

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Informe de conclusión de Servicio Social

Asociación del polimorfismo rs9282541 del gen *ABCA1* con la presencia de obesidad en población mestiza mexicana de la Ciudad de México y Zona Metropolitana

Presenta:

María Fernanda Hernández Jiménez 2183025801

Asesores:

Dr. Hugo César Ramírez Saad
Asesor interno

Dr. César Ángel Hernández Guerrero
Asesor externo

Ciudad de México, 25 de abril de 2022.

RESUMEN

Introducción: En México, la obesidad representa un problema de salud pública, siendo los factores hereditarios, una de las causas principales de su prevalencia. En los últimos años, se han identificado polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) asociados al desarrollo de enfermedades metabólicas, entre los que destaca rs9282541 del gen *ABCA1*, endémico de poblaciones mexicanas mestizas o indígenas y asociado previamente al desarrollo de dislipidemias y diabetes mellitus tipo 2. **Objetivo:** analizar la asociación del SNP rs9282541 con la presencia de obesidad y su relación con marcadores bioquímicos y clínicos en población mexicana mestiza. **Métodos:** se analizó una muestra de 100 adultos con normopeso y 100 con obesidad. Se tomaron medidas antropométricas y una muestra de sangre periférica para medición de triglicéridos, glucosa, HDL-c, LDL-c y colesterol total. El genotipado se realizó mediante ensayos Taqman®. Los resultados genéticos fueron comparados entre los grupos de casos y controles mediante la prueba χ^2 . Los marcadores bioquímicos se compararon con pruebas *t de student* y de *Mann-Whitney*; estableciendo $p \leq 0.05$ como diferencia significativa. **Resultados:** la frecuencia genotípica fue la misma en los grupos de casos y controles (GG=0.89 y AA/AG= 0.11). Una mayor concentración plasmática de triglicéridos y colesterol total se relacionó a la presencia del alelo de riesgo (A) en personas con obesidad tipo II. La presencia del alelo está relacionada a un menor peso y LDL-c en personas con obesidad II y III, respectivamente; así como a una menor concentración de HDL-c en personas con obesidad. **Conclusión:** no se encontró asociación significativa entre la presencia del rs9282541 y obesidad, aunque las personas con obesidad portadores del alelo A presentaron diferentes concentraciones de HDL-c, LDL-c, colesterol total y triglicéridos; sugiriendo que es un factor de riesgo al influir en el metabolismo del colesterol.

PALABRAS CLAVE

Polimorfismo de nucleótido único, SNP *ABCA1*, rs9282541, obesidad, población mexicana.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Obesidad y sobrepeso	5
2.2 Polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs)	5
2.2.1 <i>ABCA1</i> (rs9282541)	6
2.3 Genotipado	7
2.3.1 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)	8
2.3.2 PCR en tiempo real (RT-PCR)	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3.1 Pregunta de investigación	9
3.2 Objetivos	9
3.2.1 Objetivo general	9
3.2.2 Objetivos específicos	9
3.3 Variables	10
3.3.1 Variable independiente	10
3.3.2 Variables dependientes	10
3.4 Justificación	10
4. MATERIALES Y MÉTODOS	11
4.1 Sujetos de investigación	11
4.2 Química sanguínea	11
4.3 Genotipado	11
4.4. Análisis estadístico	12
5. RESULTADOS	13
5.1 Genotipado	13
5.2 Análisis de asociación	15
5.2.1 Asociación del polimorfismo con obesidad	15
5.2.2 Efecto de la presencia del polimorfismo sobre las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas	16
6. DISCUSIÓN	20
7. CONCLUSIONES	23
8. BIBLIOGRAFÍA	24

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo y en órganos periféricos. En México, representa un problema de salud pública, debido a su amplia prevalencia en todos los grupos de edades de todas las regiones del país. Tan sólo hablando de adultos, más de tres cuartas partes de la población presenta sobrepeso o algún grado de obesidad; por lo que se espera que para el 2060, los gastos relacionados a ésta superen el 4.6% del PIB *per cápita* (Shamah et al., 2020; World Obesity Federation, 2021). Entre los factores que más influyen en su prevalencia, están los hereditarios, pues representan del 40 al 70% del riesgo a desarrollarla (Pérez y Cruz, 2019).

En años recientes, los Polimorfismos de Nucleótidos Únicos (*SNPs*, por sus siglas en inglés) han destacado en la investigación en las áreas de la genética y la salud. Estas modificaciones genéticas de un solo nucleótido poseen el potencial de alterar la capacidad de una proteína para unirse a su sustrato o inhibidores, además de que pueden modificar su localización subcelular. Por ello, algunos *SNPs* se encuentran asociados al desarrollo de ciertas enfermedades hereditarias como obesidad, o a la susceptibilidad ante factores ambientales o medicamentos; lo que los hace piezas clave en la evolución del genoma (Shastry, 2007; MedlinePlus, 2022). Desafortunadamente, la mayoría de los estudios de asociación se han realizado en poblaciones asiáticas o europeas, que no representan la diversidad genética de la población mexicana.

En 2007, Villarreal-Molina y colaboradores reportaron por primera vez la variante rs9282541 del gen *ABCA1*, el cual tiene un importante papel en la homeostasis del colesterol. Se reportó que la presencia del *SNP* predispone a dislipidemias, diabetes mellitus e incluso obesidad, y cabe destacar que se ha encontrado únicamente en nativos americanos, específicamente en mexicanos mestizos e indígenas (Acuña-Alonzo et al., 2010). De esta manera, la presente investigación tiene el objetivo de analizar si existe una asociación entre el *SNP* rs9282541 del gen *ABCA1* y el riesgo a padecer obesidad, con el fin de proporcionar información de este polimorfismo en la población mexicana mestiza; esperando que sea de utilidad en la medicina preventiva en el país.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Obesidad y sobrepeso

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa, que puede ser perjudicial para la salud, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2021). Para detectarlos, se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC), que indica la relación entre el peso y la talla. Éste se calcula dividiendo el peso en kilos de una persona entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2); un IMC menor a 18.5 indica peso insuficiente, pero si es mayor a 30, indica obesidad; no obstante, valores entre 18.5 y 24.9, se encuentran en el rango del peso saludable. Cabe destacar que, una persona con sobrepeso tiene IMC entre 25.0 y 29.9; en específico, un valor entre 30.0 y 34.9 se considera obesidad tipo 1, si está entre 35.0 y 39.9 se trata de obesidad tipo 2 y si es igual o mayor a 40, se considera obesidad tipo 3 (OMS, 2021; ISSSTE, 2016).

La relevancia de un IMC elevado radica en que es un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades crónicas, también llamadas comorbilidades. La evaluación del estado de riesgo de un paciente requiere de exámenes para detectar la presencia de enfermedades coronarias y/o arterioescleróticas, enfermedades metabólicas; diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias, síndrome metabólico y apnea del sueño; otras comorbilidades como osteoartritis, anormalidades ginecológicas, cálculos biliares, neoplasias malignas; y factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión, alto nivel de colesterol unido a “lipoproteínas de baja densidad” (*LDL-c*), bajo nivel de colesterol unido a “lipoproteínas de alta densidad” (*HDL-c*) y alteración de la glucosa en ayunas y edad mayor a 45 años (hombres) o 55 años (mujeres postmenopáusicas). De esta manera, los pacientes que tengan por lo menos tres de los factores previamente mencionados, se consideran de alto riesgo (MedStar Health, 2022; Hernández et al., 2018).

Asimismo, existen otros indicadores de la distribución de grasa en el cuerpo, como la circunferencia de la cadera y el índice cintura-cadera (ICC), los cuales indican la presencia de excesos de grasa en el abdomen en relación con la grasa total (MedStar Health, 2022). De acuerdo con la OMS, una circunferencia de cadera >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres, así como un $\text{ICC} \geq 90$ en hombres y ≥ 0.85 en mujeres; son factores de riesgo para el desarrollo de comorbilidades (World Health Organization, 2008).

Por otro lado, el origen de la obesidad y el sobrepeso puede deberse a factores genéticos, ambientales y sociales. No obstante, los factores hereditarios influyen en un 40-70% sobre la prevalencia de obesidad, pues tan sólo si ambos padres son obesos, el riesgo de obesidad en su descendencia será del 69-80%; pero si un solo padre es obeso, el riesgo disminuye del 41 al 50% y si ningún padre es obeso, el riesgo disminuye al 9%. En estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association studies*), se han descubierto alrededor de 130 genes relacionados con obesidad, mayormente estudiados en poblaciones europeas (Pérez y Cruz, 2019).

2.2 Polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs)

De acuerdo con el Instituto Nacional de Investigación del Genoma, un SNP es “una variante genómica en la posición de una base única en el DNA” (National Human Genome Research

Institute, 2022). Estos polimorfismos ocurren de manera normal una vez por cada 1000 nucleótidos en el DNA, por lo que existen alrededor de 4 a 5 millones de SNPs en el genoma de un individuo; no obstante, para considerarse como SNP, la variante debe encontrarse en al menos 1% de la población. Actualmente resultan muy relevantes en la investigación en el área de la salud, ya que se han encontrado hasta 600 millones de SNPs a nivel mundial, y algunos han demostrado su relación con el desarrollo de ciertas enfermedades hereditarias o con la susceptibilidad ante factores ambientales, medicamentos, etc. (MedlinePlus, 2022).

Debido a que los SNP ocurren con frecuencia en todo el genoma, pueden emplearse como marcadores para identificar genes causantes de enfermedades mediante estudios de asociación. Aproximadamente el 50% de los SNP se encuentran en regiones no codificantes del DNA, un 25% producen mutaciones silenciosas, mientras que el 25% restante puede conducir a cambios en la codificación de aminoácidos, lo que puede conllevar a patologías. De esta forma, los estudios de asociación permiten comparar patrones de variaciones genéticas entre pacientes e individuos normales; proporcionando un método para identificar *loci* responsables de la susceptibilidad a la enfermedad (Shastri, 2007).

Tan sólo hasta 2013, se habían reportado más de 600 genes marcadores y regiones cromosómicas asociadas a obesidad. Incluso, se determinó que todos los cromosomas humanos (excepto el Y), presentan al menos un locus candidato que influye en el peso y el desarrollo de obesidad (Peralta-Romero et al., 2013). En el más reciente metaanálisis de GWAS en Europa, se detectaron 941 *loci* asociados con el IMC, según Loic Yengo et al. (2018). Asimismo, en 2017 se reportaron 225 SNPs asociados a obesidad a partir de una base de datos mundial, de los cuales, 15 pertenecían a la primera región intrón del gen *FTO*, considerado como el principal gen asociado al IMC (Mao et al., 2017). No obstante, en la población mexicana, los principales genes relacionados al desarrollo de obesidad y sus comorbilidades son *FTO*, *ABCA1* y *MC4R* (Villarreal-Molina, 2008).

2.2.1 *ABCA1* (rs9282541)

El colesterol es una molécula esencial involucrada en varios procesos fisiológicos y patológicos. Por ejemplo, forma parte de la membrana celular, donde mantiene la fluidez de ésta y modula la señalización de múltiples receptores. Un aumento de colesterol en las células puede alterar la señalización de otras moléculas necesarias en la célula, además de causar toxicidad debido a su cristalización u oxidación, desencadenando vías apoptóticas. De esta manera, la proteína transportadora dependiente de ATP A1 (*ABCA1*), es fundamental para la homeostasis del colesterol, siendo su principal función la salida de colesterol y fosfolípidos de la célula, para que éstos se combinen con la apolipoproteína A-I (ApoA-I), formando lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas últimas se encargan de remover el exceso de colesterol de tejidos periféricos y transportarlo al hígado, donde se redistribuye o se elimina del organismo. Por esta razón, una deficiencia en la homeostasis del colesterol puede conllevar a múltiples enfermedades como dislipidemia, enfermedades coronarias, DM2, trombosis, entre otras (Jacobo-Albavera et al., 2021).

En 2010, Acuña-Alonzo et al., encontraron que la variante 230C (G>A) del gen *ABCA1* (SNP rs9282541), se encontraba en 29 de 36 grupos de nativos americanos, pero no en personas europeas, asiáticas o africanas. En dicha investigación, este polimorfismo se encontró relacionado a niveles bajos de HDL-c y obesidad (a partir del IMC) en mexicanos mestizos.

Además, demostraron de manera *in vitro*, que las células que expresaban el alelo de riesgo (A) tenían una reducción del 27% en la salida de colesterol, lo que explica la disminución de HDL-c en los sujetos de estudio, siendo desfavorable porque dicha molécula permite el transporte de colesterol hacia el hígado.

Es importante mencionar que el primer estudio del polimorfismo rs9282541 en México, fue reportado por Villareal-Molina y colaboradores, en 2007. La variante fue encontrada al analizar las secuencias codificantes del gen *ABCA1*, debido a su alta frecuencia en individuos con HDL-c bajo, pero no en aquellos con HDL-c alto. Con una muestra de 429 individuos, y después de realizar ensayos Taqman® para el genotipado, esta variante de riesgo se encontró en el 20.1% de los individuos, y se asoció significativamente a niveles bajos de colesterol HDL, obesidad (IMC y circunferencia de cintura más altos) y DM2; incluso, se encontró asociación significativa a síndrome metabólico. Asimismo, analizaron la frecuencia de esta variante en cinco grupos indígenas (267 participantes en total, de los grupos yaqui, teenek, purépecha, mazahua y maya) y demostraron que la frecuencia del alelo de riesgo en éstos (excepto mazahuas) era significativamente mayor que en los mexicanos mestizos. Así, existe la teoría de que la alta frecuencia de esta variante en la población indígena se debe a que fue un mecanismo de selección natural en los primeros humanos que cruzaron el Estrecho de Bering hacia el continente americano; cuyas ventajas evolutivas pudieron haber sido el ahorro de energía ante situaciones de hambruna, así como la protección contra trastornos infecciosos (Villareal-Molina et al., 2007).

En las últimas décadas, los cambios en los factores ambientales, además de dietas poco saludables y sedentarismo, convirtieron al polimorfismo rs9282541 en un factor de riesgo para la desregulación metabólica (León-Reyes et al. 2023). Por ello, se le ha encontrado asociado a enfermedades como DM2, obesidad y resistencia a la insulina en mexicanos mestizos (Villareal-Molina, 2008; Ochoa-Guzmán et al., 2020). En general, diversas investigaciones reportan la asociación del rs9282541 con la concentración baja de HDL-c, siendo ésta la dislipidemia más común en adultos mexicanos, aunque la asociación también ha sido demostrada en niños (Flores-Dorantes et al., 2010; Gamboa-Meléndez et al., 2010).

2.3 Genotipado

A diferencia de la secuenciación, en la cual se analiza toda la secuencia de nucleótidos de un segmento de DNA, el genotipado es una técnica para identificar nucleótidos o bases específicas que indican la presencia de ciertas variantes en el DNA (National Institutes of Health, 2022). En este proceso, se compara una secuencia de DNA con la de otra muestra o una secuencia de referencia, de tal forma que permite identificar SNPs. El genotipado de SNPs representa un gran avance en la era de la medicina personalizada, pues permite predecir el riesgo de un individuo de desarrollar ciertas enfermedades, e incluso diseñar terapias específicas para la base genética de la enfermedad (Thermo Fisher Scientific, 2017).

Existen muchos métodos para detectar SNP nuevos y conocidos. Estos incluyen secuenciación de DNA y espectrometría de masas, pero uno de los métodos más comunes es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (*PCR*, por sus siglas en inglés), en tiempo real y acoplada a la técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (*RFLP*) (Thermo Fisher Scientific, 2017; National Center for Biotechnology Information, 2017).

2.3.1 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Se trata de una técnica de laboratorio que amplifica rápidamente miles de millones de copias de un segmento específico de DNA, para estudiarlo con mayor detalle. La PCR se realiza a partir de DNA previamente extraído a partir de muestras de sangre, saliva o tejidos. La reacción implica el uso de fragmentos cortos de DNA sintético llamados cebadores (*primers*) para seleccionar un segmento del genoma que se va a amplificar, y luego varias rondas de síntesis de DNA para amplificar ese segmento. Para ello, se requieren ciclos de temperatura necesarios para la desnaturalización de las cadenas complementarias (94 °C), el anillamiento de los cebadores (50-60 °C) y la elongación de las cadenas de nucleótidos (72 °C), que en cada ciclo da como resultado la amplificación del segmento de DNA (NHGRI, 2022).

En el caso de la detección de SNPs, un método relevante de genotipado es la PCR seguida de la técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP). En ésta, el DNA debe ser aislado de la muestra y el fragmento de interés se debe amplificar mediante PCR; posteriormente, se utilizan enzimas de restricción para cortar las regiones específicas donde se encuentran los polimorfismos. Los fragmentos producidos por el corte se separan mediante electroforesis en gel, la cual está basada en la migración de moléculas en un campo eléctrico, puesto que el DNA, al tener carga negativa, tiende a migrar al polo positivo. Por ende, los fragmentos más pequeños se desplazarán más rápido que los fragmentos largos y pesados (National Center for Biotechnology Information, 2017; National Human Genome Research Institute, 2023). No obstante, es importante mencionar que la técnica PCR-RFLP, al constar de distintos procedimientos, emplea grandes cantidades de reactivos y tiempo.

2.3.2 PCR en tiempo real (RT-PCR)

Otra técnica común de genotipado es la PCR en tiempo real (RT-PCR). Ésta es sencilla, precisa y de alto rendimiento; realizando la amplificación y detección en un mismo paso, al correlacionar el producto amplificado en cada ciclo de PCR con una señal de intensidad de fluorescencia. Esto suele realizarse con ensayos Taqman®, los cuales incluyen un par de cebadores para amplificar el área objetivo y dos sondas específicas para detectar los alelos del SNP (silvestre y mutado) mediante fluorescencia, puesto que cada una se encuentra unida en su extremo 5' a un determinado fluoróforo (VIC o FAM), y en su extremo 3' están unidas a un *quencher* que inhibe la fluorescencia del fluoróforo (Thermo Fisher Scientific, 2017; Aguilera et al., 2014; Thermo Fisher Scientific, 2021).

De acuerdo con Thermo Fisher Scientific (2021), el genotipado Taqman® permite amplificar y detectar alelos específicos en el DNA genómico. La técnica consiste en añadir el DNA muestra a una mezcla de reacción que consta del ensayo Taqman® y una “*Master mix* de genotipado”, la cual contiene la DNA polimerasa y reactivos que le proporcionan especificidad a la discriminación alélica. Cada sonda se hibrida de manera específica con una secuencia complementaria que se encuentra entre los cebadores directo e inverso. En su estado intacto, las sondas no emiten fluorescencia, puesto que el *quencher* suprime al fluoróforo; sin embargo, cuando el DNA muestra es complementario a la sonda, la actividad exonucleasa de la DNA polimerasa escinde las sondas hibridadas, lo que causa la separación del *quencher* y el fluoróforo, el cual logra emitir fluorescencia. De esta forma, la señal de fluorescencia generada por la PCR, ya sea emitida por VIC o FAM, permite determinar cuál es el alelo presente en cada muestra (Thermo Fisher Scientific, 2021).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018-19), la obesidad y el sobrepeso siguen siendo un problema altamente relevante en la población mexicana, en todos los grupos de edad de todas las regiones del país. Asimismo, uno de cada tres niños en edad escolar, el 35% de los adolescentes y más de tres cuartas partes de los adultos, presentan obesidad o sobrepeso (Shamah et al., 2020). Además, en un estudio de la Federación Mundial de Obesidad (World Obesity Federation, 2021), se reportó que tan solo en 2019, el impacto económico de la obesidad y el sobrepeso en México era de 26 billones de dólares, lo equivalente al 2.05% del PIB *per cápita*; su proyección establece que para el 2060, los gastos en estos padecimientos representarán el 4.67% del PIB *per cápita*.

Aunado a ello, el incremento anual estimado de obesidad en México en el periodo comprendido entre 2010 y 2030, es de 2.5% en niños y del 1.6% en adultos (World Obesity Federation, 2022); siendo los factores hereditarios los que han demostrado mayor influencia (hasta del 70%) en la prevalencia de esta enfermedad. En la actualidad, a partir de una base de datos mundial, se han descubierto alrededor de 130 genes y hasta 225 SNPs involucrados en el desarrollo de obesidad (Mao et al., 2017). Sin embargo, los estudios de la asociación de SNPs al desarrollo de obesidad en población mestiza mexicana son escasos, por lo cual es importante la búsqueda de SNPs que representen la genética de las personas mexicanas, con el propósito de desarrollar nuevas técnicas para el diagnóstico y tratamiento temprano de enfermedades hereditarias.

3.1 Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre la frecuencia del polimorfismo rs9282541 de *ABCA1* con la presencia de obesidad en población mexicana mestiza de la Ciudad de México y Zona Metropolitana?

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

Analizar la asociación entre el polimorfismo rs9282541 del gen *ABCA1* con la presencia de obesidad en la población mexicana mestiza de la Ciudad de México y Zona Metropolitana.

3.2.2 Objetivos específicos

- Evaluar la frecuencia del SNP *ABCA1* rs9282541 en personas con obesidad y personas con normopeso procedentes de la Ciudad de México y la Zona Metropolitana.
- Asociar la presencia del polimorfismo rs9282541 del gen *ABCA1* al desarrollo de obesidad de grado I, II o III.
- Analizar la influencia del SNP *ABCA1* rs9282541 sobre variables antropométricas, bioquímicas y clínicas en personas con obesidad.

3.3 Variables

3.3.1 Variable independiente

- Frecuencia del polimorfismo rs9282541 del gen *ABCA1*.

3.3.2 Variables dependientes

Variables antropométricas

- Peso (kg) y talla (m).
- Índice de masa corporal= peso (kg) / talla² (kg²)
- Índice cintura-cadera= circunferencia de cintura (cm) / circunferencia de cadera (cm).
- Circunferencia de abdomen (cm).

Variables clínicas y bioquímicas

- Presión arterial (mmHg).
- Concentración de glucosa (mg/dL).
- HDL (mg/dL).
- Nivel de triglicéridos (mg/dL).
- Colesterol total (mg/dL).
- LDL (mg/dL).

3.4 Justificación

En las últimas dos décadas, las comorbilidades asociadas a obesidad, como diabetes e hipertensión, son las dos principales causas de muerte en el país (INEGI, 2023). Además, de acuerdo con la OCDE (2019), los mexicanos viven 4.2 años menos debido a problemas relacionados al sobrepeso y obesidad, además de que reducen el PIB del país en un 5.3%. De esta manera, la obesidad es uno de los principales problemas de salud en México (Shamah et al., 2020). Es por ello que, ante el aumento de la prevalencia de obesidad en todos los grupos de edades en México, el estudio de factores hereditarios resulta de gran relevancia para las estrategias de prevención de esta enfermedad y sus comorbilidades.

En específico, se han demostrado asociaciones entre la frecuencia del polimorfismo rs9282541 del gen *ABCA1* con la alteración del colesterol total o la glucosa, los cuales pueden considerarse efectos indirectos de la obesidad. Sin embargo, los reportes que actualmente se tienen de esta variante no proveen datos suficientes para demostrar alguna asociación entre el rs9282541 con los diferentes tipos de obesidad en cohortes mexicanas y/o son contradictorios al demostrar su influencia sobre variables clínicas; además de que los principales estudios de asociación SNP-enfermedad surgen de investigaciones europeas o asiáticas. Por esta razón, surge la necesidad del estudio de este polimorfismo en personas del altiplano central del país, representativo de la población mexicana mestiza. Con ello, se espera un mejor diagnóstico de las personas susceptibles al desarrollo de comorbilidades, lo cual representa un avance importante en el campo de la medicina preventiva, que puede llegar a reducir el gasto en salud pública de dichas enfermedades.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y transversal, de casos y controles de la Ciudad de México y la Zona Metropolitana. El trabajo experimental se llevó a cabo en el laboratorio de Investigación, del departamento de Salud, en la Universidad Iberoamericana-Ciudad de México (Prolongación Paseo de Reforma 880, Lomas de Santa Fe, Álvaro Obregón, Ciudad de México; C.P. 01219).

4.1 Sujetos de investigación

El grupo control consiste en una muestra de 100 personas con normopeso, mientras que el grupo de casos se refiere a una muestra de 100 personas adultas con obesidad. Todos los sujetos de investigación fueron hombres y mujeres mayores de 18 años, con padres y abuelos nacidos en México; originarios de la Ciudad de México y la Zona Metropolitana, que acudieron a la Clínica de Nutrición de la Universidad Iberoamericana, Ciudad de México; todos fueron informados sobre el estudio y firmaron una declaración de consentimiento informado por escrito. El protocolo fue revisado y aprobado por los comités de ética científica e institucional. A cada sujeto se le realizaron las mediciones de peso, altura, circunferencia de cintura, cadera y abdomen; así como presión arterial; además, se les tomó una muestra de sangre periférica en ayunas, con tubos BD Vacutainer®. El IMC fue determinado como la relación entre el peso (kg) y la altura (m²); mientras que el ICC se calculó como la razón de la circunferencia de cintura entre la circunferencia de cadera. Los participantes se clasificaron según su IMC en dos grupos: personas con normopeso (IMC= 18.5 – 24.9) y personas con obesidad (IMC ≥ 30). Este último se clasificó en subgrupos correspondientes al tipo de obesidad de acuerdo con los parámetros de la OMS (obesidad I: 30.0 - 34.9, obesidad II: 35.0 - 39.9 y obesidad III: ≥ 40).

4.2 Química sanguínea

Todas las muestras de sangre se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 min para obtener el suero sanguíneo. A partir de éste, se tomaron alícuotas de 300 µL en tubos de 0.5 mL Fujifilm® para determinar la concentración de glucosa, colesterol total, triglicéridos y HDL-c en el equipo DRI-CHEM NX500i (Fujifilm), según las instrucciones del fabricante. El equipo consiste en un analizador automático que determina la concentración de biomoléculas mediante métodos colorimétricos, a partir de laminillas multicapa compuestas por reactivos químicos en seco (Fujifilm, 2023). La concentración plasmática de LDL-c se calculó a partir de la ecuación de Friedewald:

$$LDL = [\text{colesterol total}] - ([\text{Triglicéridos}] / 5) - [\text{HDL-c}].$$

4.3 Genotipado

De la sangre total de cada muestra, se tomó una alícuota de 100 µL de sangre para realizar la extracción de DNA utilizando DNAzol, según las instrucciones del fabricante; una vez extraído, se evaluó su pureza en el espectrofotómetro mediante la relación 260/280 nm, tomando 1.8-2 como pureza aceptable; por último, el DNA se almacenó a -60 °C hasta su uso. La discriminación alélica se llevó a cabo mediante RT-PCR en el equipo StepOnePlus™ (Applied Biosystems™). Se emplearon placas de 48 pozos, donde por cada reacción de amplificación se emplearon 12.5 µL de Taqman™ Genotyping Master Mix, 0.62 µL de ensayo Taqman™ (Assay ID: C__11720861_10), 2.5 µL de DNA muestra y agua libre de nucleasas en el volumen

correspondiente para completar 25 µL de reacción. Al tratarse de una mutación G>A, el genotipo silvestre se consideró como G/G y los genotipos de riesgo fueron A/G y A/A. Por cada ensayo, se empleó un control negativo (con agua libre de nucleasas en vez de DNA muestra), un control positivo heterocigoto (AG) y dos controles positivos homocigotos correspondientes a GG y AA; a partir de éstos, el equipo de RT-PCR fue capaz de clasificar el genotipo de cada muestra. Cabe destacar que, para determinar los controles positivos, se realizó un ensayo preliminar con muestras aleatorias de DNA procedentes de la misma muestra de estudio.

4.4. Análisis estadístico

El tratamiento de los datos se llevó a cabo en hojas de *Microsoft Excel*, mientras que los análisis estadísticos se realizaron en el software *SigmaPlot 12.0*. Se empleó la estadística descriptiva para analizar las variables físicas y clínicas. La asociación entre la frecuencia del polimorfismo y la presencia de obesidad se evaluó con la prueba χ^2 ; considerando $\chi^2 > 1$ como la independencia entre variables y $p \leq 0.05$ como una diferencia estadísticamente significativa. También se calculó el Odds Ratio (OR) para evaluar si la probabilidad de desarrollar obesidad está relacionada con la presencia del alelo de riesgo, tomando en cuenta que $OR > 1$ indica que el alelo predispone al fenómeno de obesidad (siempre y cuando el intervalo de confianza al 95% [IC95%] incluya al 1), mientras que $OR < 1$ indica un efecto protector contra el fenómeno (Domínguez-Lara, 2018). Por otro lado, la comparación entre la presencia del polimorfismo con las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas se realizó con pruebas *t de student* y pruebas no paramétricas de Mann-Whitney, estableciendo $p \leq 0.05$ como la diferencia significativa entre variables. Asimismo, se calculó el equilibrio Hardy-Weinberg, según la fórmula $p^2+2pq+q^2=1$, donde p es la frecuencia del alelo silvestre y q la frecuencia del alelo mutado (Instituto Roche, 2023).

5. RESULTADOS

5.1 Genotipado

El estudio constó de 200 participantes, de los cuales 149 fueron mujeres y 51 eran hombres. La edad mínima fue de 18 años y la máxima de 75 años. Al clasificar los 100 pacientes según el grupo de obesidad, 35 pertenecían al tipo I, 32 al tipo II y 33 a obesidad de tipo III. Se realizó el equilibrio de Hardy-Weinberg, el cual cumplió el supuesto de $p^2+2pq+q^2=1$, donde la frecuencia alélica del alelo silvestre (G) fue $p=0.9425$ y la frecuencia del alelo mutado (A) fue $q=0.0575$. Este equilibrio calcula las frecuencias genotípicas a partir de las frecuencias alélicas, y supone que deben ser constantes de generación en generación; por lo cual p^2 =frecuencia del homocigoto GG (0.888), q^2 =frecuencia del homocigoto AA (0.003) y $2pq$ =frecuencia del heterocigoto AG (0.108). El resultado de la suma de estas frecuencias es igual a 1, lo que indica que el tamaño de muestra es lo suficientemente grande, es constante y carece de factores evolutivos (Instituto Roche, 2023).

En la *figura 1*, se observa un ejemplo de la discriminación alélica realizada con el equipo RT-PCR. De esta forma, después de realizar el genotipado, se clasificó a los sujetos de investigación de acuerdo al genotipo que presentaban, además de que se hizo un recuento del número de alelos silvestres (G) y mutados (A) presentes en las muestras de los diferentes grupos y subgrupos de estudio (*tabla 1*).

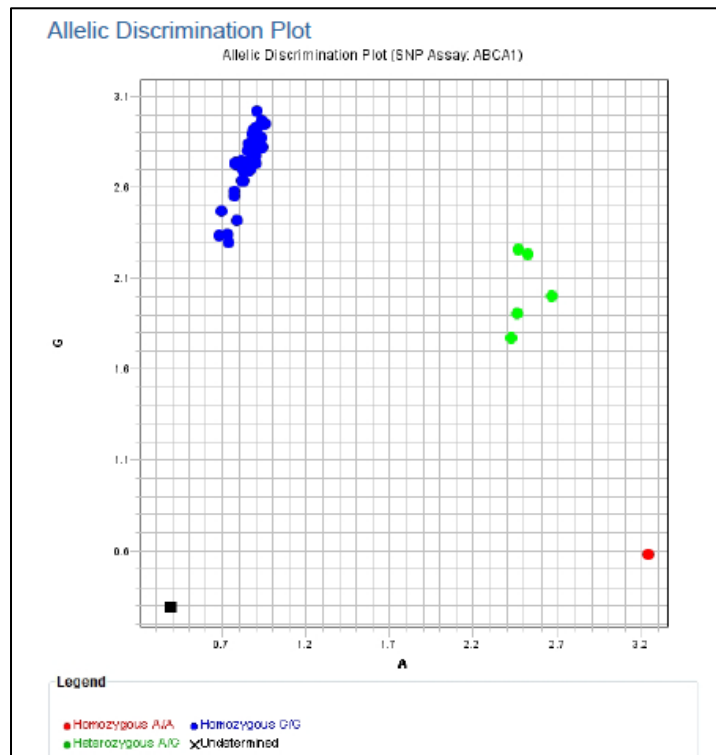


Figura 1. Ensayo representativo de discriminación alélica del SNP rs9282541 del gen *ABCA1*. Los puntos azules corresponden a homocigotos GG, los verdes a heterocigotos AG, el punto rojo al homocigoto AA y el cuadro negro es el control negativo del ensayo.

Tabla 1. Número de participantes con los diferentes genotipos del polimorfismo rs9282541 de *ABCA1* y número de alelos presentes en cada grupo de estudio.

Grupo	Genotipo			Total de participantes	Alelo		Total de alelos
	GG	AG	AA		G	A	
Personas con obesidad	89	10	1	100	188	12	200
Subgrupo: Obesidad tipo I	32	3	0	35	67	3	70
Subgrupo: Obesidad tipo II	29	2	1	32	60	4	64
Subgrupo: Obesidad tipo III	28	5	0	33	61	5	66
Controles	89	11	0	100	189	11	200
<i>Total</i>	178	21	1	200	377	23	400

Después de analizar la frecuencia alélica y genotípica en cada grupo de estudio, se observaron frecuencias muy similares entre el grupo de personas con obesidad y el de personas con normopeso (*tabla 2*), todas cumpliendo con el equilibrio Hardy-Weinberg.

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo rs9282541 de *ABCA1*, en cada grupo de estudio.

Grupo	Frecuencias				
	Genotipo			Alelo	
	GG	AG	AA	G	A
Personas con obesidad	0.89	0.10	0.01	0.94	0.06
Subgrupo: Obesidad tipo I	0.91	0.09	0.00	0.96	0.04
Subgrupo: Obesidad tipo II	0.91	0.06	0.03	0.94	0.06
Subgrupo: Obesidad tipo III	0.85	0.15	0.00	0.92	0.08
Controles	0.89	0.11	0	0.95	0.06
<i>Muestra total (n=200)</i>	0.89	0.105	0.005	0.9425	0.0575

Cabe destacar que, para el tratamiento de datos, se realizó el análisis por alelo, en el cual las muestras fueron clasificadas por la presencia o ausencia del alelo de riesgo. De igual forma, se realizó el análisis por arrastre, en el cual las muestras se clasificaron en dos grupos: los homocigotos silvestres (GG) y aquellos con presencia del heterocigoto u homocigoto mutado (AG o AA, respectivamente). Ver *tabla 3*.

Tabla 3. Presencia del polimorfismo rs9282541 de *ABCA1* en los sujetos de investigación. Los análisis se realizaron por arrastre y por alelo.

Análisis por arrastre	No. de personas con obesidad	Subgrupo: Obesidad I	Subgrupo: Obesidad II	Subgrupo: Obesidad III	No. de personas con normopeso	Total de participantes
GG	89	32	29	28	89	178
AA/AG	11	3	3	5	11	22
<i>Total de participantes</i>	100	35	32	33	100	200

Análisis por alelo	No. de alelos en personas con obesidad	Subgrupo: Obesidad I	Subgrupo: Obesidad II	Subgrupo: Obesidad III	No. de alelos en personas con normopeso	Total de alelos
G	188	67	60	61	189	377
A	12	3	4	5	11	23
Total de alelos	200	70	64	66	200	400

5.2 Análisis de asociación

5.2.1 Asociación del polimorfismo con obesidad

Para analizar la asociación entre la frecuencia del polimorfismo y la presencia de obesidad, se realizaron tablas 2x2 para cada grupo de estudio. Los resultados se presentan de forma sintetizada en la *tabla 4*, se comparó el número de individuos con obesidad y los normopeso que presentaban el genotipo/alelo de riesgo; asimismo, se comparó el número de personas con obesidad y normopeso que presentaron el genotipo/alelo silvestre.

Tabla 4. Tabla cruzada 2x2 empleada para los análisis por arrastre y por alelo en cada grupo de estudio. Los grupos positivos son personas con obesidad, mientras que los negativos son personas con normopeso.

Análisis por arrastre	Positivos		Negativos	
	Subgrupo	No. sujetos	Grupo	No. sujetos
Personas con alelo de riesgo (genotipos AA/AG)	Obesidad tipo I	3	Normopeso	11
	Obesidad tipo II	3		
	Obesidad tipo III	5		
	Obesidad general	11		
Personas con alelo silvestre (genotipo GG)	Obesidad tipo I	32	Normopeso	89
	Obesidad tipo II	29		
	Obesidad tipo III	28		
	Obesidad general	89		
Análisis por alelo	Positivos		Negativos	
	Subgrupo	No. sujetos	Grupo	No. sujetos
Personas con alelo de riesgo (A)	Obesidad tipo I	3	Normopeso	11
	Obesidad tipo II	4		
	Obesidad tipo III	5		
	Obesidad general	12		
Personas con alelo silvestre (G)	Obesidad tipo I	67	Normopeso	89
	Obesidad tipo II	60		
	Obesidad tipo III	61		
	Obesidad general	188		

Con dichos datos, se realizó la prueba Odds Ratio según el análisis por arrastre y por alelo, cuyos valores de χ^2 , OR, P (para una cola) e IC se presentan en la *tabla 5*. Es posible observar que el valor de χ^2 es menor a 1 en todos los casos de obesidad, lo que significa que las

variables no se encuentran asociadas, por lo cual la presencia del polimorfismo no participa en el desarrollo de obesidad.

Tabla 5. Resultados del análisis de asociación polimorfismo-obesidad.

Grupo de estudio	Tipo de análisis	χ^2 (con 1 gl)	Odds Ratio	P (una cola)	IC (95%)
Obesidad general	Arrastre	0.0511	1	0.821	0.412-2.425
	Alelo	0	1.097	1	0.472-2.547
Obesidad tipo I	Arrastre	0.00697	0.769	0.933	0.199-2.894
	Alelo	0.00659	0.769	0.935	0.208-2.842
Obesidad tipo II	Arrastre	0.00489	0.837	0.944	0.218-3.208
	Alelo	0.00716	1.145	0.933	0.352-3.730
Obesidad tipo III	Arrastre	0.107	1.445	0.744	0.462-4.514
	Alelo	0.1	1.408	0.752	0.471-4.213

5.2.2 Efecto de la presencia del polimorfismo sobre las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas

En la *tabla 6* se muestran los resultados promedio de las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas de cada grupo, clasificados por arrastre de genotipo. Para conocer si el polimorfismo tiene influencia sobre las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas, se realizaron pruebas *t de student*, las cuales analizaron si existe una diferencia significativa entre las medias de los grupos con genotipo GG y aquellas con los genotipos AA/AG; en casos donde se obtuvo $p < 0.05$ en la prueba normal, se procedió a realizar la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para muestras independientes, considerando $p \leq 0.05$ como la diferencia significativa entre grupos.

Tabla 6. Media de las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas de los participantes y diferencia significativa, según su grupo de estudio y genotipo.

Variable	Genotipo	Normopeso (n=100) GG n=89 AG/AA n=11	Obesidad I (n=35) GG n=32 AG/AA n=3	Obesidad II (n=32) GG n=29 AG/AA n=3	Obesidad III (n=33) GG n=28 AG/AA n=5	Obesidad General (n=100) GG n=89 AG/AA n=11
Talla (m)	GG	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1
	AG/AA	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1
Peso (kg)	GG	59.7 ± 7.8	89.1 ± 11.7	97.6 ± 11.1	126.1 ± 24.3	103.5 ± 22.8
	AG/AA	58.7 ± 5.9	74.7 ± 10.2	89.7 ^b ± 7.0	114.1 ± 14.2	96.7 ± 20.6
IMC (kg/m ²)	GG	22.0 ± 1.7	32.7 ± 1.4	37.0 ± 1.3	48.0 ± 7.8	38.9 ± 7.9
	AG/AA	21.9 ± 1.4	31.1 ± 0.8	36.7 ± 0.7	44.1 ± 3.0	38.5 ± 6.1
C. cintura (cm)	GG	70.1 ± 6.7	97.4 ± 6.1	106.0 ± 9.1	118.4 ± 16.4	106.8 ± 14.1
	AG/AA	68.6 ± 5.4	93.8 ± 13.2	102.8 ± 10.4	114.0 ± 16.8	105.4 ± 15.8
C. cadera (cm)	GG	91.9 ± 6.0	110.0 ± 6.6	118.9 ± 7.9	138.4 ± 16.5	121.8 ± 16.1
	AG/AA	93.0 ± 5.1	108.2 ± 5.8	117.3 ± 10.7	135.0 ± 6.6	122.9 ± 14.0
ICC	GG	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1
	AG/AA	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1
C. Abdomen (cm)	GG	80.3 ± 8.1	103.9 ± 7.8	114.8 ± 9.3	132.0 ± 18.4	116.3 ± 17.0
	AG/AA	80.3 ± 6.8	103.8 ± 11.1	113.4 ± 8.6	132.2 ± 9.6	119.3 ± 15.6
Presión arterial sistólica	GG	112.0 ± 10.7	123.2 ± 14.3	128.9 ± 17.7	122.8 ± 13.4	124.9 ± 15.3
	AG/AA	105.5 ± 9.1	150.0 ± 62.4	126.7 ± 20.8	126.0 ± 9.6	132.7 ± 32.0
Presión arterial diastólica	GG	74.1 ± 9.7	83.0 ± 10.2	88.1 ± 13.8	78.5 ± 9.4	83.2 ± 11.8
	AG/AA	70.9 ± 4.9	86.7 ± 20.8	88.3 ± 20.2	85.0 ± 15.0	86.4 ± 16.1
Glucosa (mg/dL)	GG	84.9 ± 20.8	98.8 ± 19.5	91.5 ± 10.4	94.6 ± 42.2	95.1 ± 26.9
	AG/AA	81.8 ± 6.8	120.3 ± 30.7	99.0 ± 9.2	98.6 ± 19.9	104.6 ± 21.6
Triglicéridos (mg/dL)	GG	93.1 ± 43.5	156.3 ± 74.2	201.8 ± 119.7	132.6 ± 62.5	163.8 ± 92.4
	AG/AA	89.7 ± 52.0	234.7 ± 97.0	359.0 ^a ± 152.1	156.6 ± 77.9	233.1 ± 128.9
HDL (mg/dL)	GG	49.1 ± 8.4	41.2 ± 7.2	38.3 ± 8.3	36.1 ± 6.8	38.7 ± 7.7
	AG/AA	46.7 ± 10.2	47.0 ± 1.0	41.3 ± 4.9	64.6 ± 51.2	53.5 ^b ± 34.2
Colesterol total (mg/dL)	GG	154.6 ± 29.8	154.5 ± 25.7	146.1 ± 24.9	144.4 ± 47.1	148.6 ± 33.7
	AG/AA	146.3 ± 30.3	164.7 ± 24.6	183.3 ^a ± 42.4	111.2 ± 41.8	145.5 ± 48.0
LDL (mg/dL)	GG	86.9 ± 25.4	81.2 ± 21.7	72.4 ± 21.0	81.8 ± 40.8	78.7 ± 29.2
	AG/AA	81.6 ± 24.1	70.7 ± 24.0	155.0	51.8 ^b ± 7.8	71.8 ± 37.5

^a Existe una diferencia significativa entre medias, según la prueba *t* de student ($p \leq 0.05$).

^b Existe una diferencia significativa entre medianas, según la prueba de Mann-Whitney ($p \leq 0.05$).

Los resultados presentados en la *tabla 7*, indican que existen diferencias significativas entre los grupos de genotipo silvestre y mutado en el caso de HDL-c en personas con obesidad (en

general); peso, nivel de triglicéridos y colesterol total en personas con obesidad tipo II y LDL-c en personas con obesidad tipo III; destacando que en personas con obesidad tipo I y personas con normopeso, no se encontraron diferencias significativas entre las variables estudiadas.

Tabla 7. Valores de P obtenidos de la prueba *t de student* y prueba de *Mann-Whitney*, para la comparación de las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas entre los genotipos GG y AA/AG, en cada grupo de estudio.

Variable	Grupo				
	Obesidad general	Obesidad tipo I	Obesidad tipo II	Obesidad tipo III	Normopeso
Peso (kg)	0.450 ^b	0.055 ^b	0.005 ^e	0.340 ^b	0.681 ^a
Talla (m)	0.084 ^b	0.095 ^a	0.320 ^a	0.743 ^a	0.629 ^a
IMC (kg/m ²)	0.796 ^b	0.054 ^a	0.690 ^a	0.514 ^b	0.917 ^b
C. cintura (cm)	0.716 ^b	0.275 ^b	0.576 ^a	0.327 ^b	0.582 ^b
C. cadera (cm)	0.679 ^b	0.652 ^a	0.698 ^b	0.654 ^a	0.586 ^a
ICC	0.455 ^a	0.623 ^a	0.793 ^a	0.765 ^a	0.512 ^b
C. Abdomen (cm)	0.378 ^b	0.991 ^a	0.807 ^a	0.984 ^a	0.996 ^a
Presión arterial sistólica	0.652 ^b	0.698 ^b	0.769 ^b	0.610 ^a	0.051 ^b
Presión arterial diastólica	0.796 ^b	1.00 ^b	0.974 ^b	0.433 ^b	0.237 ^b
Glucosa (mg/dL)	0.071 ^b	0.140 ^b	0.238 ^a	0.315 ^b	0.800 ^b
Triglicéridos (mg/dL)	0.058 ^b	0.097 ^a	0.018 ^d	0.530 ^b	0.509 ^b
HDL-c (mg/dL)	0.019 ^e	0.178 ^a	0.243 ^b	0.092 ^b	0.397 ^a
Colesterol total (mg/dL)	0.974 ^b	0.516 ^a	0.027 ^d	0.145 ^b	0.384 ^b
LDL-c por fórmula de Friedewald (mg/dL)	0.210 ^b	0.432 ^a	No pudo realizarse	0.028 ^e	0.512 ^b

^a Valor de P, después de realizar la *prueba t de student*.

^b Valor de P, después de realizar la prueba de *Mann-Whitney*.

^d Existe una diferencia significativa entre medias, según la *prueba t de student* ($p \leq 0.05$).

^e Existe una diferencia significativa entre medianas, según la prueba de *Mann-Whitney* ($p \leq 0.05$).

Después de determinar las variables que obtuvieron diferencias significativas, se procedió a comparar las medias de los grupos en cuestión para conocer si el genotipo silvestre generaba una predisposición al proceso obesogénico. En el caso de las personas con obesidad en general, aquellos con el genotipo GG mostraron un menor valor de HDL-c (38.7 ± 7.7 mg/dL) en comparación con las personas que presentaban los genotipos AA/AG (53.5 ± 34.2 mg/dL); lo cual no demuestra que el alelo A sea un factor de riesgo y, por el contrario, parece conferir un efecto favorable en las concentraciones de dicho marcador bioquímico. Este mismo efecto se presenta en personas con obesidad tipo II, ya que aquellas con el genotipo silvestre presentaron un mayor peso (97.6 ± 11.1 kg) en comparación con aquellas de genotipos con el alelo mutado (89.7 ± 7.0 kg); y de igual manera se presenta en personas con obesidad tipo III, puesto que el nivel de LDL-c es mayor en personas con el genotipo silvestre (81.8 ± 40.8 mg/dL) en comparación con genotipos AA/AG (51.8 ± 7.8 mg/dL). No obstante, se presenta un efecto contrario en personas con obesidad tipo II, en el caso del nivel de triglicéridos y colesterol total, puesto que las personas con el genotipo silvestre (201.8 ± 119.7 y 146.1 ± 24.9 mg/dL, respectivamente) presentaron valores más bajos en comparación con los genotipos mutados (359.0 ± 152.1 y 183.3 ± 42.4 mg/dL); indicando que el polimorfismo predispone al proceso obesogénico. En la *tabla 8*, se muestra un compendio de las variables donde se encontraron estas diferencias significativas, con sus valores de media, desviación estándar y P resultado de la comparación entre genotipos.

Tabla 8. Variables antropométricas y bioquímicas en las que se obtuvieron diferencias significativas en la comparación de personas con obesidad que presentaron o no presentaron alelo de riesgo.

Grupo	Variable	Genotipo	n=	Media \pm D.E. ^c	Valor de P
Obesidad general	HDL-c (mg/dL)	GG	89	38.7 ± 7.7	0.019 ^b
		AA/GG	11	53.5 ± 34.2	
Obesidad tipo 2	Peso (kg)	GG	29	97.6 ± 11.1	0.005 ^b
		AA/GG	3	89.7 ± 7.0	
	Triglicéridos (mg/dL)	GG	29	201.8 ± 119.7	0.018 ^a
		AA/GG	3	359.0 ± 152.1	
Colesterol total (mg/dL)	GG	29	146.1 ± 24.9	0.027 ^a	
	AA/GG	3	183.3 ± 42.4		
Obesidad tipo 3	LDL-c (mg/dL)	GG	28	81.8 ± 40.8	0.028 ^b
		AA/GG	4	51.8 ± 7.8	

^a Existe una diferencia significativa entre medias, según la *prueba t de student* ($p \leq 0.05$).

^b Existe una diferencia significativa entre medianas, según la prueba de Mann-Whitney ($p \leq 0.05$).

^cDesviación Estándar.

6. DISCUSIÓN

La presente investigación no encontró una diferencia significativa entre la frecuencia del alelo de riesgo (A) en las personas con obesidad ($A=0.06$) y aquellas con normopeso ($A=0.06$). Incluso, las frecuencias genotípicas fueron iguales en ambos grupos ($GG=0.89$ y $AG/AA=0.11$); y después de analizar los subgrupos con obesidad, tampoco mostraron diferencia en comparación con el grupo con normopeso. En la bibliografía se presentan diversos estudios sobre rs9282541 de *ABCA1* en el territorio nacional, aunque los autores reportan las frecuencias a partir de la muestra total de estudio, sin estratificar los grupos según el IMC.

Tomando en cuenta la presente muestra de 200 participantes, se encontró que el alelo de riesgo presentaba una frecuencia muy baja ($A=0.0575$), lo cual en comparación con otras investigaciones sobre poblaciones mexicanas, parece ser una tendencia. Por ejemplo, en estudios como el de Guevara-Cruz y colaboradores (2010), donde $n=43$, el 75.5% de los participantes presentaron el alelo silvestre y 24.4% el alelo mutado; también Genis-Mendoza et al. (2020), con una muestra de 99 participantes, reportaron una frecuencia de 0.11 para el alelo de riesgo, aún cuando no encontraron homocigotos del alelo A. Incluso en investigaciones más amplias, como la de Flores-Viveros et al. (2019), en la que hubo 665 participantes, el alelo A tuvo una frecuencia de tan solo 0.12; mientras que León-Reyes et al. (2023), con una muestra de 1982 sujetos, obtuvieron una frecuencia alélica de 0.10. Asimismo, Ochoa-Guzmán et al. (2020), menciona que de una muestra de hasta 3303 participantes, el alelo mutado presentó una frecuencia de 0.12; y en la investigación de Romero-Hidalgo et al. (2012), con una muestra de 3591 sujetos, el alelo de riesgo tuvo una frecuencia de 0.093. Cabe destacar que, inclusive en el primer estudio de asociación de rs9282541 en mexicanos mestizos, por Villarreal-Molina et al. (2007), la frecuencia del alelo de riesgo fue de 0.109 en una muestra de 429 participantes. De esta manera, las frecuencias alélicas encontradas en la presente investigación son similares a las que se han reportado en la bibliografía.

Es importante mencionar que, de todos los participantes de la muestra, sólo se presentó un caso con genotipo AA (frecuencia=0.005). No obstante, la frecuencia del genotipo heterocigoto (0.105) fue la que generó el aumento en la frecuencia del alelo de riesgo. Esta baja frecuencia sigue la misma tendencia que lo reportado por Villarreal-Molina et al. (2007), donde se obtuvieron frecuencias genotípicas de 0.799 para GG, 0.183 para AG y 0.018 para AA ($n=429$ mexicanos mestizos). Probablemente, incluso aunque se aumentara el tamaño de la muestra, la frecuencia del alelo de riesgo se mantendría de forma minoritaria, con un valor cercano al 10% como en los estudios mencionados anteriormente. Asimismo, los participantes de la presente investigación eran de padres y abuelos nacidos en México, lo cual asegura la naturaleza mestiza de la muestra. Sin embargo, en el mismo estudio (Villareal-Molina et al., 2007), también comprobaron que el polimorfismo tiene mayor frecuencia en poblaciones indígenas, por lo que se espera que poblaciones mestizas como ésta, presenten frecuencias bajas del alelo de riesgo.

Al analizar los valores de χ^2 , se demostró que no existe asociación entre la frecuencia del polimorfismo y el desarrollo de cualquier tipo de obesidad (basándose en el IMC). Esto concuerda a lo reportado por Villareal-Molina y colaboradores (2017), donde estudiaron la influencia de los SNPs *FTO* rs9939609 y *ABCA1* rs9282541 en el IMC de adultos y niños mestizo-mexicanos; las frecuencias en la muestra de estudio fueron de 20.3 y 10% para los alelos de riesgo de *FTO* y *ABCA1* respectivamente, y en el análisis general, *FTO* no demostró

estar asociado significativamente con el IMC, ni *ABCA1* con IMC o la circunferencia de cintura. Sin embargo, en la cohorte de adultos, se reportó que en ausencia del alelo de riesgo de *ABCA1*, la variante *FTO* sí se encontraba significativamente asociada al aumento del IMC y circunferencia de cintura. A pesar de no haber encontrado asociación individual entre rs9282541 y el desarrollo de obesidad, esta relación entre polimorfismos indica que su presencia podría interpretarse como un factor de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad. Esto se asemeja a lo reportado por Velázquez-Román et al. (2021), donde se reportó que, de una muestra de 866 adultos del norte de México, el SNP rs9282541 no se encontraba asociado a obesidad, ni a DM2 o síndrome metabólico, pero únicamente tomando en cuenta el efecto combinado de *FTO* rs9939609 alelo A, *ABCA1* rs9282541 alelo A, *ADRB3* rs4994 alelo G y *PPARG* rs1801282, se encontró una asociación significativa con obesidad.

Por otra parte, Genis-Mendoza et al. (2020) demostraron que en una muestra de 99 adolescentes con trastornos alimenticios procedentes de Ciudad de México, la frecuencia del alelo de riesgo fue de 0.11, aunque no encontraron asociación con el IMC. A pesar de que dicho estudio no estaba enfocado en obesidad, el hecho de no haber encontrado asociación con el IMC es indicativo de que el polimorfismo podría no estar asociado al desarrollo de obesidad. En otra investigación, reportada por Ochoa-Guzmán et al. (2020), decidieron emplear el ICC en vez del IMC como indicador de obesidad, pues fundamentan que ese indicador se asocia de mejor forma a los factores cardiovasculares en diferentes poblaciones; sin embargo, en su estudio ($n=3303$ adultos de la Ciudad de México) no encontraron asociación entre el polimorfismo y el ICC, aunque sí un efecto significativo del polimorfismo sobre el riesgo de DM2, resistencia a insulina y baja concentración de HDL-c.

En contraste, Flores-Viveros et al. (2019), reportaron que con una muestra de 665 participantes (de entre 17 y 23 años) demostraron que existe una asociación significativa entre el alelo de riesgo y la presencia de obesidad, así como a un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico; además, la presencia de este polimorfismo junto a los SNPs rs964184 (*APOAV*) y rs1260326 (*GCKR*) combinados con un IMC > 25 y una elevada grasa corporal, favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina. Una de las causas de este trastorno, podría ser que la disfunción del gen *ABCA1* en adipocitos provoca la acumulación de colesterol, disminución de la lipólisis y un aumento del tejido adiposo, produciendo intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (Flores-Viveros et al., 2019).

Las variables clínicas en las cuales se encontraron diferencias significativas en los genotipos silvestre (GG) y de riesgo (AA/AG), fueron HDL-c (en grupo de obesidad general), LDL-c (obesidad tipo III), peso, triglicéridos y colesterol total (obesidad tipo II). Sin embargo, en el grupo control de personas con normopeso no se encontró ninguna diferencia, lo cual podría significar que el polimorfismo definitivamente se encuentra de alguna forma relacionado al proceso obesogénico.

Analizando específicamente cada variable, se encontraron dos tipos de relación: aquellas donde el alelo de riesgo predispone al fenómeno, y aquellas donde protege contra el fenómeno. En primer caso, se tiene el nivel de triglicéridos y colesterol total en personas con obesidad tipo II, que en ambos fue mayor en las personas con los genotipos que presentan el alelo mutado (AA/AG). A pesar de ser pocos los estudios que evalúan la relación entre estas variables, Gamboa-Meléndez et al. (2015) encontraron una asociación significativa de la variante rs9282541 con niveles altos de triglicéridos, aunque esto se reportó en una muestra

de 432 niños del Estado de México. No obstante, está comprobado que tanto niños como adultos con obesidad presentan dislipidemias caracterizadas por niveles altos de triglicéridos y colesterol total, pero baja concentración de HDL-c, lo cual incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Perichart-Perera et al., 2007; Hernández et al., 2018; US Department of Health and Human Services, 2022). Por ello, es posible asumir que la presencia del alelo A del rs9282541 es un factor de riesgo para el aumento de triglicéridos y colesterol total en personas con obesidad tipo II.

Como se mencionó anteriormente, en esta investigación se presentaron diferencias significativas en las que el alelo de riesgo parece otorgar un efecto “protector” sobre las variables clínicas. Por ejemplo, al aumentar el nivel de HDL-c en personas con obesidad, así como un menor peso y nivel de LDL-c en personas con obesidad tipo II y III, respectivamente. De acuerdo con distintos autores, como Flores-Viveros et al. (2019), la presencia del polimorfismo en realidad disminuye el nivel de HDL-c en mexicanos mestizos con obesidad. Otro ejemplo es el primer estudio sobre esta variante reportada en México (n=429), por Villarreal-Molina et al. en 2007, en la cual el bajo nivel de HDL-c en los sujetos de investigación sí mostró asociación significativa al SNP. Guevara-Cruz y coautores (2010), también reportaron que en una muestra de 43 participantes, y después de un tratamiento dietético, las mujeres con el genotipo heterocigoto lograron aumentar sus niveles de HDL-c de forma significativa. Romero-Hidalgo et al. (2012) reportaron este mismo efecto en una muestra de 3591 participantes, siendo mayor en mujeres; aunque Aguilar-Salinas et al. (2011) encontraron un efecto mayor en hombres (n=1729); para lo cual mencionan que la discrepancia puede deberse a que los estrógenos aumentan la expresión de *ABCA1*, mejorando el perfil lipídico de mujeres. Incluso, León-Reyes y coautores (2023) reportaron que en una muestra de 1982 participantes, donde el 70% eran mujeres, pero de ellas, el 44.6% eran premenopáusicas, por lo que sus niveles de estrógeno -y, por tanto, la expresión de *ABCA1*- estaban aumentados, mejorando sus niveles de HDL-c. A pesar de que la presente investigación no realizó un ajuste por sexo, es importante destacar que, de la muestra de 200 participantes, sólo 51 eran hombres (representando el 25.5%), lo que podría implicar que el sexo y la edad de los participantes podría haber afectado en los resultados de HDL-c.

En síntesis, el efecto “protector” de *ABCA1* rs9282541 sobre el nivel de HDL-c, LDL-c y el peso no se encuentra reportado previamente por la bibliografía. Por esta razón, se recomienda realizar un ajuste por edad y sexo para futuras investigaciones, además de incrementar el tamaño de muestra. Sin embargo, es indiscutible la influencia del polimorfismo en el metabolismo del colesterol en personas con obesidad. De acuerdo con Du et al. (2020), los cambios en la función del gen *ABCA1* pueden afectar el metabolismo del colesterol en los islotes pancreáticos, lo que conduce a la acumulación de colesterol en las células β -pancreáticas, reduciendo la función de éstas y aumentando el riesgo a desarrollar DM2 debido a la inhibición de la secreción de insulina, que a su vez puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad. A pesar de que se analizó la influencia del SNP en más de diez variables (antropométricas, bioquímicas y clínicas), es necesario realizar análisis multivariados para comprender las posibles interacciones entre éstas, e incluso realizar análisis con los diferentes haplotipos presentes en los sujetos de investigación; aunque para obtener resultados significativos, es necesario aumentar el tamaño de muestra para tener un mayor poder estadístico, disminuyendo así las probabilidades de cometer errores tipo II (concluir que no hay diferencias significativas cuando en realidad sí las hay) (Seira, 2022).

7. CONCLUSIONES

- La frecuencia del homocigoto silvestre (GG) y de los genotipos con el alelo de riesgo (AA/AG), no mostraron diferencia significativa entre las personas con obesidad y aquellas con normopeso, incluso cuando el equilibrio de Hardy-Weinberg demostró que los factores evolutivos no están involucrados en la muestra de estudio.
- No se encontró asociación significativa entre la frecuencia del polimorfismo y el desarrollo de cualquier grado de obesidad.
- La presencia del alelo de riesgo (A) se relacionó a una mayor concentración plasmática de HDL-c en personas con obesidad, así como a un menor peso y nivel plasmático de LDL-c en personas con obesidad II y III, respectivamente. Asimismo, las personas con obesidad tipo II que presentaron el alelo A, mostraron un mayor nivel de triglicéridos y colesterol total en comparación con las personas con normopeso.
- El polimorfismo rs9282541 de *ABCA1* influye en el metabolismo del colesterol, lo cual es un factor de riesgo para el fenómeno obesogénico.

8. BIBLIOGRAFÍA

Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J. K., Villarreal-Molina, T., Arellano-Campos, O., Hünemeier, T., Moreno-Estrada, A., Ortiz-López, M. G., Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Villalobos-Comparan, M., Jacobo-Albavera, L., Ramírez-Jiménez, S., Sikora, M., Zhang, L. H., Pape, T. D., Granados-Silvestre, M., Montufar-Robles, I., Tito-Alvarez, A. M., Zurita-Salinas, C., ... Canizales-Quinteros, S. (2010). A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human molecular genetics*, 19(14), 2877–2885. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq173>

Aguilar-Salinas, C. A., Canizales-Quinteros, S., Rojas-Martínez, R., Mehta, R., Rodríguez-Guillén, R., Ordoñez-Sánchez, M. L., Riba, L., & Tusié-Luna, M. T. (2011). The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: A population based nation wide study. *Atherosclerosis*, 216(1), 146–150. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(11\)00088-8/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(11)00088-8/fulltext)

Aguilera, P., Ruiz, M., Rocha, M., Pineda, B. y Chánez, M. (2014). PCR en tiempo real. Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Recuperado de <http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/710/pcrtiempo.pdf>

Dominguez-Lara, S. A. (2018). El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *Educación Médica*, 19(1), 65–66. <https://doi.uam.elogim.com/10.1016/j.edumed.2017.01.008>

Du, W., Hu, Z., Wang, L., Li, M., Zhao, D., Li, H., Wei, J., & Zhang, R. (2020). ABCA1 Variants rs1800977 (C69T) and rs9282541 (R230C) Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes. *Public health genomics*, 23(1-2), 20–25. <https://doi.org/10.1159/000505344>

Flores-Dorantes, T., Arellano-Campos, O., Posadas-Sánchez, R., Villarreal-Molina, T., Medina-Urrutia, A., Romero-Hidalgo, S., Yescas-Gómez, P., Pérez-Méndez, O., Jorge-Galarza, E., Tusié-Luna, T., Villalobos-Comparán, M., Jacobo-Albavera, L., Villamil-Ramírez, H., López-Contreras, B. E., Aguilar-Salinas, C. A., Posadas-Romero, C., & Canizales-Quinteros, S. (2010). Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-c levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 411(17-18), 1214–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.04.025>

Flores-Viveros, K. L., Aguilar-Galarza, B. A., Ordóñez-Sánchez, M. L., Anaya-Loyola, M. A., Moreno-Celis, U., Vázquez-Cárdenas, P., & García-Gasca, T. (2019). Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obesity research & clinical practice*, 13(6), 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.10.012>

Fujifilm. (2023). DRI-CHEM NX500i. Recuperado de <https://www.fujifilm.com/mx/es/healthcare/poict/chemical-analysis/dri-chem-nx500>

Gamboa-Meléndez, M. A., Galindo-Gómez, C., Juárez-Martínez, L., Gómez, F. E., Díaz-Díaz, E., Ávila-Arcos, M. A., & Ávila-Curiel, A. (2015). Novel Association of the R230C Variant of the ABCA1 Gene with High Triglyceride Levels and Low High-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Mexican School-age Children with High Prevalence of Obesity. *Archives of Medical Research*, 46(6), 495–501. <https://doi.uam.elogim.com/10.1016/j.arcmed.2015.07.008>

Genis-Mendoza, A. D., Martínez-Magaña, J. J., Ruiz-Ramos, D., Gonzalez-Covarrubias, V., Tovilla-Zarate, C. A., Narvaez, M. L. L., Castro, T. B. G., Juárez-Rojop, I. E., & Nicolini, H. (2020). Interaction of FTO rs9939609 and the native American-origin ABCA1 p.Arg230Cys with circulating leptin levels in Mexican adolescents diagnosed with eating disorders: Preliminary results. *Psychiatry research*, 291, 113270. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113270>

Guevara-Cruz, M., Tovar, A. R., Larrieta, E., Canizales-Quinteros, S., & Torres, N. (2010). Increase in HDL-c concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Molecular genetics and metabolism*, 101(2-3), 268–272. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.08.007>

Hernández, J., Moncada, O. M., & Domínguez, Y. A. (2018). Utilidad del índice cintura/cadera en la detección del riesgo cardiometabólico en individuos sobrepesos y obesos. *Revista Cubana de Endocrinología*, 29(2), 1-16. Recuperado en 30 de marzo de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532018000200007&lng=es&tlng=es.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSTE). (2016). ¡Por tu salud, quítate un peso de encima! La obesidad se puede prevenir. Obtenido de Gobierno de México. Recuperado de <https://www.gob.mx/issste/articulos/la-obesidad-en-mexico#:~:text=De%20acuerdo%20con%20criterios%20establecidos,y%20obesidad%20grado%20III%20cuando>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2023). Estadísticas de defunciones registradas. Obtenido de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/DR/DR-Ene-jun2022.pdf>

Instituto Roche. (2023). Ley de Hardy-Weinberg - Hardy-Weinberg Law. Obtenido de Fundación Instituto Roche. Recuperado de <https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/ley+de+hardy-weinberg#:~:text=Tambi%C3%A9n%20conocido%20como%20equilibrio%20de,en%20ausencia%20de%20factores%20perturbadores>.

Jacobo-Albavera, L.; Domínguez-Pérez, M.; Medina-Leyte, D.J.; González-Garrido, A.; Villarreal-Molina, T. (2021). The Role of the ATPBinding Cassette A1 (ABCA1) in Human Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22, 1593. <https://doi.org/10.3390/ijms22041593>

León-Reyes, G., Argoty-Pantoja, A. D., Rivera-Paredes, B., Hidalgo-Bravo, A., Flores, Y. N., Salmerón, J., & Velázquez-Cruz, R. (2023). Interaction between SIDT2 and ABCA1 Variants with Nutrients on HDL-c Levels in Mexican Adults. *Nutrients*, 15(2), 370. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu15020370>

Loic Yengo, Julia Sidorenko, Kathryn E Kemper, Zhili Zheng, Andrew R Wood, Michael N Weedon, Timothy M Frayling, Joel Hirschhorn, Jian Yang, Peter M Visscher. (2018). The GIANT Consortium, Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry, *Human Molecular Genetics*, Volume 27, Issue 20, 15 October 2018, Pages 3641–3649, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>

Mao, L., Fang, Y., Campbell, M., & Southerland, W. M. (2017). Population differentiation in allele frequencies of obesity-associated SNPs. *BMC genomics*, 18(1), 861. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4262-9>

MedlinePlus. (2022). What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)? National Library of Medicine. Recuperado de <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/snp/>

MedStar Health (2022). Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults Clinical Practice Guidelines. Recuperado de <https://www.medstarfamilychoicedc.com/-/media/project/mho/mfcdc/clinical-practice-guidelines/overweight-and-obesity-final-may-2022.pdf>

National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2017). Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). National Library of Medicine-NIH. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/techrflp/>

National Human Genome Research Institute (NHGRI). (2022). Polimorfismos de Nucleótido único (SNP). Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>

National Human Genome Research Institute (NHGRI). (2022). Polymerase chain reaction (PCR). Recuperado de [https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymerase-Chain-Reaction#:~:text=Polymerase%20chain%20reaction%20\(abbreviated%20PCR,be%20studied%20in%20greater%20detail.](https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymerase-Chain-Reaction#:~:text=Polymerase%20chain%20reaction%20(abbreviated%20PCR,be%20studied%20in%20greater%20detail.)

National Human Genome Research Institute. (2013). Electroforesis. Obtenido de NIH-National Human Genome Research Institute. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Electroforesis>

National Institutes of Health (NIH). (2022). Diccionarios del NIH- Genotipado. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/genotipado>

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

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

Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). (2019). La pesada carga de la obesidad. Obtenido de *The economics of Prevention*. Recuperado de https://www.oecd-ilibrary.org/sites/67450d67-en/1/2/1/index.html?itemId=/content/publication/67450d67-en&_csp_=77ac5dad9f2cb67b4d2e46c9fc814aa4&itemIGO=oecd&itemContentType=book

Peralta-Romero, J., Gómez-Zamudio, J., Estrada-Velasco, B., Karam-Araujo, R., & Cruz, M. (2013). Genética de la obesidad infantil. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52, S78-S87. Recuperado de http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/805

Pérez, A., y Cruz, M. (2019). Situación actual de la obesidad infantil en México. *Nutrición Hospitalaria*, 36(2), 463-469. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2116>

Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Schiffman-Selechnik E, Barbato-Dosal A, Vadillo-Ortega F. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-aged children from an urban school in Mexico city. *J Am Diet Assoc.* 2007 Jan;107(1):81-91. doi: 10.1016/j.jada.2006.10.011. PMID: 17197275.

Romero-Hidalgo, S., Villarreal-Molina, T., González-Barrios, J. A., Canizales-Quinteros, S., Rodríguez-Arellano, M. E., Yañez-Velazco, L. B., Bernal-Alcantara, D. A., Villa, A. R., Antuna-Puente, B., Acuña-Alonso, V., Merino-García, J. L., Moreno-Sandoval, H. N., & Carnevale, A. (2012). Carbohydrate intake modulates the effect of the ABCA1-R230C variant on HDL cholesterol concentrations in premenopausal women. *The Journal of nutrition*, 142(2), 278–283. <https://doi.org/10.3945/jn.111.152421>

Seira, E. (2022). Tamaño muestral y cálculos de poder. Obtenido de The Abdul Latif Jameel Poverty Action Lab (J-PAL). Recuperado de <https://www.povertyactionlab.org/sites/default/files/documents/5.%20Tama%C3%B1o%20Muestral%20y%20C%C3%A1lculo%20de%20poder%20ESB.pdf>

Shamah, T., Vielma, E., Heredia, O., Romero, M., Mojica, J., Cuevas, L., Santaella, J. A. y Rivera, J. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.

Shastry B. S. (2007). SNPs in disease gene mapping, medicinal drug development and evolution. *Journal of human genetics*, 52(11), 871–880. <https://doi.org/10.1007/s10038-007-0200-z>

Thermo Fisher Scientific. (2017). Introducing single nucleotide polymorphisms. What is Genotyping? Recuperado de <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/genotyping-analysis-real-time-pcr-information/what-is-genotyping.html>

ThermoFisher Scientific. (2021). How TaqMan Assays Work. Obtenido de Thermo Fisher Scientific. Recuperado de <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html>

US Department of Health and Human Services. (2022). Get Your Cholesterol Checked. Obtenido de MyHealthfinder. Recuperado de <https://health.gov/myhealthfinder/topics/doctor-visits/screening-tests/get-your-cholesterol-checked>

Velázquez-Román, J., Angulo-Zamudio, U. A., León-Sicairos, N., Medina-Serrano, J., DeLira-Bustillos, N., Villamil-Ramírez, H., Canizales-Quinteros, S., Macías-Kauffer, L., Campos-Romero, A., Alcántar-Fernández, J., & Canizales-Roman, A. (2021). Association of FTO, ABCA1, ADRB3, and PPARG variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. *Journal of diabetes and its complications*, 35(11), 108025. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108025>

Villarreal-Molina, M. Flores-Dorantes, T., Arellano-Campos, O., Villalobos-Comparan, M., Rodríguez-Cruz, M., Miliar-García, A., Huertas-Vazquez, A., Menjivar, M., Romero-Hidalgo, S., Wacher, N. Tusie-Luna, T., Cruz, M., Aguilar-Salinas, C. y Canizales-Quinteros, S. (2008). The

Metabolic Study Group; Association of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant With Early-Onset Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Diabetes* 1 February 2008; 57 (2): 509–513. <https://doi.org/10.2337/db07-0484>

Villarreal-Molina, M. T., Aguilar-Salinas, C. A., Rodríguez-Cruz, M., Riaño, D., Villalobos-Comparan, M., Coral-Vazquez, R., Menjivar, M., Yescas-Gomez, P., Königsoerg-Fainstein, M., Romero-Hidalgo, S., Tusie-Luna, M. T., & Canizales-Quinteros, S. (2007). The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*, 56(7), 1881–1887. <https://doi.uam.elogim.com/10.2337/db06-0905>

Villarreal-Molina, M. T., Villalobos-Comparán, M., Antuna-Puente, B., Canizales-Quinteros, S., Velázquez-Cruz, R., León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., González-Barrios, J. A., Merino-García, J. L., Thompson-Bonilla, M. R., Jarquin, D., Sánchez-Hernández, O. E., Rodríguez-Arellano, M. E., Posadas-Romero, C., Vargas-Alarcón, G., Campos-Pérez, F., Quiterio, M., Salmerón-Castro, J., Carnevale, A., y Romero-Hidalgo, S. (2017). Interaction between FTO rs9939609 and the Native American-origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican population. *BMC medical genetics*, 18(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0410-y>

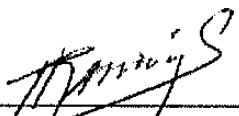
Villarreal-Molina, M.T. (2008). Bases genéticas de la variación en los niveles plasmáticos de HDL-colesterol. *Rev Endocrinol Nutr.* 2008;16(1):32-41.

World Health Organization (WHO). (2008). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Obtenido de World Health Organization. Recuperado de <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>

World Obesity Federation. (2021). The Economic Impact of Overweight & Obesity In 8 Countries. Summary report. Recuperado de <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/Economic-impact-overweight-obesity-in-countries-final.pdf>

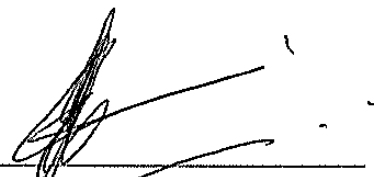
World Obesity Federation. (2022). World Obesity Atlas 2022. *World Obesity*. Recuperado de https://es.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2022_WEB.pdf

VoBo. de los contenidos académicos del informe de conclusión del servicio social titulado "Asociación del polimorfismo rs9282541 del gen ABCA1 con la presencia de obesidad en población mestiza mexicana de la Ciudad de México y Zona Metropolitana" presentado por María Fernanda Hernández Jiménez, con matrícula 2185025801.



Dr. Hugo César Ramírez Saad
Asesor interno
No. Económico: 8642

Departamento de Sistemas
Biológicos Universidad Autónoma
Metropolitana Unidad Xochimilco



Dr. César Ángel Hernández Guerrero
Asesor externo
Cédula profesional: 6414760

Departamento de Salud
Universidad Iberoamericana
Ciudad de México