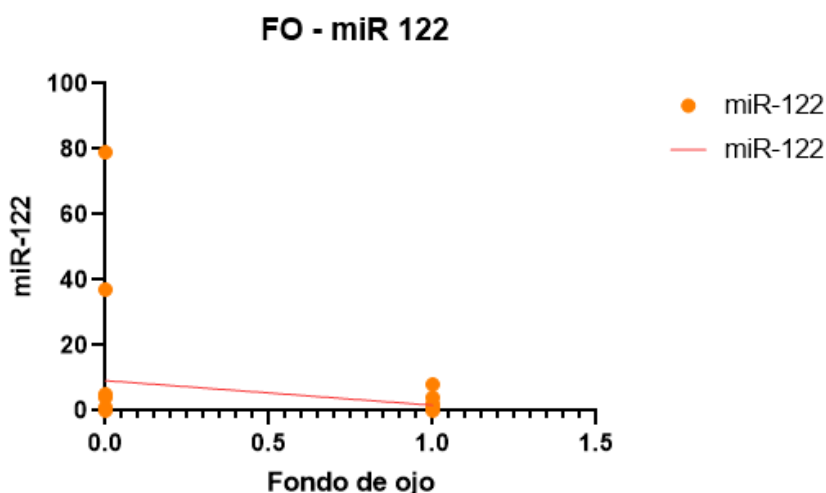


Figura 43. Gráfico de Dispersión (Scatter Plot) de la Expresión de miR-122 vs FO en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con ALT en plasma

La Alanina Aminotransferasa (ALT) es la enzima hepática estándar utilizada para detectar daño hepatocelular o inflamación. Dada la génesis hepática del miR-122, esta correlación es crítica.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de ALT (Figura 44) mostró la ausencia de una asociación significativa.

La Línea de Regresión tiene una pendiente ascendente muy ligera (positiva). La dispersión es alta, y la mayoría de los puntos se agrupan en valores bajos de ALT (por debajo de 30 U/L) y bajos de miR-122

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=0.03252$; Valor $p=0.8721$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.1150$; Valor $p=0.5680$.

Ambos coeficientes son muy débiles (Spearman es casi cero), y ambos valores p están muy lejos del umbral de significancia ($\alpha=0.05$). Se concluye que no hay una correlación

estadísticamente significativa entre los niveles de ALT y la expresión plasmática del miR-122.

A pesar de que el miR-122 se considera un biomarcador de la función hepática, la ausencia de correlación significativa con la ALT puede sugerir dos puntos importantes:

1. Mecanismo Diferente: Las elevaciones de miR-122 en esta cohorte no están directamente vinculadas con la elevación de las enzimas hepáticas (daño hepático agudo o inflamación activa).
2. Especificidad a la Esteatosis: La elevación del miR-122 podría ser un marcador de un proceso diferente al que mide la ALT, sugiriendo a la regulación metabólica hepática o el estrés del retículo endoplasmático asociado a la carga lipídica severa (Obesidad Tipo 3), y no el daño hepatocelular reflejado en la ALT.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

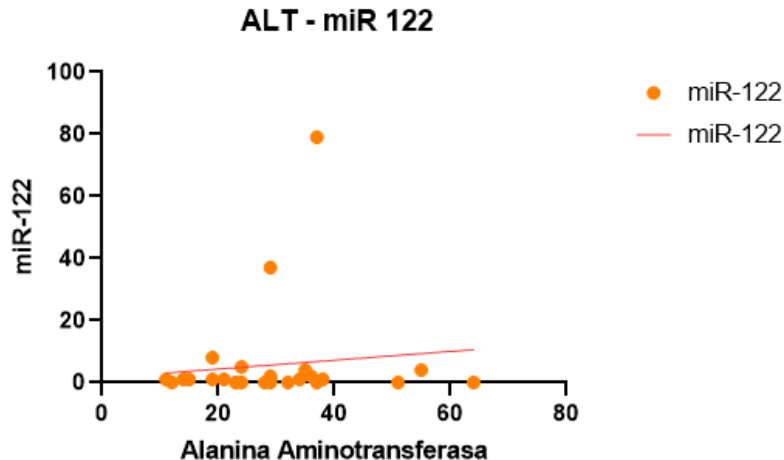


Figura 44. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs ALT en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con AST en plasma

La Aspartato Aminotransferasa (AST) es otra enzima hepática utilizada para evaluar el daño hepatocelular.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de AST (Figura 45) demostró la ausencia de una asociación significativa.

La Línea de Regresión es casi plana, con una pendiente ascendente extremadamente ligera. Los puntos están altamente dispersos, lo que visualmente indica que no hay una relación clara.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.2354$; Valor $p=0.2371$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.03664$; Valor $p=0.8560$.

Ambos valores p son muy altos, por lo que se concluye que no hay una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de AST y la expresión plasmática del miR-122.

El miR-122 no se correlaciona significativamente con los dos principales marcadores séricos de daño hepatocelular (ALT y AST) en esta cohorte.

Dado el origen hepático del miR-122 y su correlación significativa con el IMC (Obesidad Tipo 3), esto sugiere que la elevación del miR-122 está vinculada a un proceso de disfunción hepática metabólica (posiblemente esteatosis y estrés lipídico) que precede o es independiente del daño hepatocelular y la inflamación reflejada por la elevación de las transaminasas.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

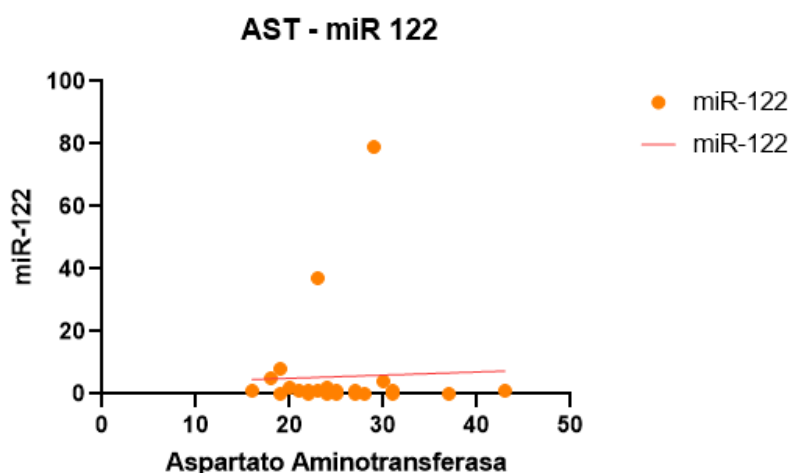


Figura 45. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs AST en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con PCR en plasma

La Proteína C Reactiva (PCR) es un biomarcador sistémico clave de inflamación y un predictor de riesgo cardiovascular.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de PCR (Figura 46) demostró una relación nula.

La línea de regresión es casi horizontal, con una pendiente ascendente muy ligera. Visualmente, no hay un patrón discernible, ya que los puntos están altamente dispersos, siendo la dispersión el factor dominante.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.007989$; Valor $p=0.9685$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.1633$; Valor $p=0.4157$.

Ambos coeficientes son muy cercanos a cero, y los valores p son muy altos, confirmando la ausencia de una correlación estadísticamente significativa entre la expresión plasmática del miR-122 y la PCR.

El valor de Spearman es prácticamente cero ($r\sim-0.008$), lo que es la prueba definitiva de la ausencia de correlación monotónica.

A pesar de que algunos estudios sugieren que el miR-122 podría estar relacionado con procesos inflamatorios o metabólicos, los datos de esta cohorte no respaldan una asociación directa y lineal entre ambos biomarcadores.

La ausencia de correlación con un marcador de inflamación sistémica como la PCR refuerza la conclusión de que la elevación del miR-122 no está ligada a la inflamación generalizada, sino a un fenotipo altamente específico (Obesidad Tipo 3 e IMC, BRI). La función principal hepática del miR-122 podría hacer que su relación con la inflamación sistémica sea no lineal (en forma de "U"), o indirecta.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o "normalidad" del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

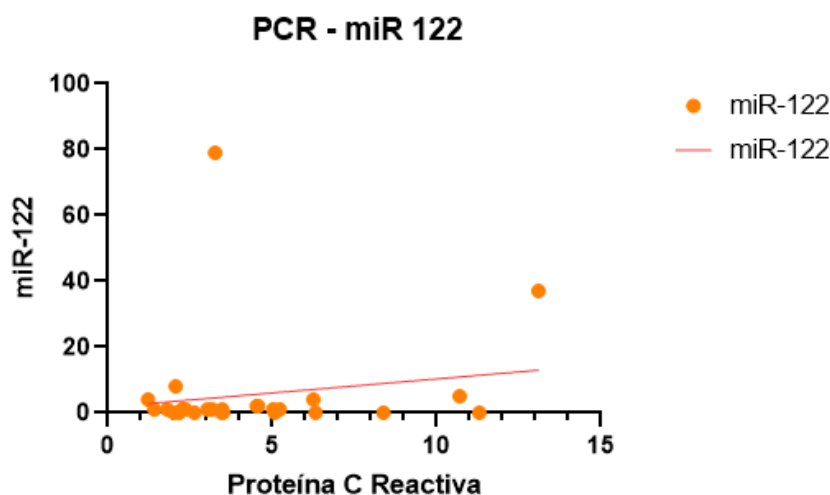


Figura 46. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs PCR en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con TNF- α en plasma

El Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria clave en la inflamación sistémica asociada a la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de TNF- α (Figura 47) se basó en una submuestra de N=18 participantes, debido a la falta de información en la base de datos proporcionada.

La Línea de Regresión muestra una ligera inclinación descendente (pendiente negativa), sugiriendo una correlación negativa extremadamente débil.

Outliers: La presencia de un punto con un valor extremadamente alto de miR-122 y bajo de TNF- α influye en la regresión de Pearson.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r = -0.09706$; Valor $p = 0.7016$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r = -0.06902$; Valor $p = 0.7855$.

Ambos coeficientes son muy cercanos a cero y los valores p son muy altos, confirmando la ausencia de una correlación estadísticamente significativa entre la expresión plasmática del miR-122 y los niveles de TNF- α . El miR-122 y el TNF- α parecen ser variables independientes en la población de estudio.

A pesar de que el miR-122 está relacionado con el daño hepático y la inflamación en otros contextos, la falta de correlación con TNF- α y PCR sugiere que la liberación de miR-122 en esta cohorte podría ser principalmente un marcador de daño o estrés hepático/celular específico (citólisis o desregulación metabólica), y no está directamente acoplado a la vía de la inflamación regulada por el TNF- α . Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

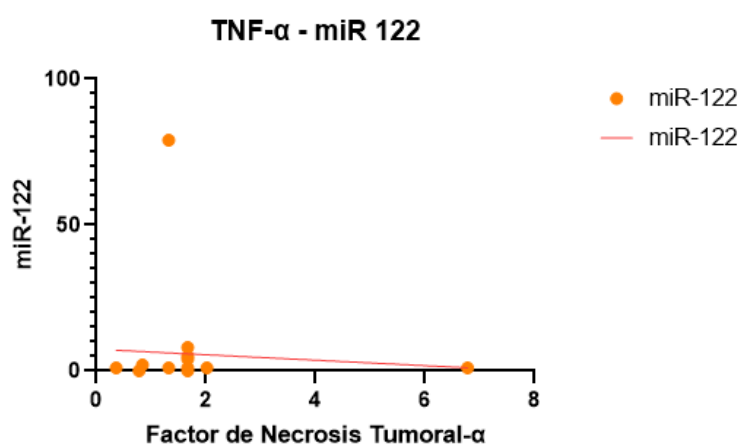


Figura 47. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs TNF- α en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con IL-6 en plasma

La Interleucina 6 (IL-6) es una citoquina clave en la respuesta inflamatoria y en la señalización metabólica de la obesidad.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de IL-6 (Figura 48) se realizó en una submuestra de N=18 participantes.

La Línea de Regresión muestra una clara inclinación descendente (pendiente negativa), sugiriendo una relación inversa. Aunque la dispersión es alta, esta tendencia se mantiene visible

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r = -0.3919$; Valor $p = 0.1077$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r = -0.4367$; Valor $p = 0.0700$.

Ambos coeficientes indican una correlación negativa de fuerza moderada (Pearson $r = 0.43$). Aunque el valor p para Pearson ($p = 0.0700$) y Spearman ($p = 0.1077$) está muy cerca del umbral de significancia ($\alpha = 0.05$), formalmente no es estadísticamente significativo.

La magnitud de los coeficientes indica una fuerte tendencia biológica. Esto sugiere que una mayor expresión de miR-122 se asocia con menores niveles de inflamación sistémica (IL-6).

Este resultado, contradice la hipótesis de que el miR-122 en plasma se libera únicamente por citólisis hepática asociada a inflamación sistémica. Junto con la ausencia de correlación con PCR y TNF- α , esto refuerza la idea de que el miR-122 está vinculado a un proceso metabólico hepático específico (asociado al IMC extremo), más que a la respuesta inflamatoria sistémica general. La falta de significancia podría atribuirse al pequeño tamaño de la muestra (N=18).

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

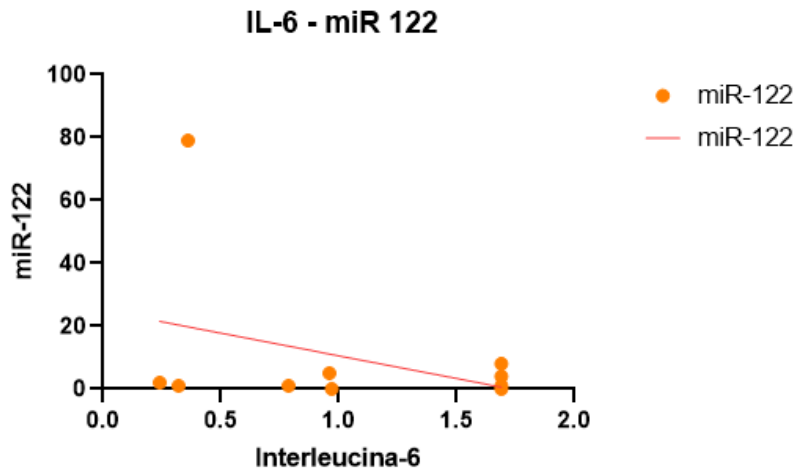


Figura 48. Gráfico de Dispersión (Scatter Plot) de la Expresión de miR-122 vs IL-6 en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con IL-8 en plasma

La Interleucina 8 (IL-8) es una quimiocina que juega un papel importante en el reclutamiento de neutrófilos y en la inflamación crónica de bajo grado.

El análisis de correlación entre la expresión del miR-122 y los niveles de IL-8 (Figura 49) se realizó en una submuestra de N=18 participantes.

La mayoría de los puntos se agrupan en valores muy bajos de ambas variables, y la Línea de Regresión muestra una inclinación ligeramente ascendente (pendiente positiva muy débil). Visualmente, no existe un patrón lineal claro, y la varianza es muy alta.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r = -0.06866$; Valor $p = 0.7866$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r = 0.1683$; Valor $p = 0.5044$.

Ambos coeficientes son muy cercanos a cero, y los valores p son muy altos, confirmando la ausencia de una correlación estadísticamente significativa entre la expresión plasmática del miR-122 y los niveles de IL-8.

Aludiendo a la ausencia de correlación significativa con PCR y $\text{TNF-}\alpha$, y la tendencia negativa con IL-6 ($r = -0.4367$), se concluye que la elevación del miR-122 en esta cohorte no

está asociada con la inflamación sistémica ni con la respuesta de citoquinas inflamatorias agudas o crónicas.

En base a los resultados anteriores, se sugiere que el miR-122 es un marcador altamente específico de un proceso vinculado a la masa corporal y la morfología extrema (IMC/BRI) en la Obesidad Tipo 3, en lugar de ser un biomarcador general de la inflamación o disfunción metabólica sistémica.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

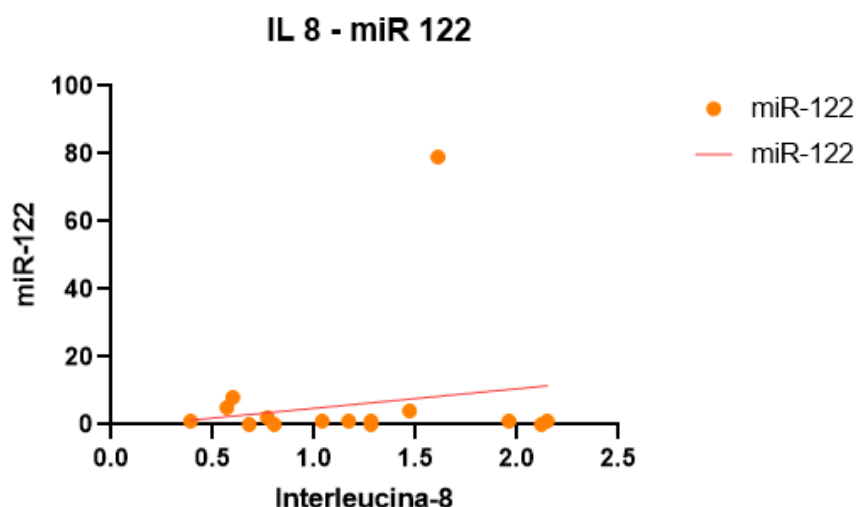


Figura 49. Gráfico de Dispersión (Scatter Plot) de la Expresión de miR-122 vs IL-8 en Plasma.

Correlación de la Expresión de miR-122 con Esteatosis Hepática Metabólica en plasma

El miR-122 se origina predominantemente en el hígado, y la Esteatosis Hepática Metabólica (hígado graso) es la manifestación más común de disfunción hepática asociada a la obesidad.

Para el análisis, la Esteatosis Hepática Metabólica fue codificada como una variable categórica binaria (0=No Esteatosis, 1= Esteatosis/Hígado Graso) (Figura 50).

La gráfica de dispersión mostró la expresión de miR-122 agrupada en los dos puntos del eje X. Aunque los valores más altos de miR-122 (cerca de 80 y 40) se encuentran en el

grupo con Esteatosis (valor 1.0), la Línea de Regresión es prácticamente plana, con una inclinación positiva muy débil. La gran dispersión en ambos grupos domina la relación.

Resultados de Correlación:

- Spearman (Monotónica): Coeficiente $r=-0.1793$; Valor $p=0.3708$.
- Pearson (lineal): Coeficiente $r=0.2304$; Valor $p=0.2476$.

Ambos valores p son mucho mayores que el umbral de significancia ($\alpha=0.05$). Se concluye que no existe una correlación lineal estadísticamente significativa entre la expresión del miR-122 en plasma y la simple presencia o ausencia de Esteatosis Hepática.

A pesar de la fuerte correlación con el IMC ($r=0.4572$, $p=0.0165$) y el BRI, el aumento del miR-122 no está directamente relacionado con la simple acumulación de grasa en el hígado (Esteatosis).

Esto sugiere que la elevación del miR-122 podría reflejar una disfunción hepática subclínica más allá de la esteatosis simple (por ejemplo, estrés hepatocelular o esteatohepatitis/NAFLD más avanzado), que se dispare específicamente en el contexto de la Obesidad Tipo 3, independientemente del grado de esteatosis de otros grupos de obesidad.

Es relevante notar que los puntos con valores de miR-122 inusualmente alto, que se encuentran fuera del agrupamiento principal o “normalidad” del resto de la cohorte, corresponden a participantes prediabéticos.

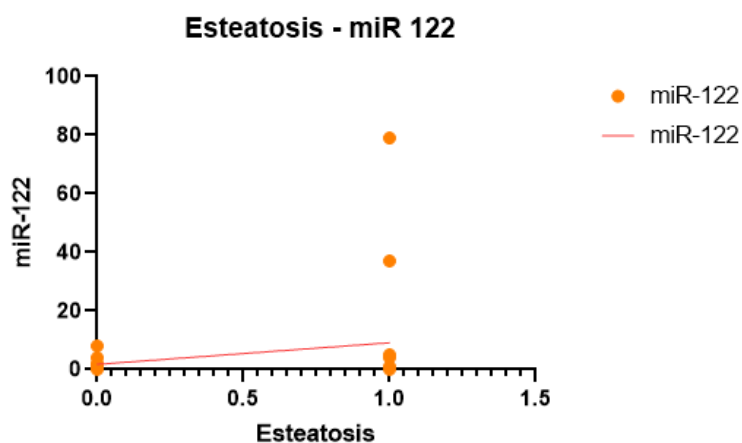


Figura 50. Gráfico de Dispersión (*Scatter Plot*) de la Expresión de miR-122 vs Esteatosis en Plasma.

Análisis de las correlaciones de miR-122 en plasma

El hallazgo principal de este estudio es la asociación selectiva y significativa del miR-122 con indicadores de la severidad de la masa corporal. La correlación positiva y estadísticamente significativa entre la expresión plasmática del miR-122 y el Índice de Masa Corporal (IMC) ($r=0.4572$, $p=0.0165$), junto con la correlación con el Índice de Redondez Corporal (BRI), valida la hipótesis inicial del Objetivo 1: el miR-122 se eleva predominantemente en el grupo con Obesidad Tipo 3.

Esta correlación positiva con el IMC/BRI sugiere que la liberación del miR-122 al plasma está directamente ligada al incremento de la carga de tejido adiposo y la morfología corporal extrema, actuando como un marcador de la magnitud de la enfermedad y el estrés orgánico consecuente.

En contraste con la asociación morfológica, los resultados demuestran una ausencia consistente de correlación estadísticamente significativa entre el miR-122 y todos los marcadores bioquímicos e índices de disfunción metabólica y daño sistémico evaluados (Glucosa, Insulina, HOMA-IR, TGL, LDL, ALT, AST, PCR, TNF- α).

Este patrón sugiere que el miR-122 no actúa como un biomarcador general que refleja la resistencia a la insulina, la dislipidemia o la inflamación sistémica clásica. En esta cohorte, la liberación de miR-122 al plasma no está impulsada por la patología metabólica de bajo grado, sino por un proceso de disfunción hepática asociado directamente a la severidad de la carga corporal.

Si bien la evidencia clínica acumulada (Willeit et al., 2016; Hess et al., 2020) apoya que el miR-122 puede estar elevado en etapas tempranas de daño metabólico (obesidad y resistencia a la insulina) donde su liberación refleja daño hepatocelular o citólisis, los resultados sugieren un fenómeno biológico diferente en etapas avanzadas.

Aunque encontramos una correlación positiva con el IMC (que indica liberación), la falta de correlación con la Esteatosis Hepática Metabólica ($p=0.2476$) y la narrativa que describe la disminución de miR-122 cuando el IMC/Esteatosis aumenta (Nie et al., 2013; Miyaaki et al., 2013) implican que nuestra cohorte puede estar en una etapa avanzada de progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA):

- Etapa Inicial: miR-122 se eleva en plasma por daño inicial.

- Etapa Avanzada: El miR-122 disminuye en el tejido hepático porque se pierde su función protectora (regulación de la oxidación de ácidos grasos y síntesis de colesterol), lo que exacerba la acumulación de grasa. Esta disfunción severa puede resultar en una disminución paradójica del miR-122 en plasma (Cheung et al., 2008), lo cual es lo que podría estar reflejando la falta de correlación con la Esteatosis simple en nuestra muestra.
- Conclusión del Estudio: El miR-122 está reflejando el estrés orgánico provocado por la carga de grasa corporal extrema (IMC), más que la resistencia a la insulina o la hipertrigliceridemia.

Potencial del miR-122 como Biomarcador de Riesgo Metabólico Temprano

Debido a que en las correlaciones los casos de prediabéticos salen de la tendencia (Tabla 10), se tomaron por separado los valores para posteriores indicadores que contemplen mayor cantidad de casos y pacientes con DM2, ya que los resultados indican que si existe una sobreexpresión del miR-122, sin embargo, la cantidad de muestras no es suficiente para establecer una correlación concluyente.

Es fundamental mencionar, que la correlación de la expresión de miR-122 en prediabéticos fue consistente en las correlaciones ya que, como anteriormente se observó en cada correlación un valor de miR-122 más elevado respecto a los otros grupos analizados.

Tabla 10. Correlación de la Expresión de miR-122 en prediabéticos.

Correlación	Prediabético 1	Prediabético 2	Prediabético 3	Prediabético 4	Prediabético 5
Glucosa-miR122	1	79	37	0	2
Edad-miR-122	2	37	79	0	0
Glucosa/Insulina-miR-122	0		79		
Insulina-miR-122	0		79		
Circunferencia de cintura-miR-122	1	37	79	1	2
Homa IR-miR-122	1		79		
HOMA-β-miR-122	1		79		
Índice de Matsuda-miR-122	1		79		
Colesterol-miR-122	1	37	79	4	2
Triglicéridos-miR-122	1	37	79	0	4
HDL-miR-122	1	37	79	0	1
LDL-miR-122	1	37	79	1	2
FO-miR-122	0	0	0	4	8
ALT-miR-122	0	37	79	0	4
AST-miR-122	0	37	79	0	1
PCR-miR-122	0	37	79	1	2
TNF-α-miR-122	8		1		
IL-6-miR-122	8		79		
IL-8-miR-122	1		79		
IMC-miR-122	1	37	79	4	2
Esteatosis Hepática Metabólica-miR-122	4	37	79	4	1
BRI-miR-122	1	37	79	0	2
ABSI-miR-122	8	37	79	4	1
CMI-miR-122	1	37	79	0	1
TyG-miR-122	5	37	79	0	1
VAI-miR-122	8	37	79	2	1
LAP-miR-122	1	37	79	2	1
AIP-miR-122	1	37	79	2	1

CONCLUSIONES

El presente trabajo de investigación cumplió con sus objetivos al analizar la expresión plasmática del microRNA-122 (miR-122) en una cohorte de adultos con prediabetes y diferentes grados de obesidad. Los hallazgos principales se resumen a continuación:

Relación con la Obesidad (Objetivo Específico 1)

- Discriminación de Grupos: La expresión plasmática del miR-122 demostró ser un biomarcador selectivo de la severidad de la obesidad. Se encontró que los niveles de miR-122 son significativamente más altos en el grupo con Obesidad Tipo 3 en comparación con los grupos de Obesidad Tipo 1 y Obesidad Tipo 2 (Kruskal-Wallis $p=0.0028$).
- El miR-122 actúa como un biomarcador de la forma más avanzada de obesidad, validando su utilidad en la identificación de la carga de enfermedad extrema.

2. Correlación con la Morfología Corporal (Objetivo Específico 2)

- Asociación Positiva: La expresión del miR-122 se correlacionó positiva y significativamente con los indicadores de severidad de la masa corporal y adiposidad central:
 - Índice de Masa Corporal (IMC): Correlación significativa $r=0.4572$, $p=0.0165$.
 - Índice de Redondez Corporal (BRI): Correlación significativa $r=0.4404$, $p=0.0215$.
- El miR-122 está asociado selectivamente con la morfología corporal extrema y la adiposidad central/visceral.

3. Ausencia de Correlación con Marcadores Sistémicos (Objetivo Específico 3)

- Independencia Metabólica: Se confirmó la ausencia de correlación estadísticamente significativa entre el miR-122 y la totalidad de los marcadores bioquímicos clásicos: Glucosa, Insulina, HOMA-IR, HOMA- β , Colesterol Total, Triglicéridos, HDL, LDL, y los índices compuestos de riesgo cardio-metabólico (VAI, CMI, LAP, AIP).

- Independencia Inflamatoria: No se encontró ninguna correlación significativa entre el miR-122 y los marcadores de inflamación sistémica clásica (PCR, TNF- α , IL-6, IL-8).

A pesar de las correlaciones positivas con la morfología, el análisis también mostró que, en este conjunto de muestras biológicas, la expresión del miR-122 presenta tendencias negativas con el IMC en Spearman y la Esteatosis Hepática. Esto sugiere que, en el contexto de la obesidad avanzada de la cohorte, la disminución de la expresión plasmática del miR-122 podría ser un reflejo de una disfunción hepática progresiva, donde la pérdida de este regulador clave de la homeostasis lipídica se asocia con un peor perfil metabólico y exacerba la acumulación de grasa hepática (lo cual es consistente con la literatura que describe el miR-122 como protector).

Se observó consistentemente que los valores de expresión de miR-122 más inusualmente altos dentro de la cohorte correspondieron a los participantes clasificados en la condición metabólica de Prediabetes, sugiriendo que, si bien el miR-122 no mostró correlación con los marcadores de resistencia a la insulina (HOMA-IR, HOMA- β) o dislipidemia a nivel global de la cohorte, su elevación extrema podría estar ligada a las primeras etapas de la disfunción metabólica (Prediabetes).

También, se puede inferir que el miR-122 tiene potencial como un biomarcador asociado a la identificación temprana del riesgo metabólico, a diferencia de su falta de asociación con la severidad en las etapas crónicas y avanzadas de la enfermedad, las cuales dominan la población de Obesidad Tipo 3.

Este trabajo sugiere que el miR-122 en plasma no actúa como un biomarcador general que refleje la resistencia a la insulina o la dislipidemia, sino como un marcador específico de la progresión y severidad morfológica de la obesidad.

Se recomienda promover mayor investigación con una cohorte más amplia para confirmar la especificidad del miR-122 a la Obesidad Tipo 3 y su potencial como herramienta de diagnóstico temprano o clasificación de riesgo en poblaciones nacionales e internacionales.

ANEXO 1. Documento de proyecto original aprobado



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de
Medicina Genómica

Ciudad de México, 23 de junio de 2023
Dictamen No. 10/2023

Comité de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica

El Comité de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), con fundamento en lo dispuesto por los artículos 99, 100, 102 y 11 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, 41, fracciones I y III de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, artículo 4º, fracción IV del Estatuto Orgánico del INMEGEN y de conformidad con su propio Manual de Funcionamiento, emite el presente documento.

Título de Proyecto	"Identificación de microRNAs de vesículas circulantes asociados con la resistencia a la insulina, perfil inflamatorio, hígado graso no alcohólico y alteraciones en fondo de ojo en adultos con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión de la Ciudad de México".
Investigador Responsable	Dra. María Elizabeth Tejero Barrera
Documentos sometidos a revisión	- Protocolo, Anexo 1- Consentimiento SECTEI Anexo 2- Predicción de Esteatosis Hepática no Alcohólica... Anexo 3- IMG 20210325 Anexo 4- Carta respuesta a Comentarios Anexo 5- PROTOCOLO C-MIRNAS corregido.
Comentarios al Proyecto de Investigación	El proyecto fue evaluado por tres miembros del comité de Investigación, los comentarios adicionales hechos por los evaluadores fueron respondidos de forma adecuada por la investigadora principal.
Fecha de Elaboración del Dictamen	23 de junio de 2023
Resolución de la Evaluación	APROBADO

Durante la 1a. Sesión Conjunta del Comité Investigación y del Comité de Ética en Investigación del INMEGEN, revisamos las respuestas a los comentarios de los revisores al protocolo No. 449, aceptándose las razones propuestas por la investigadora principal para el cambio de nombre del mismo, por lo que la resolución de la evaluación del proyecto es: **Aprobado**.

Dr. Alfredo Hidalgo Miranda
Presidente del Comité de Investigación del
Instituto Nacional de Medicina Genómica.



REFERENCIAS

1. Arturo, Iglesias, T., & David, V. G. (2025). Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(2), 69–77. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002
2. Ameling, S., Kacprowski, T., Ravi Kumar Chilukoti, Malsch, C., Liebscher, V., Suhre, K., Maik Pietzner, Friedrich, N., Homuth, G., Hammer, E., & Uwe Völker. (2015). Associations of circulating plasma microRNAs with age, body mass index and sex in a population-based study. *BMC Medical Genomics*, 8(1), 61–61. <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0136-7>
3. Ban, E., & Song, E. J. (2022). Considerations and Suggestions for the Reliable Analysis of miRNA in Plasma Using qRT-PCR. *Genes*, 13(2), 328–328. <https://doi.org/10.3390/genes13020328>
4. Benavides-Aguilar, J. A., Torres-Copado, A., Isidoro-Sánchez, J., Pathak, S., Duttaroy, A. K., Banerjee, A., & Paul, S. (2023). The Regulatory Role of MicroRNAs in Obesity and Obesity-Derived Ailments. *Genes*, 14(11), 2070. <https://doi.org/10.3390/genes14112070>
5. Behrooz, M., Samaneh Hajjarzadeh, Houman Kahroba, Alireza Ostadrahimi, & Milad Bastami. (2023). Expression pattern of miR-193a, miR122, miR155, miR-15a, and miR146a in peripheral blood mononuclear cells of children with obesity and their relation to some metabolic and inflammatory biomarkers. *BMC Pediatrics*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03867-9>
6. Budak, H., Reyhan Bulut, Kantar, M., & Burcu Alptekin. (2015). MicroRNA nomenclature and the need for a revised naming prescription. *Briefings in*
7. Callaway, E., & Sanderson, K. (2024). Medicine Nobel awarded for gene-regulating “microRNAs.” *Nature*, 634(8034), 524–525. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03212-9>
8. Castaño, C., Meza-Ramos, A., Batlle, M., Guasch, E., Novials, A., & Párrizas, M. (2022). Treatment with EV-miRNAs Alleviates Obesity-Associated Metabolic Dysfunction in Mice. *InteARNtional JouARNI of Molecular Sciences*, 23(23), 14920–14920. <https://doi.org/10.3390/ijms232314920>
9. Campos-Nonato, I., Galván-Valencia, Ó., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., & Barquera, S. (2023). Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 65, s238–s247. <https://doi.org/10.21149/14809>
10. Catanzaro, G., Conte, F., Trocchianesi, S., Splendiani, E., Bimonte, V. M., Edoardo Mocini, Filardi, T., Po, A., Zein Mersini Besharat, Gentile, M. C., Paci, P., Morano, S., Migliaccio, S., & Ferretti, E. (2023). Network analysis identifies circulating miR-155 as predictive biomarker of type 2 diabetes mellitus development in obese patients: a pilot study. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46516-y>
11. Cheung, O., Puri, P., Eicken, C., Contos, M. J., Mirshahi, F., Maher, J. W., Kellum, J. M., Min, H., Luketic, V. A., & Sanyal, A. J. (2008). Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology*, 48(6), 1810–1820. <https://doi.org/10.1002/hep.22569>
12. De Salud, S. (s. f.). Sobre peso y obesidad, factores de riesgos para desarrollar diabetes. gob.mx. <https://www.gob.mx/salud/articulos/sobrepeso-y-obesidad-factores-de-riesgos-para-desarrollar-diabetes>
13. Diabetes de tipo 2 - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic. (n.d.). <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199#:~:text=Por%20lo%20general%2C%20la%20diabetes,pruebas%20separadas%20se%20considera%20diabetes.>
14. Dilek Sivri, & Makbule Gezmen-Karadağ. (2024). Effects of Phytochemicals on Type 2 Diabetes via MicroRNAs. *Current Nutrition Reports*, 13(3), 444–454. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00549-5>
15. Esau, C., Davis, S., Murray, S. F., Yu, X. X., Pandey, S. K., Pear, M., Watts, L., Booten, S. L., Graham, M., McKay, R., Subramaniam, A., Propp, S., Lollo, B. A., Freier, S., Bennett, C. F., Bhanot, S., & Monia, B. P. (2006). miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in

- vivo antisense targeting. *Cell Metabolism*, 3(2), 87–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.005>
16. Fundación Instituto Roche - Glosario de genética - transcriptasa inversa. (s. f.). <https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/transcriptasa+inversa>
 17. Giner, M., Montoya, M. J., Vázquez, M. A., Miranda, C., Miranda, M. J., & Pérez-Cano, R. (2016). ¿Qué son los microRNAs?: posibles biomarcadores y dianas terapéuticas en la enfermedad osteoporótica. *Revista de Osteoporosis Y Metabolismo Mineral*, 8(1), 40–44. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2016000100007
 18. Hess, A. L., Larsen, L. H., Udesen, P. B., Sanz, Y., Larsen, T. M., & Dalgaard, L. T. (2020). Levels of Circulating miR-122 are Associated with Weight Loss and Metabolic Syndrome. *Obesity*, 28(3), 493–501. <https://doi.org/10.1002/oby.22704>
 19. Heinke, P., Rost, F., Rode, J., Trus, P., Simonova, I., Lázár, E., Feddema, J., Welsch, T., Alkass, K., Salehpour, M., Zimmermann, A., Seehofer, D., Possnert, G., Damm, G., Druid, H., Bruschi, L., & Bergmann, O. (2022). Diploid hepatocytes drive physiological liver renewal in adult humans. *Cell Systems*, 13(6), 499–507.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2022.05.001>
 20. Huang, X., Chen, J., Ren, Y., Fan, L., Xiang, W., & He, X. (2022). Exosomal miR-122 promotes adipogenesis and aggravates obesity through the VDR/SREBF1 axis. *Obesity*, 30(3), 666–679. <https://doi.org/10.1002/oby.23365>
 21. Hisamitsu Miyaaki, Ichikawa, T., Kamo, Y., Taura, N., Honda, T., Shibata, H., Milazzo, M., Fornari, F., Gramantieri, L., Bolondi, L., & Nakao, K. (2013). Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 34(7), e302–7. <https://doi.org/10.1111/liv.12429>
 22. Ivette, M. (2023, June 9). Revisión bibliográfica sobre diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico. Uta.edu.ec; Universidad Técnica de Ambato/ Facultad de Ciencias de Salud /Carrera de Medicina. <https://repositorio.uta.edu.ec/items/e4b6d13d-2166-4be2-bf44-80f6c0b2a6f9>
 23. Jankauskas, S. S., Gambardella, J., Sardu, C., Lombardi, A., & Santulli, G. (2021). Functional Role of miR-155 in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Non-Coding ARN*, 7(3), 39. <https://doi.org/10.3390/ncARN7030039>
 24. Jopling, C. (2012). Liver-specific microRNA-122 : Biogenesis and function. *ARN Biology*, 9(2), 137–142. <https://doi.org/10.4161/ARN.18827>
 25. Jiang, K., Luan, H., Pu, X., Wang, M., Yin, J., & Gong, R. (2022). Association Between Visceral Adiposity Index and Insulin Resistance : A Cross-Sectional Study Based on US Adults. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.921067>
 26. Kaneva, A. M., & Bojko, E. R. (2021). Age-adjusted cut-off values of lipid accumulation product (LAP) for predicting hypertension. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90648-y>
 27. Kurniawan, L. B. (2024). Triglyceride-Glucose Index As A Biomarker Of Insulin Resistance, Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, And Cardiovascular Disease : A Review. *EJIFCC*, 35(1), 44. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11063788/#:~:text=The%20association%20of%20the%20increased,\)/2\)%20%5B6%5D](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11063788/#:~:text=The%20association%20of%20the%20increased,)/2)%20%5B6%5D)
 28. Li, Y., & Zeng, L. (2024). Comparison of seven anthropometric indexes to predict hypertension plus hyperuricemia among U.S. adults. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1301543>
 29. Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2– $\Delta\Delta CT$ Method. *Methods*, 25(4), 402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
 30. Lecube, A. (2024). Impacto de la obesidad y la diabetes en la salud y en la enfermedad cardiovascular. *Atención Primaria*, 56(12), 103045–103045. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.103045>
 31. Matar-Khalil, S. R., & Rubio-Sandoval, F. C. (2021). deterioro cognitivo como una complicación de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Nova*, 19(37), 25–41. <https://doi.org/10.22490/24629448.5473>

32. Mahesh, G., & Biswas, R. (2019). MicroRNA-155 : A Master Regulator of Inflammation. *JouARNI of Interferon & Cytokine Research*, 39(6), 321–330. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0155>
33. Martyn, J A. J., Kaneki, M., Yasuhara, S., Warner, David S., & Warner, Mark A. (2008). Obesity-induced Insulin Resistance and Hyperglycemia. *Anesthesiology*, 109(1), 137–148. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181799d45>
34. Mendoza-Soto, A. B. (2022). MicroRNAs: Una opción emergente para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Casos Y Revisiones de Salud*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.1s.1>
35. Medley, J. C., Ganesh Panzade, & Zinovyeva, A. Y. (2020). microRNA strand selection: Unwinding the rules. *Wiley Interdisciplinary Reviews - RNA*, 12(3), e1627–e1627. <https://doi.org/10.1002/wrna.1627>
36. microRNA. (N.d.). Retrieved diciembre 10, 2024, from <https://bioinfo2.ugr.es/presentaciones/genomica/microRNA.pdf>
37. Miguel, L., Manuel, J., & Miranda, M. P. (2009). Validación de índices antropométricos alteARNtivos como marcadores del riesgo cardiovascular. *Endocrinología Y Nutrición*, 56(9), 439–446. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(09\)72964-x](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(09)72964-x)
38. Muñoz-Garach, A., Diaz-Perdigones, C., & Tinahones, F. J. (2016). Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología Y Nutrición*, 63(10), 560–568. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008>
39. MIR122 microRNA 122 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. (2025). Nih.gov. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Cmd=DetailsSearch&Db=gene&Term=406906&utm_source=
40. Micro-ARN - Labster. (2025). Labster.com. <https://theory.labster.com/es/microRNAs/>
41. Nagayama, D., Kentaro Fujishiro, Watanabe, Y., Yamaguchi, T., Suzuki, K., Saiki, A., & Shirai, K. (2022). A Body Shape Index (ABSI) as à Variant of Conicity Index Not Affected by the Obesity Paradox : A Cross-Sectional Study Using Arterial Stiffness Parameter. *JouARNI of Personalized Medicine*, 12(12), 2014–2014. <https://doi.org/10.3390/jpm12122014>
42. Nie, Y., Cao, J., Zhou, Y., Liang, X., Du, Y., Wan, Y. Y., & Li, Y. (2013). The Effect of miRNA-122 in Regulating Fat Deposition in a Cell Line Model. *Journal of Cellular Biochemistry*, 115(5), 839–846. <https://doi.org/10.1002/jcb.24725>
43. Long, J.-K., Dai, W., Zheng, Y.-W., & Zhao, S.-P. (2019). miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Medicine*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0085-2>
44. Organizacionmundialdesalud.org. (2024, julio 26). Introducción a la obesidad y la diabetes La obesidad y la diabetes Read more. Vida Saludable Online -; Vida saludable online. <https://organizacionmundialdesalud.org/la-relacion-entre-la-obesidad-y-la-diabetes-una-mirada-profunda/>
45. Parmar, M. Y. (2018). Obesity and Type 2 diabetes mellitus. *Integrative Obesity And Diabetes*, 4(4). <https://doi.org/10.15761/ioid.1000217>
46. Pagacz, K., Kucharski, P., Smyczynska, U., Grabia, S., Chowdhury, D., & Fendler, W. (2020). A systemic approach to screening high-throughput RT-qPCR data for a suitable set of reference circulating miRNAs. *BMC Genomics*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6530-3>
47. Petrelli, A., Cugnata, F., Carnovale, D., Bosi, E., Libman, I. M., Piemonti, L., Cuthbertson, D., & Sosenko, J. M. (2023). HOMA-IR and the Matsuda Index as predictors of progression to type 1 diabetes in autoantibody-positive relatives. *Diabetologia*, 67(2), 290–300. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06034-y>
48. Portal INSP. (2025). Insp.mx. <https://insp.mx/informacion-relevante/como-esta-la-diabetes-en-mexico>
49. Rakib, A., Kiran, S., Mandal, M., & Singh, U. P. (2022). MicroRNAs: a crossroad that connects obesity to immunity and aging. *Immunity & Ageing*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00320-w>
50. Rada, C. R., Rodriguez, Á. C., Roldán, C. C., Marcos, M. ^a L. T., Ávila, M. R. de, & López, P. J. T. (2021). Análisis de la relación entre Diabetes Mellitus tipo 2 y la obesidad con los

- factores de riesgo cardiovascular. *JouARNI of Negative and No Positive Results*, 6(2), 411–433. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3817>
51. Ramírez-Pacheco, A., Moreno-Guerrero, S. S., & Medina-Sanson, A. (2013). Herramientas moleculares y su utilidad en el cáncer pediátrico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 12(3), 162–173. <https://www.elsevier.es/pt-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-herramientas-moleculares-su-utilidad-el-X1665920113270127>
 52. Robles-Remacho, A., Martos-Jamai, I., Tabraue-Chávez, M., Aguilar-González, A., Laz-Ruiz, J. A., Cano-Cortés, M. V., López-Delgado, F. J., Guardia-Monteagudo, J. J., PeARNgallo, S., Diaz-Mochon, J. J., & Sanchez-Martin, R. M. (2024). Click chemistry-based dual nanosystem for microRNA-122 detection with single-base specificity from tumour cells. *JouARNI of Nanobiotechnology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-024-03071-6>
 53. Rodríguez-Rada, C., Celada-Rodríguez, Á., Celada-Roldán, C., Loreto, T.-M. M., Mario, R. Á., Tárraga-López, P. J., Rodríguez-Rada, C., Celada-Rodríguez, Á., Celada-Roldán, C., Loreto, T.-M. M., Mario, R. Á., & Tárraga-López, P. J. (2021). Análisis de la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad con los factores de riesgo cardiovascular. *JouARNI of Negative and No Positive Results*, 6(2), 411–433. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3817>
 54. Regulación de la expresión génica: el rol de los microRNAs. Cfe.edu.uy. <http://repositorio.cfe.edu.uy/123456789/2755/>
 55. Romero-Ibarguengoitia, M. E., Herrera-Rosas, A., Domínguez-Mota, A. A., Camas-Benitez, J. T., Serratos-Canales, M. F., León-Hernández, M., González-Chávez, A., López-Ortiz, E., Srinivas Mummidi, Duggirala, R., & López-Alvarenga, J. C. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease can be predicted by retinal vascular changes in patients with obesity without hypertension or diabetes. *European JouARNI of Gastroenterology & Hepatology*, 29(8), 962–967. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000900>
 56. Rosario. (2019). *Perfil de expresión del miR-122 circulante en individuos obesos y no obesos del Cercado de Lima- 2019*. Concytec.gob.pe. https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNMS_4251d60a910dab2f44fc3da5cf2d4b19/Details
 57. RS Investigación. (2025, marzo). Impacto de la obesidad en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo II. RSI - Revista Sanitaria de Investigación. <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/impacto-de-la-obesidad-en-el-desarrollo-de-la-diabetes-mellitus-tipo-ii/>
 58. Sharafi, P., Akyol, M., Gultekin, E., Sakar, R., Ardicoglu Akisin, N. Y., & Gocmen, J. S. (2025). Exploring the influence of vitamin C concentrations on the dynamics of RT-PCR assay reactions. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91154-1>
 59. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., & Williams, R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the InteARNtional Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
 60. Sánchez, C. L. (2021, December 18). Bases bioquímicas del Sistema Nervioso. Academia.edu; Centro Universitario de Estudios Medioambientales. https://www.academia.edu/95084944/Bases_bioqu%C3%ADmicas_del_Sistema_Nervioso
 61. Salvador, J., & Escalada, J. (2010). Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2. *Avances En Diabetología*, 26(3), 151–155. [https://doi.org/10.1016/s1134-3230\(10\)63004-9](https://doi.org/10.1016/s1134-3230(10)63004-9)
 62. Sergio, D., & Coloma, M. (n.d.). Estudio de la asociación entre alteraciones de la secuencia de micro-ARN y de la actividad eléctrica cerebral a lo largo del continuo de la enfermedad del Alzheimer. Retrieved December 3, 2024, from <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/69709/TFGMIB3472.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 63. Singh, D. D., Shati, A. A., Alfaifi, M. Y., Eldin, S., Han, I., Choi, E.-H., & Yadav, D. K. (2022). Development of Dementia in Type 2 Diabetes Patients: Mechanisms of Insulin Resistance and Antidiabetic Drug Development. *Cells*, 11(23), 3767–3767. <https://doi.org/10.3390/cells11233767>

64. Silveira Assmann, T., Dávalos, A., & Martínez, J. A. (2022). Aportación de los microRNAs al diagnóstico pronóstico y tratamiento del paciente con obesidad. *Nutrición Clínica En Medicina*, XVI (1), 47-64. <https://www.nutricionclinicaenmedicina.com>
65. Sosa, J. T. (2025, febrero 13). Obesidad, diabetes y cáncer: los grandes retos actuales para la salud pública en México. *Infobae*. <https://www.infobae.com/mexico/2025/02/13/obesidad-diabetes-y-cancer-los-grandes-retos-actuales-para-la-salud-publica-en-mexico/>
66. Super User. (2022). Los microRNAs: pequeñas moléculas de gran potencial. *MasterBootStrap*. <https://www.ugto.mx/investigacionyposgrado/eugreka//contribuciones/445-los-microRNAs-pequenas-moleculas-de-gran-potencial>
67. Venneri, M., & Passantino, A. (2023). MiARN: what clinicians need to know. *European JouARNI of InteARNI Medicine*, 113, 6–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.05.024>
68. Want, A., Karolina Staniak, Wioleta Grabowska-Pyrzewicz, Aleksandra Fesiuk, Barczak, A., Tomasz Gabryelewicz, Agnieszka Kulczyńska-Przybik, Mroczko, B., & Wojda, U. (2023). Optimized RT-qPCR and a novel normalization method for validating circulating miRNA biomarkers in ageing-related diseases. *Scientific Reports*, 13(1), 20869–20869. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47971-3>
69. Wang, X., Zhang, X., Yuan, J., Wu, J., Deng, X., Peng, J., Wang, S., Yang, C., Ge, J., & Zou, Y. (2018). Evaluation of the performance of serum miRNAs as normalizers in microRNA studies focused on cardiovascular disease. *Journal of Thoracic Disease*, 10(5), 2599–2607. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.128>
70. World. (2025, mayo 7). Obesidad y sobrepeso. *Who.int*; World Health Organization: WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
71. Willeit, P., Skroblin, P., Moschen, A. R., Yin, X., Kaudewitz, D., Zampetaki, A., Barwari, T., Whitehead, M., Ramírez, C. M., Goedeke, L., Rotllan, N., Bonora, E., Hughes, A. D., Santer, P., Fernández-Hernando, C., Tilg, H., Willeit, J., Kiechl, S., & Mayr, M. (2016). Circulating MicroRNA-122 Is Associated With the Risk of New-Onset Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 66(2), 347–357. <https://doi.org/10.2337/db16-0731>
72. Xavier Bofill-De Ros, & Andersson, U. (2023). Recent progress in miARN biogenesis and decay. *ARN Biology*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/15476286.2023.2288741>
73. Yoon, H., Jeon, D. J., Park, C. E., You, H. S., & Moon, A. E. (2016). Relationship between homeostasis model assessment of insulin resistance and beta cell function and serum 25-hydroxyvitamin D in non-diabetic Korean adults. *JouARNI of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 59(2), 139–144. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.15-143>
74. Zhao, M., Xiao, M., Zhang, H., Tan, Q., Ji, J., Cheng, Y., & Lu, F. (2025). Relationship between plasma atherogenic index and incidence of cardiovascular diseases in Chinese middle-aged and elderly people. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86213-6>
75. Zhang, X., Ma, N., Lin, Q., Chen, K., Zheng, F., Wu, J., Dong, X., & Niu, W. (2024). Body Roundness Index and All-Cause Mortality Among US Adults. *JAMA Network Open*, 7(6), e2415051–e2415051. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15051>
76. Zhu, M., Jin, H., Yin, Y., Xu, Y., & Zhu, Y. (2025). Association of cardiometabolic index with all-cause and cardiovascular mortality among middle-aged and elderly populations. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83914-2>