

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs2231142* DEL GEN *ABCG2* CON EL  
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y CON LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME  
METABÓLICO EN NIÑOS DE 6 A 12 AÑOS DE EDAD**

**POR**

**LORENA IVONNE IBARRA RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO  
DE MAestrÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

**FEBRERO, 2020**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO**



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs2231142* DEL GEN *ABCG2* CON EL  
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y CON LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME  
METABÓLICO EN NIÑOS DE 6 A 12 AÑOS DE EDAD**

**PRESENTA**

**LORENA IVONNE IBARRA RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

**MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO**

**FEBRERO, 2020**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO**



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs2231142* DEL GEN *ABCG2* CON EL  
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y CON LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME  
METABÓLICO EN NIÑOS DE 6 A 12 AÑOS DE EDAD**

**PRESENTA**

**LORENA IVONNE IBARRA RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO  
DE MAestrÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

**DIRECTOR DE TESIS  
PH.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ**

**CO-DIRECTOR DE TESIS  
DR. HUGO LEONID GALLARDO BLANCO**

**MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO**

**FEBRERO, 2020**

**APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA**

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs2231142* DEL GEN *ABCG2* CON EL  
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y CON LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME  
METABÓLICO EN NIÑOS DE 6 A 12 AÑOS DE EDAD**

---

**Ph.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ**  
Presidente

---

**DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ**  
Secretario

---

**Dr. HUGO LEONID GALLARDO BLANCO**  
Vocal

---

**DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ**  
Subdirección de Investigación, Innovación y Posgrado

## **COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS**

El comité de evaluación de tesis APROBÓ la tesis titulada “**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs2231142* DEL GEN *ABCG2* CON EL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y CON LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS DE 6 A 12 AÑOS DE EDAD**” presentada por el L.N. Lorena Ivonne Ibarra Rodríguez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

---

**DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ**  
Presidente

---

**Ph.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ**  
Secretario

---

**Dr. HUGO LEONID GALLARDO BLANCO**  
Vocal

**DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ**  
**SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO**  
**FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, UANL**  
**P R E S E N T E :**

Nos permitimos comunicarle que hemos concluido la Dirección y Codirección de la tesis titulada: **“ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs2231142* DEL GEN *ABCG2* CON EL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y CON LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS DE 6 A 12 AÑOS DE EDAD”**, presentada por el L.N. Lorena Ivonne Ibarra Rodríguez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le envío un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2020

---

**Ph.D. Elizabeth Solís Pérez**  
Director

---

**Dr. Hugo Leonid Gallardo Blanco**  
Co-dirección

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi esposo, Javier Reyes Rodríguez por su apoyo y motivación para la realización de mi maestría.

A mi familia, mis padres Gerardo y Magdalena y mi hermana Daniela, por su empuje y palabras de aliento en cada etapa de este posgrado.

A mi directora de tesis, Dra. Elizabeth Solís Pérez, por transmitirme su energía y fuerza por la investigación y la nutrición, por su paciencia y asesoría.

A mi Co-director de tesis, Dr. Hugo Leonid Gallardo Blanco, por su introducción en la genética, por su capacidad de explicación de algo tan complejo como es la ciencia, la investigación y la genética en palabras sencillas.

A mi tutora, Dra. Ana Laura Isabel de la Garza, por su escucha y optimismo en este proceso, por ayudarme a identificar la enseñanza de cada momento.

A mis asesores: Dr. Zacarías Villarreal Pérez, ENC María Alejandra Sánchez Peña y la Dra. Laura Elia Martínez Garza, por su tiempo y consejos.

A la Dra. Blanca Edelia González Martínez, por su enseñanza e integridad en la maestría, así como la revisión de mi tesis.

Al Dr. José Luis Jasso Medrano por su asesoría en el área estadística.

A cada uno de mis Maestros de la maestría por compartir su conocimiento y amor por la ciencia e investigación. Por inspirarme a seguir preparándome y superarme.

A mis compañeros de generación, por su amistad y por haber pasado este proceso con ustedes.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT por brindarme una beca que me permitió estudiar durante dos años la maestría en Ciencias en Nutrición.

A la Facultad de Salud Pública y Nutrición, al Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, al Hospital Universitario con su Departamento de Genética y Servicio de Endocrinología por su apoyo

**Lorena Ivonne Ibarra Rodríguez**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por permitirme vivir estos momentos que me ayudaron a crecer como persona y profesionalista.

A la ciencia, una pequeña pieza que contribuye al enorme mundo del conocimiento y la investigación, que lucha por el avance de la humanidad.

## TABLA DE CONTENIDO

I.	RESUMEN Y ABSTRACT .....	1
II.	INTRODUCCIÓN .....	3
	2.1 Planteamiento del problema .....	3
III.	ANTECEDENTES .....	5
IV.	JUSTIFICACIÓN .....	15
V.	HIPÓTESIS .....	18
VI.	OBJETIVOS .....	19
	6.1 Objetivo general .....	19
	6.2 Objetivos específicos .....	19
VII.	METODOLOGÍA .....	20
	7.1 Tipo de estudio y muestra .....	20
	7.2 Obtención de la información .....	21
	7.3 Procedimiento de genotipificación .....	22
	7.4 Análisis estadístico .....	26
	7.5 Consideraciones éticas y de bioseguridad .....	27
	7.6 Recursos .....	28
VIII.	RESULTADOS .....	29
	8.1 Descripción de la población .....	29
	8.2 Estado del ácido úrico sérico de la muestra .....	33
	8.3 Genotipado del polimorfismo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> .....	38
IX.	DISCUSIÓN .....	46
X.	CONCLUSIONES .....	55
XI.	REFERENCIAS .....	57

## LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Variables de estudio, método, equipo y valores de referencia	21
2.	Frecuencia y porcentaje de género .....	29
3.	Descripción de la población de estudio .....	29
4.	Frecuencia y porcentaje de IMC normal y obesidad y sobrepeso .....	30
5.	Frecuencia y porcentaje de presencia y ausencia de síndrome metabólico .....	30
6.	Características clínicas, bioquímicas y antropométricos en escolares con IMC normal, y con obesidad y sobrepeso .....	31
7.	Características clínicas, bioquímicas y antropométricos en escolares con y sin síndrome metabólico .....	32
8.	Proporción de escolares con ácido úrico sérico elevado y normal en la población de estudio .....	33
9.	Características clínicas, bioquímicas y antropométricos en escolares con ácido úrico normal y elevado .....	34
10.	Número y porcentaje de escolares con IMC normal y obesidad y sobrepeso según ácido úrico sérico normal y elevado .....	35
11.	Número y porcentaje de escolares con y sin síndrome metabólico según ácido úrico sérico normal y elevado .....	37
12.	Frecuencia de genotipo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> en la población .....	39
13.	Frecuencia de genotipo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> según nivel del ácido úrico sérico .....	39

14.	Frecuencia y porcentaje de genotipo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> según IMC normal y obesidad y sobrepeso .....	40
15.	Frecuencia y porcentaje de genotipo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> según la presencia y ausencia de síndrome metabólico .....	40
16.	Características clínicas, bioquímicas y antropométricos según el genotipo del polimorfismo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> .....	41
17.	Correlación de modelos genéticos dominante y recesivo del polimorfismo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> con obesidad y sobrepeso y ácido úrico elevado .....	43
18.	Correlación del modelo dominante, recesivo y obesidad y sobrepeso con el nivel de ácido úrico .....	44
19.	Prueba de rangos con signo de Wilcoxon según el genotipo con el nivel de ácido úrico sérico .....	45
20.	Características antropométricas, clínicas y bioquímicas en distintas poblaciones .....	50
21.	Características antropométricas, clínicas y bioquímicas en distintas poblaciones con obesidad y sobrepeso .....	51
22.	Características antropométricas, clínicas y bioquímicas en distintas poblaciones con y sin hiperuricemia .....	52
23.	Comparación de frecuencias genotípicas n(%) del polimorfismo <i>rs2231142</i> en distintas poblaciones .....	53
24.	Estudios de asociación del polimorfismo <i>rs2231142</i> en distintas poblaciones y el efecto del alelo asociado al nivel de ácido úrico sérico .....	54

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Comparación de ácido úrico sérico (mg/dL) con los grupos peso normal contra sobrepeso y obesidad .....	36
2. Curva COR .....	38
3. Comparación de ácido úrico sérico (mg/dl) según genotipo del polimorfismo <i>rs2231142</i> con medias y desviación estándar .....	42
4. Medias del ácido úrico sérico (mg/dL) según el modelo recesivo del polimorfismo <i>rs2231142</i> del gen <i>ABCG2</i> y clasificados en IMC normal y obesidad y sobrepeso .....	45

## NOMENCLATURAS

<b>ADA</b>	American Dietetic Association
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AUs</b>	Ácido úrico sérico
<b>CANOYER</b>	Cuerpo Académico de Nutrición, Obesidad y Enfermedades Relacionadas
<b>CC</b>	Circunferencia de cintura
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CI</b>	Intervalo de confianza
<b>cm</b>	Centímetros
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>ENSANUT</b>	Encuesta de Salud y Nutrición
<b>FASPYN</b>	Facultad de Salud Pública y Nutrición
<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostatic model assessment
<b>IDF</b>	Federación Internacional de Diabetes
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>kg</b>	Kilogramos
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>mg/dL</b>	Miligramos por decilitro
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>SM</b>	Síndrome Metabólico
<b>SNP</b>	Single nucleotide polymorphism
<b>UANL</b>	Universidad Autónoma de Nuevo León
<b>UI/L</b>	Unidades internacionales por litro

## I. RESUMEN

**Introducción:** El ácido úrico sérico (AUs) se ha identificado como un indicador de riesgo para el síndrome metabólico (SM). Se ha encontrado asociación entre niveles elevados de AUs con el polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2*, que codifica para un transportador de AUs ya que al presentarse el polimorfismo provoca sobrecarga renal y subexcreción de AUs. Existen pocos estudios que evalúen dicha asociación en población infantil y en México, por lo tanto se pretende verificar la asociación del polimorfismo *rs2231142* con niveles elevados de AUs en población infantil del Noreste de México y para evaluar su utilidad clínica.

**Objetivo:** Evaluar la frecuencia del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* y su asociación con el AUs en niños de 6 a 12 años, con obesidad y sobrepeso y con SM.

**Metodología:** Estudio retrospectivo, transversal y correlacional. Se incluyeron 329 escolares reclutados del Programa de Obesidad Infantil de la FASPyN y de escuelas primarias del estado de Nuevo León, donde se recolectaron datos clínicos, bioquímicos y antropométricos bajo estándares reconocidos. Los escolares se clasificaron con obesidad y sobrepeso e IMC normal según criterios de la OMS (2007). El AUs se determinó por el método de la uricasa y se consideró AUs  $\geq 5.5$  mg/dL como hiperuricemia (Feig, 2006). Se identificó el SM según la Federación Internacional de Diabetes (2007). Con ADN almacenado de dichos niños se realizó la genotipificación, por el método de PCR con kit comercial (rhAmp Genotyping). Para los resultados se utilizó el software SPSS y el análisis descriptivo y exploratorio que por medio de técnicas de estadística multivariada. Para el análisis de la variante *rs2231142* y los marcadores clínico-metabólicos se utilizó el programa estadístico SNP&Variation Suite8.4.1.

**Resultados:** 159 niños del total presentaron IMC normal y 170 Obesidad y sobrepeso. 41 (12.5%) presentaron SM y 30 (9.1%) presentaron hiperuricemia, de los cuales 17 tenían obesidad y 8 SM. Entre el grupo de IMC normal y obesidad se encontró diferencia en AUs ( $p < 0.000$ ). Entre el grupo de AUs normal y elevado existió diferencia en: peso ( $p = 0.018$ ), circunferencia de cintura ( $p = 0.002$ ), triglicéridos séricos ( $p = 0.013$ ) colesterol HDL sérico ( $p = 0.003$ ), insulina sérica ( $p = 0.001$ ) y HOMA ( $p = 0.001$ ).

**Conclusión:** Se demostró asociación entre AUs, obesidad e indicadores cardiometabólicos. Con el modelo genético recesivo, el genotipo TT del polimorfismo *rs2231142* se asocia significativamente al nivel de ácido úrico sérico ( $p = 0.034$ ), comprobando la utilidad de ambos indicadores.

## ABSTRACT

**Introduction:** Serum uric acid (AU) has been identified as an indicator of risk for metabolic syndrome (MS). An association has been found between the levels of AUs with the *rs2231142* polymorphism of the *ABCG2* gene, which encodes an AUs transporter, presenting the polymorphism causing renal overload and underexcretion of AUs. There are few studies that evaluate this association in the worldwide, and in the Mexican children population, therefore, it is intended to verify the association of *rs2231142* polymorphism with levels of AUs in children in Northeast Mexico and its clinical utility. Objective: To evaluate the frequency of the *rs2231142* polymorphism of the *ABCG2* gene and its association with AUs in children aged 6 to 12 years, with obesity and overweight and with MS.

**Methodology:** Retrospective, cross-sectional and correlational study. 329 schools recruited from the FASPyN Childhood Obesity Program and elementary schools in the state of Nuevo León were included, where clinical, biochemical, and anthropometric data were collected with recognized standards. Schoolchildren are classified as obese and overweight and healthy BMI according to the WHO criteria (2007). AU was determined by the uricase method, and AUs  $\geq 5.5$  mg / dL were considered hyperuricemia (Feig, 2006). The MS was identified according to the International Diabetes Federation. Genotyping was performed with the DNA stored in these children, using the commercial kit PCR method (rhAmp genotype). For the results, the SPSS software is detailed to perform descriptive and exploratory analysis through multivariate statistical techniques. For the analysis of the *rs2231142* variant and the clinical-metabolic markers, the statistical program SNP & Variation Suite 8.4.1 was identified.

**Results:** 159 children of the total normal BMI location and 170 Obesity and overweight. 41 (12.5%) SM symptoms and 30 (9.1%) hyperuricemia symptoms, of which 17 obesity symptoms and 8 SM. Between the group of normal BMI and obesity, a difference was found in AU ( $p < 0.000$ ). Between the group of normal and high AUs there was a difference in: weight ( $p = 0.018$ ), waist circumference ( $p = 0.002$ ), serum triglycerides ( $p = 0.013$ ) serum HDL cholesterol ( $p = 0.003$ ), serum insulin ( $p = 0.001$ ) and HOMA ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** An association between AUs, obesity, and cardiometabolic indicators was demonstrated. With the recessive genetic model, the TT genotype of the *rs2231142* polymorphism is significantly associated with the serum uric acid level ( $p = 0.034$ ), checking the usefulness of both indicators.

## II. INTRODUCCIÓN

### 2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la población mundial, se ha observado un incremento de los niveles de ácido úrico sérico en las últimas décadas, y se ha correlacionado con el aumento de los factores de riesgo, incluyendo la alta incidencia de obesidad, los componentes del síndrome metabólico y los cambios en los patrones dietéticos (Rho, Zhu & Choi, 2011).

En México, 7 de cada 10 niños de 6 a 9 años con obesidad presentan hiperuricemia y un percentil igual o mayor a 95, aumenta 3.854 la probabilidad de presentar altos niveles de ácido úrico sérico (Solís et al., 2017), aunado a las complicaciones propias de la obesidad infantil, se agregan las consecuencias de niveles elevados de ácido úrico. Y se ha encontrado una asociación fuerte entre la circunferencia de cintura, el índice de masa corporal, y el ácido úrico sérico en niños y adolescentes (Miranda et al., 2015).

La hiperuricemia se reconoce como un factor de riesgo independiente para la enfermedad renal, metabólica y cardiovascular, condiciones que incluyen al síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina; también juega un papel importante en el desarrollo de la hipertensión y la enfermedad coronaria (Denova-Gutierrez, Talavera, Huitro-Bravo, Méndez-Hernández, & Salmerón, 2010; Schulze et al., 2004; Choi & Curhan, 2007; Li, Hsieh, & Chang, 2013; Meneses-Leon et al., 2014).

La concentración de ácido úrico sérico es un fenotipo complejo influenciado por factores genéticos y ambientales, así como por sus interacciones (Stiburkova, B., Pavelcova, K., Pavlikova, M., Jesina, P., & Pavelka, K. 2019). La

concentración del ácido úrico tiene un componente genético significativo, se han realizado estudios con adultos, donde se encontró asociación entre el ácido úrico con la presencia del polimorfismo *rs2231142*, el cual se localiza en el transportador *ABCG2*. Este polimorfismo provoca mutación en un sólo nucleótido, al cambiar la citosina por una adenina, teniendo como resultado un aumento en el nivel de ácido úrico sérico y se ha identificado en diferentes poblaciones como la europea, asiática, euroamericana, mexicoamericana, indioamericana y afroamericana (Cheng, Wu, Teng, Hsu, & Ko, 2017; Dehghan et al., 2008; Yamagishi et al., 2010; Zhang et al., 2013; Phipps-Green et al., 2010; Li, Chu, Meng, & Tong, 2011; Stark et al., 2009; Kim et al., 2015; Yu et al., 2017; Brandstättera et al., 2010).

El gen *ABCG2* pertenece a los transportadores ABC de la familia G. (Allikmets, Schriml, Hutchinson, Romano-Spica, & Dean, 1998; Doyle et al., 1998). Es un transportador de urato unidireccional en el túbulo renal proximal (Woodward et al., 2009) e intestino (Sakurai, 2013). El polimorfismo *rs2231142* de este gen, provoca una reducción del 53% de la actividad del transportador de urato para su eliminación (Woodward et al., 2009).

Es necesario estudiar el polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* debido a su implicación en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hiperuricemia y sus complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Se requiere realizar estudios en niños que demuestren esta asociación, para su uso como marcador temprano de dicha enfermedad y su relación con los marcadores clínico-metabólicos y antropométricos.

### III. ANTECEDENTES

El ácido úrico proviene del metabolismo de las purinas exógenas y endógenas, siendo el producto final. El conjunto exógeno varía con la dieta y las proteínas animales y la producción endógena proviene principalmente del hígado, intestinos y otros tejidos como músculos, riñones y el endotelio vascular (Chaudhary, Molhota, Sowers, & Aroor, 2013).

La concentración en el plasma de urato va a variar según el género y la edad, la concentración va aumentando en la pubertad en los hombres, sin embargo, en las mujeres permanece baja hasta la etapa de la menopausia (Kasper, 2005).

Las diferencias relacionadas con el género en el pico máximo de ácido úrico reflejan el diferente ritmo de la pubertad (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004). Durante la adolescencia, la concentración de ácido úrico sérico es bajo en las mujeres, debido a los estrógenos y su efecto uricosúrico, y en los hombres es mayor el nivel debido a los andrógenos (Denzer et al., 2003). En los adultos, el nivel se eleva de forma estable con el tiempo y se modifica según la tensión arterial, talla, consumo de alcohol, peso corporal y función renal (Kasper, 2005).

El nivel de ácido úrico normal es más bajo en niños que en adultos. Se considera ácido úrico sérico elevado  $>5.5$  mg/dL en niños (Feig, Kang, Nakagawa, Mazzali & Johnson, 2006), en hombres se considera elevado un nivel de  $>7$  mg/dL y para las mujeres es de  $>6$  mg/dL (Lohr, 2017).

Se puede presentar niveles altos de ácido úrico sérico debido a un descenso en su eliminación, un aumento en la producción, o una combinación de ambos procesos (Kasper, 2005). Cerca del 90% de los individuos con hiperuricemia, presentan alterada la excreción renal de urato, mientras que el 10% de ellos

presenta sobreproducción de urato. La sobreproducción de urato puede atribuirse al consumo de alimentos con alto contenido de purinas, el sobrepeso y la obesidad, la ingestión de fructosa y el consumo de alcohol, estas dos últimas aceleran la degradación del adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato (AMP), un precursor del ácido úrico. Algunas enfermedades, como el desorden linfoproliferativo, la psoriasis y la anemia hemolítica, están asociados con un mayor reemplazo de los ácidos nucleicos purínicos guanina y adenina, que puede conducir a hiperuricemia. Así como se ha identificado una causa genética poco común las mutaciones en las enzimas que participan en el metabolismo de las purinas y provocan hiperuricemia. La hipertensión arterial también se ha reconocido como un factor de riesgo, debido a la disminución de la excreción renal de urato, junto con el uso de diuréticos, la terapia inmunosupresora con ciclosporina y la exposición al plomo (Basseville & Bates, 2011).

En las últimas décadas ha incrementado la prevalencia de la hiperuricemia en el mundo y podría estar ligado al aumento del sobrepeso y obesidad, así como al alto consumo de alimentos endulzados, altos en purinas y alcohol (Desideri et al., 2014; Meneses-Leon et al., 2014).

En un estudio en adultos en México, se encontró una prevalencia de hiperuricemia de 20.6% en hombres ( $\geq 7.0$  mg/dL) y 13.5% en mujeres ( $\geq 5.8$  mg/dL) (Meneses-Leon et al., 2014). Por otro lado, en escolares de 6 a 9 años de edad del estado de Nuevo León se identificó hiperuricemia en el 70% de los niños con obesidad y en el 15% de los niños con peso normal (Solís et al., 2017). Y en otro estudio en niños de 6 a 12 años de la Ciudad de México se encontró la presencia de hiperuricemia en el 8.3% de aquellos con peso normal y en el 34.7% de los que presentaron obesidad, en esta investigación se determinó la hiperuricemia a partir de valores de corte específicos para edad y género (Macías-Kauffer et al., 2018).

Se han identificado a través de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) cuatro loci correspondientes a transportadores de urato asociados con niveles elevados de ácido úrico sérico y se localizan en las células epiteliales de los túbulos renal proximales. El adenosine 5´- trifosfato (ATP) - binding cassette (ABC), de la subfamilia G, se encuentra en el cromosoma 4, codifica un transportador multiespecífico que se expresa en la membrana apical de varios tejidos como los riñones, el hígado y el intestino (Matsuo et al., 2009). Este transportador tiene un dominio transmembrana por medio de 6 hélices, con una porción intracelular N-terminal que contiene un dominio de unión a nucleótidos y una cola C-terminal intracelular corta (Cleophas, Joosten, Stamp, Woodwars & Merriman, 2017).

El transporte renal de ácido úrico es regulado por un sistema complejo de transportadores en el túbulo proximal (Mount, Kwon, & Zandi-Nejad, 2006; Anzai, Kanai, & Endou, 2007). El transportador de urato *ABCG2* ha sido identificado como un componente importante en la regulación del ácido úrico sérico, y su disfunción causa desordenes en este proceso (Maiuolo, Oppedisano, Gratteri, Muscoli, & Mollace, 2016).

La pérdida o la reducción del mediador de la secreción de urato *ABCG2* puede ocasionar un aumento en la reabsorción, provocando que esta reducción renal de excreción de urato sea considerada como el mecanismo base de hiperuricemia (Su et al., 2014).

Uno de los mecanismos que causa la disfunción del *ABCG2*, es provocar un bloqueo en la excreción intestinal de urato e inducir a hiperuricemia con sobrecarga de urato renal y saturación en el riñón (Ichida et al., 2012).

Los estudios de asociación del genoma completo, permitieron identificar el polimorfismo *Q141K* o *rs2231142*, localizado en la posición 88131117 del gen *ABCG2*, en el cual se reemplaza el aminoácido 141 glutamina con una lisina, lo

cual provoca elevación en los niveles de urato en diferentes poblaciones (Dehghan et al., 2008). Este polimorfismo se encuentra en el sitio de unión de nucleótidos, un área crítica para el empaquetamiento de la porción soluble de la proteína, lo cual provoca una reducción en la actividad de la ATPasa, en la transportación del ácido úrico y en la cantidad total del transportador (Cleophas et al., 2017).

Se ha establecido que la variante Q141K del gen *ABCG2* aumenta hasta 70% el riesgo de la hiperuricemia. Investigadores demostraron que el 10% de los casos de hiperuricemia en la población americana caucásica, eran atribuibles a la mutación de Q141K y demostraron que esta mutación redujo un 54% el transporte de urato (Woodwars et al., 2009).

En China Shih-Tsung y colaboradores (2017) identificaron que los portadores del alelo T de este polimorfismo tuvieron mayor frecuencia y concentraciones séricas de ácido úrico, y se mostró mayor efecto en los pacientes con obesidad en comparación con los portadores del alelo GG.

En un estudio realizado en Japón, Yamagishi y colaboradores (2010) encontraron que la frecuencia del alelo T, se encontró en el 32% de su población y la identificaron como de riesgo, este porcentaje fue mucho mayor al reportado por Dehghan y colaboradores (2008) en sujetos blancos (11-12%) y afroamericanos (3%). Encontraron también que la concentración de ácido úrico sérico fue de 7 a 9  $\mu\text{mol/l}$  más elevado en los portadores de TG en comparación con GG. La población que presentó el polimorfismo *rs2231142* fue del 19%.

En Austria Brandstättera y colaboradores (2010) encontraron una fuerte asociación entre el nivel sérico de ácido úrico y el alelo A del polimorfismo *rs2231142*.

Zhang y colaboradores (2013) realizaron en EUA un estudio de asociación en cuatro tipos de poblaciones y el polimorfismo *rs2231142*, encontrando que la frecuencia del alelo T en los mexico-americanos fue del 19%, con mayor presencia en los hombres y se asoció con el incremento en la concentración de ácido úrico.

El buscador genómico Ensembl indica la frecuencia del polimorfismo en diferentes poblaciones, siendo la asiática del este la que presenta una mayor prevalencia con un 29%, siguiendo la población americana con un 14%, la asiática del sur con un 10%, la europea con un 9% y por último la africana con un 1% (Zerbino et al., 2019).

Debido a los pocos estudios en población pediátrica realizados en el estado de Nuevo León y en México, se requiere incrementar las investigaciones sobre la hiperuricemia en los escolares e identificar marcadores tempranos, así como aumentar el estudio de la relación del síndrome metabólico y el ácido úrico sérico.

Se ha identificado por medio de varios estudios que concentraciones elevadas de ácido úrico sérico se relacionan con una alta prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes (Choi & Ford, 2007; Rathmann, Funkhouser, Dyer, & Roseman, 1998; Emmerson, 1998; Fam, 2002; Choi, Mount & Reginato, 2005; Lee, Sparrow, Vokonas, Landsberg & Weiss, 1995). Así como en la enfermedad cardiovascular que incluye: enfermedad coronaria, preeclampsia, ictus, enfermedad arterial periférica y demencia vascular (Kang et al., 2004).

Por cada 1 mg/dL adicional de ácido úrico sérico se incrementa 30% el riesgo de presentar síndrome metabólico (Yuan et al., 2015). Por otra parte, niveles elevados de ácido úrico sérico se asocian con alto riesgo de hipertensión arterial e hipertrigliceridemia por un 30% y 41% respectivamente (Liu, Que, Zhou, & Zheng, 2015).

Se ha identificado que los escolares con hiperuricemia presentan mayores valores de perímetro de cintura, IMC y presión arterial; además presentaba una glucemia más alta después de la sobrecarga oral de glucosa, concentraciones más bajas de colesterol HDL, niveles superiores de insulina y resistencia a la insulina (Civantos et al., 2012).

El aumento en la prevalencia del síndrome metabólico en los escolares se asocia a varios factores: la dieta, el sedentarismo, la urbanización, la predisposición genética, la urbanización y los factores ambientales (Misra & Khurana, 2008; Fox, Reidy, Novak & Ziegler, 2006).

Se ha identificado el síndrome metabólico como el factor de riesgo más importante para la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2. La Federación Internacional de Diabetes [IDF], (2006) define el síndrome metabólico como la presencia de adiposidad central, es decir con una circunferencia de cintura en percentil  $\geq 90$ , más dos o más de los siguientes factores: glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL, presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o presión diastólica  $\geq 85$  mmHg, lipoproteína de alta densidad  $< 40$  mg/dL y triglicéridos en ayuno  $\geq 150$  md/dL (IDF, 2006).

Se realizó un estudio en niños y niñas con obesidad en Japón, en el cual se encontró correlación entre la concentración de ácido úrico sérico y el nivel de insulina, triglicéridos, colesterol total y circunferencia de cintura. Y además se encontró una correlación inversa con el colesterol HDL (Ishiro et al., 2013). En otro estudio realizado en el estado de Nuevo León con escolares de 6 a 9 años se encontró que aquellos niños con obesidad, el nivel de ácido úrico sérico se asoció positivamente con la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina, y negativamente se asoció con el colesterol HDL (Solís et al, 2017).

Varios mecanismos se han propuesto para explicar la relación de hiperuricemia como factor de riesgo del síndrome metabólico. Los estudios

indican que el principal mecanismo fisiopatológico es la resistencia a la insulina, ya que el ácido úrico desempeña un papel fundamental en la exacerbación de esta. Se ha identificado que la hiperuricemia induce disfunción endotelial y reduce la producción de óxido nítrico, el cual es esencial para la absorción de la glucosa estimulada por la insulina. Por lo tanto, la hiperuricemia puede conducir a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Yu et al., 2015; King, Lanaspá, Jensen, Tolan, Sánchez-Lozada & Johnson, 2018). A la inversa, la resistencia a la insulina causa hiperinsulinemia y provoca reabsorción renal de ácido úrico, ya que estimula el transportador de urato-anión URAT1 y/o el transportador de aniones dependientes de sodio en el borde en cepillo del túbulo proximal renal (Enomoto et al., 2002).

Castillo-Durán y colaboradores (2015) encontraron que el ácido úrico sérico fue mayor en niños con hiperinsulinismo en un estudio realizado en Chile (3.71 mg/dL vs 3.07 mg/dL). En otro estudio realizado en adolescentes y niños italianos se observó que el ácido úrico sérico se correlacionaba con el HOMA-IR, la insulina en ayuno, el IMC, el TNF- $\alpha$  y los triglicéridos (Mosca et al., 2017).

Se ha identificado una fuerte asociación entre la obesidad y la hiperuricemia. Una explicación de esta relación es que la hiperuricemia influye en la lipogénesis y/o lipólisis (Tsushima et al., 2013), ya que el tejido adiposo en la obesidad se caracteriza por una síntesis activa de ácidos grasos (Spiegelman, & Flier, 1996), y la síntesis de ácidos grasos está fuertemente asociada a la síntesis *de novo* de purinas a través de la vía de la pentosa fosfato (Leyva, Wingrove, Godslan, & Stevenson, 1998), y se ha reportado que esta vía se encuentra activa en los adipocitos durante la síntesis de ácidos grasos (Kather, Rivera, & Brand, 1972; Park, Rho, Kim, Choe, Lee & Kim, 2005). Por lo tanto, se sugiere que la activación de la vía de la pentosa fosfato relacionada con la síntesis de ácidos grasos se asocia con la actividad aumentada de xantina oxidoreductasa (XOR), lo que provoca la producción y secreción de ácido úrico (Tsushima et al., 2013).

La enzima XOR cataboliza purinas, como la xantina y la hipoxantina en ácido úrico, un órgano con gran actividad de esta enzima es el tejido adiposo, así como el hígado y el intestino delgado (Tsushima et al., 2013). Cheung y colaboradores (2007) señalaron que la enzima XOR tiene un papel significativo en la diferenciación de los adipocitos y que se encontraba elevada la expresión del ARNm de XOR en el tejido adiposo de ratones con obesidad.

Otra explicación de la relación entre la hiperuricemia y la obesidad está relacionada con la hipoxia del tejido adiposo, que produce la disfunción de este tejido, así como inflamación crónica y desregulación de las adipocitocinas (Hosogai et al., 2007; Ye, Gao, Yin, & He, 2007; Goossens, & Blaak, 2012; Sun, Kusminski, & Scherer, 2011). Se ha reportado que en células cultivadas la hipoxia provoca un aumento en la actividad de la enzima XOR (Terada et al., 1992; Kelley et al., 2006; Wang, Qian, Jackson, Qian, & Wu, 2008).

Por otro lado, la obesidad también está asociada con la lipólisis regulada en el tejido adiposo (Greenberg et al., 2011). Se sugiere que la activación de la lipólisis en los adipocitos por medio de la estimulación  $\beta$ -adrenérgica está asociada con la renovación del cAMP, que es un mensajero intracelular de las catecolaminas (Kather, 1990). La hidrólisis de cAMP produce AMP, que es el primer sustrato de la reacción catabólica de la creación de purina, por lo tanto, la lipólisis también se asocia con la producción en tejido adiposo de ácido úrico cuando hay presencia de obesidad (Tsushima et al., 2013).

En un estudio realizado en Estados Unidos de América se identificó la presencia de síndrome metabólico en el 30 al 50% de los niños con obesidad (Weiss et al., 2004). Civantos y colaboradores en el 2012 registraron una prevalencia de hiperuricemia en el 53% de los escolares con sobrepeso y obesidad en una muestra en España.

Se realizó un estudio en Taiwán para identificar daño endotelial en escolares y se encontró que los niños con obesidad presentaron mayores niveles de ácido úrico, triglicéridos, hipertensión arterial, colesterol total, LDL, VLDL y circunferencia de cintura y niveles menores de HDL en comparación con los niños con peso normal (Tabla 21). Sugieren que la concentración sérica de ácido úrico y la dislipidemia pueden ser predictores de obesidad en la población pediátrica (Lo et al., 2018).

En Campeche, Juárez-López y colaboradores (2010) realizaron un estudio en niños con obesidad y encontraron que el 20% de los escolares presentaron tres o más de los componentes del síndrome metabólico. Por otra parte, Guzmán-Guzmán y colaboradores (2015) realizaron un estudio en Guerrero para conocer la cantidad de niños con síndrome metabólico, encontrando que estaba presente en el 0.84% de los niños con normopeso y en el 44.3% de los escolares con obesidad.

La concentración sérica de ácido úrico se ha asociado significativamente con el riesgo de niveles elevados de triglicéridemia, ya que la hiperuricemia puede inhibir la enzima que cataliza la descomposición de los triglicéridos, provocando hipertrigliceridemia (Zheng, Ren, Chen, Yang, Chen & Mao, 2017).

Se detectó que niveles mayores de ácido úrico están asociados con partículas de HDL y LDL menores. La acumulación de partículas pequeñas en la pared vascular es considerada el inicio fisiopatológico del desarrollo de la aterosclerosis. El colesterol HDL favorece el desarrollo de la aterosclerosis debido a su función de transportar colesterol, así como por su habilidad de inhibir la oxidación del colesterol LDL. Una concentración elevada de ácido úrico sérico puede indicar aumento de estrés oxidativo debido a que la reacción xantino-oxidasa puede producir radicales superoxidativos bajo condiciones de poco oxígeno. Partículas más pequeñas están fuertemente ligadas a estrés oxidativo

y disminuye la actividad de la paraoxonasa, provocando una reducción en el potencial antioxidativo (Vekic et al., 2009).

Se ha identificado que niveles elevados de ácido úrico sérico favorecen la fibrosis intersticial y la inflamación, y puede provocar daño microvascular renal con características que conducen a la arterioloesclerosis que se observa comúnmente en la hipertensión arterial (Mazzali et al., 2002). El ácido úrico sérico y el aumento de las especies reactivas de oxígeno provocan en el endotelio decremento de óxido nítrico y esto desencadena inflamación vascular y proliferación de células de músculo liso vascular (Khosla et al., 2005). Ocasionando hipertensión arterial mediada por mecanismos vasoactivos, especialmente vasoconstricción renal y posteriormente como consecuencia del mantenimiento de dicha vasoconstricción y del proceso de arterioloesclerosis también favorecida por esta, puede convertirse en hipertensión arterial sensible a la sal y posteriormente se haría independiente a la corrección de la hiperuricemia (Cebollada & Gimero, 2012).

En la investigación de Genoni y colaboradores en el 2017 en niños con obesidad encontraron asociación positiva entre la concentración de ácido úrico sérico y una mayor masa y dimensión de la aurícula y ventrículo izquierdo, e indican que la presencia de hiperuricemia puede considerarse un marcador temprano de daño cardiovascular y debe determinarse de forma rutinaria en los escolares.

A pesar de los avances que se han logrado obtener en la asociación del nivel de ácido úrico sérico con el síndrome metabólico, sus componentes y las complicaciones que puede desencadenar, es necesaria la investigación en la edad pediátrica y al conocer la presencia del polimorfismo se podría utilizar como un marcador temprano para evitar que se presenten complicaciones y enfermedades metabólicas en la adultez.

#### IV. JUSTIFICACIÓN

La elevada prevalencia de hiperuricemia en niños con obesidad en México (Rivera-Paredes et al., 2019; Macías-Kauffer et al., 2018; Solís et al., 2017), aunado a sus complicaciones de salud y costos, demanda a los profesionales de la salud, instancias educativas, gubernamentales y del sector privado, a identificar los factores de riesgo asociados a estas enfermedades.

Se ha documentado que la hiperuricemia es un factor de riesgo para diabetes tipo 2, hipertensión arterial, inflamación (Ogbera & Azenabor, 2010; Johnson, Lanaspá, & Gaucher, 2011; Lv et al., 2013; Kanbay, Segal, Afsar, Kang, Rodríguez-Iturbe & Johnson, 2013), gota y enfermedad renal y cardiovascular (Cirillo et al., 2006), y es un estado colectivo en las familias (Dixon 1960; Friedlander, Kark, & Stein, 1988; Cameron & Simmonds, 2005); se ha encontrado que el nivel sérico de ácido úrico es fuertemente heredable, con una estimación entre el 15% al 73% (Tang et al., 2003; Yang, Guo, Cupples, Levy, Wilson & Fox, 2005; Voruganti et al., 2009).

Para la prevención de las enfermedades relacionadas con la hiperuricemia y la obesidad es necesario identificar los factores de riesgo alimentarios, genéticos y metabólicos, a través de indicadores y biomarcadores.

La detección de un elevado perfil de riesgo cardiovascular en los niños con obesidad y la identificación de marcadores tempranos de daño cardiovascular durante la infancia permitiría un diagnóstico precoz que reduciría las complicaciones, la mortalidad y morbilidad (Genoni et al., 2017).

A través de investigaciones en genes se ha identificado asociación entre el nivel sérico de ácido úrico y el gen *ABCG2* que codifica un transportador de urato

(Voruganti et al., 2015). Y se ha observado una relación entre el polimorfismo *rs2231142* de este gen y la hiperuricemia (Cheng et al., 2017; Dehghan, et al., 2008; Yamagishi et al., 2010; Zhang et al., 2013; Phipps-Green et al., 2010; Li et al., 2011; Stark et al., 2009; Kim et al., 2015; Yu et al., 2017). Sin embargo, todos los estudios previos se han enfocado principalmente en adultos y sólo uno en mexicanos por lo que es necesario profundizar en la población pediátrica mexicana para identificar variaciones genéticas que aumenten el riesgo de hiperuricemia, realizar acciones preventivas, de forma puntual y junto con la nutrición adecuada buscar recuperar el estado de salud o reducir la aparición de enfermedades.

El estudio del polimorfismo *rs2231142* permitirá hacer una correlación con los niveles séricos de ácido úrico, con el HOMA-IR y el IMC.

La identificación de la variante de riesgo del polimorfismo *rs2231142* permitirá verificar su utilidad como un biomarcador pronóstico de hiperuricemia y enfermedades cardiovasculares.

La genotipificación de este polimorfismo permitirá conocer la frecuencia de la variante de riesgo en la población pediátrica de Nuevo León y contribuir con el establecimiento de un perfil de riesgo metabólico y cardiovascular.

El polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* ha sido citado más de 220 veces en el navegador genómico Ensembl, se ha identificado su correlación por medio de estudios de asociación de genoma completo con la concentración sérica de ácido úrico en más de 14 estudios y con el ácido úrico y el IMC en más de 5 estudios (Zerbino et al., 2019). Se ha encontrado hasta un odds ratio de 27.4 entre este polimorfismo y la hiperuricemia (Karns et al., 2012), así como un p valor de hasta  $1 \times 10^{-134}$  (Kottgen et al., 2012).

Estudios realizados en conjunto por investigadores de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de Universidad Autónoma de Nuevo León y con los departamentos de Endocrinología, Inmunología y Genética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” han permitido avanzar en el área de obesidad e hiperuricemia en población pediátrica, sin embargo, se requiere corroborar la asociación entre la hiperuricemia, la obesidad infantil, y el polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2*, con la finalidad de verificar si tiene utilidad como biomarcador el polimorfismo *rs2231142*, y su asociación con niveles elevados de ácido úrico y la obesidad.

## V. HIPÓTESIS

El polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* está asociado a los niveles del ácido úrico en niños de 6 a 12 años de edad con obesidad y sobrepeso y síndrome metabólico.

## VI. OBJETIVOS

### 6.1 General

Evaluar la frecuencia del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* y su asociación con el nivel de ácido úrico sérico en niños de 6 a 12 años de edad, con IMC normal, con obesidad y con síndrome metabólico.

### 6.2 Específicos

- Identificar la frecuencia de niños con IMC normal, con obesidad y sobrepeso y con síndrome metabólico.
- Identificar frecuencia de hiperuricemia en niños de 6 a 12 años de edad.
- Analizar la asociación del nivel de ácido úrico sérico con obesidad y sobrepeso, y con síndrome metabólico.
- Determinar la frecuencia del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* en niños de 6 a 12 años de edad.
- Analizar la asociación del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* con el nivel de ácido úrico sérico en niños de 6 a 12 años de edad.

## VII. METODOLOGÍA

### 7.1 Tipo de estudio y muestra

El estudio es transversal, descriptivo y correlacional. La población de estudio son niños y niñas de 6 a 12 años de edad, reclutados en el Campamento de Verano Especializado del Programa de Obesidad infantil de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FASPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) y de escuelas de educación básica del estado de Nuevo León.

Se incluyeron niños y niñas que vivieran en el estado de Nuevo León, con una edad de 6 a 12 años con 11 meses, con un IMC según el puntaje Z de normal -1 a +1 desviación estándar (DE), con sobrepeso con un puntaje Z de mayor a + 1 DE, y con obesidad con un puntaje Z mayor de + 2 DE, que no presentaran enfermedades, con evaluaciones completas y sin transfusiones sanguíneas en los últimos 6 meses y se eliminó a los escolares que no tuvieran ADN suficiente y con datos insuficientes.

Para la técnica de muestra se auto seleccionaron 329 escolares de 6 a 12 años de edad que participaron en el Campamento de Verano Especializado del Programa de Obesidad Infantil de la FASPyN UANL y de escuelas de educación básica del estado de Nuevo León. Se auto seleccionaron los niños que tuvieran sus datos completos de análisis bioquímicos, clínicos y antropométricos, así como muestra de ADN en condiciones óptimas para la genotipificación.

## 7.2 Obtención de la información

Las técnicas de recolección y métodos empleados para la medición fueron iguales para los escolares con IMC normal y para los escolares con sobrepeso y obesidad, esto con el objetivo de ser comparados entre sí.

A través de una base de datos con la información de todos los niños se seleccionaron las siguientes variables para realizar una base de datos específica para este proyecto: edad (años), peso (kg), talla (cm), Índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (cm), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), insulina ( $\mu\text{U/mL}$ ), HOMA-IR, presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y ácido úrico sérico (mg/dL) y glucosa sérica (mg/dL). En la tabla 1 se indican las unidades, el método y equipo que se utilizaron para analizar los indicadores, así como los valores de referencia:

**Tabla 1. Variables de estudio, método, equipo y valores de referencia**

Medición (Unidad)	Método	Equipo	Valores de referencia
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	Peso (kg) / talla ( $\text{m}^2$ )	Peso: Tanita BC-533. Inbody InnerScan BCM Talla: Estadiómetro (SECA)	-1 a 1 puntaje z: normal 1 a 2 puntaje z: sobrepeso > 2 puntaje z: Obesidad <sup>a</sup>
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>	Punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca	Cinta métrica SECA 203	< 90° percentil: Normal $\geq$ 90° percentil: Elevada <sup>b</sup>
<b>Presión arterial sistólica y diastólica (mm/Hg)</b>	Medición por auscultación	Esfigmomanómetro pediátrico	<90° percentil: Normal $\geq$ 90° percentil: Elevada <sup>c</sup>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	Fotométrico: Reacción heoxoquinasa	DxC 600 Reactivos Beckman Coulter	< 100 mg/dL <sup>c</sup>

<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	Fotométrico: Reacción colestrol-oxidasa		< 170 mg/dL <sup>d</sup>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	Fotométrico: Reacción glicorolfosfato oxidasa		< 150 mg/dL <sup>e</sup>
<b>HDL (mg/dL)</b>	Fotométrico: Precipitación con ácido fosfotungstico		> 45 mg/dL <sup>d</sup>
<b>LDL (mg/dL)</b>	y cloruro de magnesio		< 110 mg/dL <sup>d</sup>
<b>Ácido úrico sérico (mg/dL)</b>	Fotométrico: reacción uricasa		< 5.5 mg/dL <sup>f</sup>
<b>Insulina (µU/mL)</b>	Reacción inmunológica: Electroquimioluminiscencia	Elecsys	< 12 µU/mL <sup>g</sup>
<b>HOMA-IR</b>	Fórmula: Insulina (µU/mL) * glucosa (mmol/L) / 22.5	Computadora con programa Microsoft Office Excel 2015	< 3.16 <sup>h</sup>
<b>Gen ABCG2 Polimorfismo rs2231142</b>	Determinación por PCR en tiempo real	StepOnePlus PCR en tiempo real.	TT TG GG

a Onis, M. D., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 85, 660–667. doi:10.2471/BLT.07.043497

b Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 145(4), 439-444.

c American Academy of Pediatrics. (2008). *Pediatric obesity clinical decision support chart*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 732-7.

d Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics*. 128(Suppl 5), S213–S256.

e Cooperman, N., & Holden, H. (2010). *Pediatric Weight Management Toolkit. The Gold Standard Companion to ADA's Evidence-Based Nutrition Practice Guideline*. Chicago, Illinois, Estados Unidos de América: American Dietetic Association.

f Feig, D. I., Kang, D.H., Nakagawa, T., Mazzali, M., & Johnson, R. J. (2006). Uric acid and hypertension. *Current Hypertension Reports*, 8(2), 111–115. doi:10.1007/s11906-006-0005-z

g Tietz, N.(1995) Clinical Guide to Laboratory Test, edited by W.B. Saunders Company, third edition, USA.

h Lopez-Alarcon, M., Perichart-Perera, O., Flores-Huerta, S., Inda-Icaza, P., Rodriguez-Cruz, M., Armenta-Alvarez, A., ... & Mayorga-Ochoa, M. (2014). Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. *Mediators of inflammation*. 2014, 849031. doi: 10.1155/2014/849031.

El síndrome metabólico se definió según la Federación Internacional de Diabetes, que indica que es la presencia de adiposidad central, es decir circunferencia de cintura en percentil  $\geq 90$ , más dos o más de los siguientes factores: presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o presión diastólica  $\geq 85$  mmHg, triglicéridos en ayuno  $\geq 150$  mg/dL, lipoproteína de alta densidad  $< 40$  mg/dL y glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL (IDF, 2006).

Así mismo se contó con ADN extraído de muestras sanguíneas de los escolares con el cual se realizó el análisis genético.

### **7.3 Procedimiento de genotipificación**

El material para realizar el método de PCR en tiempo real fue el siguiente: rhAmp SNP Assay 750 rxn (rhAmp-Genotyping), rhAmp Genotyping Master Mix 10 mL (1076016), rhAmp Reporter Mix con referencia 500  $\mu$  (1076022), Agua libre de nucleasas 300 mL (11-05-01-14) y IDTE, pH 7.5 (1X TE Solution) 10 X 2 mL (11-01-02-02). El protocolo que se utilizó para realizar la genotipificación fue la guía de usuario: Genotyping with rhAmp SNP Assays and rhAmp reagent mixes, del laboratorio Integrated DNA Technologies (2017).

Cuando se recibió el kit se almacenó según los siguientes criterios:

- rhAmp SNP Assays a  $-20^{\circ}\text{C}$ , con durabilidad de más de 2 años.
- rhAmp Genotyping Master Mix a  $-20^{\circ}\text{C}$ , con durabilidad de más de 1 año.
- rhAmp Reporter Mix a  $-20^{\circ}\text{C}$ , con durabilidad de más de un año protegido de la luz.

El equipo que se utilizó para realizar la técnica PCR es el StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems (Thermo Fisher Scientific)

El protocolo para realizar la técnica de PCR en tiempo real fue la siguiente:

A. Preparación de la muestra de ADN

1. Se cuantificó la cantidad de ADN en las muestras por medio del equipo Thermo Scientific™ Espectrofotómetro NanoDrop™.
2. Se diluyó cada muestra de ADN genómico purificado con IDTE, pH 7.5, a una concentración de 1.5-5 ng/μL.
3. Se diluyeron las plantillas de control para el alelo de referencia y el alelo alternativo a 500 copias/μL en IDTE, pH 7.5. Para el control heterocigoto, se agrupó un volumen igual para los controles de cada alelo.

B. Combinación del Master Mix y del Reporter Mix

1. Se calculó el volumen requerido del Master Mix y del Reporter Mix, basándose en el volumen deseado de reacciones y el número total de reacciones en el experimento, incluyendo los controles y de 2 a 5 reacciones adicionales para identificar errores de pipeteo.

El volumen final de la reacción fue de 10 μL y el volumen de la combinación del Master Mix y del Reporter Mix por reacción fue de 5.3 μL.

2. En un nuevo tubo, se combinó el rhAmp Genotyping Master Mix y el rhAmp Reporter Mix en una relación 20:1 v/v.

La preparación del Master Mix y el Reporter Mix se almacenó y protegió de la luz a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

C. Preparación del ensayo del genotipificado del polimorfismo

1. En un tubo nuevo, se agregó la combinación del Master Mix y del Reporter Mix 5.3  $\mu$ L, el rhAmp SNP Assay 0.5  $\mu$ L y el agua libre de nucleasas 4.2  $\mu$ L para formar la mezcla SNP genotyping.
  2. Se agitó en el vórtex, se centrifugo brevemente y se tomaron alícuotas del SNP genotyping assay reaction mix y se agregaron en los pozos de la placa.
  3. Para los controles, se agregó 2  $\mu$ L del Control template: 1000 copias de fragmentos de control gBlocks por reacción.
  4. Se selló la placa, se agitó en vórtex ligeramente y se hizo spin down en la centrifugadora.
- D. Las condiciones en el termociclador fueron las siguientes: activación enzimática a 95°C durante 10 minutos por 1 ciclo, seguido por 40 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 10 segundos, alineación a 60°C durante 30 segundos, extensión a 68°C durante 20 segundos y finalmente se inactivó por medio de calor a 99.9°C durante 15 segundos durante 1 ciclo. Posteriormente se colocó la placa en el termociclador, y se comenzó la corrida.
- E. Para la recolección y análisis de datos
1. Se creó y configuró un archivo de lectura de placa de discriminación alélica: Se asignó el nombre del ensayo a cada grupo de pocillos. Se asignó FAM al alelo de referencia y colorante VIC® (Applied Biosystems) al alelo alternativo. Se asignó el ROX como una referencia pasiva al utilizar el rhAmp Reporter Mix con referencia teñida. Y se asignó el control sin plantilla a los pozos apropiados.
  2. Se realizó una lectura de placa de discriminación alélica.
  3. Se analizó el archivo de lectura de placa.
  4. Se determinaron los genotipos en relación de las intensidades de fluorescencia de VIC® y FAM® en relación a ROX® y criterios de asignación de genotipo.

#### F. Análisis de datos de genotipos

Los genotipos se determinaron en base a tres posibilidades, homocigotos para alelo normal (alelo de referencia), homocigotos para la variante (alelo alterno), y heterocigotos.

### 7.4. Análisis estadístico

La base de datos para el análisis de los marcadores clínico-metabólicos se introdujo en el Software estadístico SPSS versión 22, donde se realizó el análisis descriptivo y exploratorio para la población de escolares por medio de técnicas de estadística multivariada.

Se determinó la normalidad de cada variable por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar que técnica estadística se utilizaría, al observarse una distribución anormal de las variables se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para evaluar si dos grupos independientes fueron extraídos de la misma población, y conocer si de las variables se tienen datos en al menos escala ordinal y para comparar los valores entre dos grupos (Walpole, Myers, Myers, & Keying, 2012; Wayne, 2005). Y la prueba de Kruskal-Wallis para conocer si había diferencia significativa entre varios grupos.

El poder predictivo del nivel de ácido úrico sérico se determinó por medio de las curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para conocer el punto de corte en pruebas diagnósticas para el síndrome metabólico.

Para el análisis de la variante *rs2231142* y los marcadores clínico-metabólicos se utilizó el programa estadístico SNP & Variation Suite (SVS) 8.4.1. Este

programa puede explorar las relaciones entre los datos clínicos y las variantes genéticas.

Se utilizó la prueba chi cuadrada para analizar los alelos y conteos de frecuencia de genotipos. Para validar los genotipos se utilizó el equilibrio de Hardy-Weinberg por medio de la prueba de Fisher.

Por medio de un análisis de regresión logística múltiple se realizó la asociación entre los marcadores clínico-metabólicos y genéticos, así como la prueba de regresión logística lineal simple para examinar la relación entre la concentración de ácido úrico sérico y el genotipo *rs2231142*.

## **7.5 Consideraciones éticas y de bioseguridad**

Los padres o tutores de los escolares reclutados para el grupo control y los que participaron en los campamentos fueron informados sobre los procedimientos, de los fines de la investigación y al aceptar firmaron una carta de consentimiento informado, así como los escolares también fueron informados y firmaron una carta de asentimiento.

Este proyecto forma parte de la línea de investigación de Obesidad Infantil y Endocrinología en conjunto con los Departamentos de Endocrinología, Inmunología y Genética de la Facultad de Salud Pública y Nutrición y del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por lo que la información obtenida y generada es propiedad de la línea de investigación.

## 7.6 Recursos

Se utilizó el equipo del departamento de Genética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

El costo para realizar la genotipificación fue de \$15,341.22 del siguiente material: rhAmp® ADME SNP Primers *rs2231142* del gen *ABCG2* Humano, rhAmp® Reporter Mix w/Reference, 500 µL y rhAmp® Genotyping Master Mix, 10 mL. El cual fue financiado como parte del proyecto de investigación Abordaje holístico de las determinantes genéticas, bioquímicas y dietéticas del sobrepeso y Obesidad infantil, con número de registro 16-FaSPyN-SA-07 de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León

La realización del proyecto de investigación se llevó a cabo por la Licenciada en Nutrición Lorena Ivonne Ibarra Rodríguez, bajo la dirección de la Dra. Elizabeth Solís Pérez, como codirector el Dr. Hugo Leonid Gallardo Blanco y como asesores la Dra. Laura Elia Martínez Garza, Dr. Jesús Zacarías Villareal Pérez y ENC María Alejandra Sánchez Peña.

El procesamiento de las muestras de ADN y el análisis del material genético fue realizado por la Licenciada en Nutrición Lorena Ivonne Ibarra Rodríguez, bajo la dirección del Dr. Hugo Leonid Gallardo Blanco y el Maestro en Ciencias Jesús Rolando Delgado Balderas.

## VIII. RESULTADOS

### 8.1 Descripción de la Población

La población de estudio fue de 329 niños y niñas de 6 a 12 años de edad, de los cuales 178 (54.1%) son mujeres y 151 (45.9%) hombres (Tabla 2).

**Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de género**

Género	Frecuencia	%
Masculino	151	45.9
Femenino	178	54.1

N = 329

En cuanto a las características generales de la población de estudio, se destaca que la edad media es de 9 años ( $\pm 1.9$ ) y que el valor medio de la insulina es de 18.4  $\mu\text{U/mL}$ , siendo el valor máximo recomendado 12  $\mu\text{U/mL}$  (Tabla 3).

**Tabla 3. Descripción de la población de estudio**

Indicadores	Media $\pm$ DE	Valor mínimo	Valor máximo
Edad (años)	9.1 $\pm$ 1.9	6	12
CC (cm)	70.9 $\pm$ 15.9	47.3	120.0
PAS (mmHg)	92.7 $\pm$ 13.2	60.0	170.0
PAD (mmHg)	62.5 $\pm$ 7.9	40.0	100.0
Insulina ( $\mu\text{U/mL}$ )	18.4 $\pm$ 14.8	0.87	128.3
Glucosa (mg/dL)	83.6 $\pm$ 8.1	63.0	158.0
AUS (mg/dL)	4.0 $\pm$ 1.0	1.6	7.5
Colesterol (mg/dL)	159.8 $\pm$ 28.6	63.0	275.0
Triglicéridos (mg/dL)	127.8 $\pm$ 57.5	32.0	542.0
LDL (mg/dL)	86.7 $\pm$ 25.0	14.0	186.0
HDL (mg/dL)	47.6 $\pm$ 11.9	24.0	86.0
HOMA	3.8 $\pm$ 3.2	0.17	24.7

N= 329. Abreviaturas: AUS: Ácido úrico sérico. CC: Circunferencia de cintura. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins.

La población de estudio estuvo conformada por un 48.3% con IMC normal y 51.7% con sobrepeso y obesidad, siendo las mujeres las que presentaron mayor proporción en el grupo de IMC normal y los hombres en el grupo de sobrepeso y obesidad (Tabla 4).

**Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de IMC normal y obesidad y sobrepeso**

<b>IMC Puntaje Z</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>Mujeres n (%)</b>	<b>Hombres n (%)</b>
IMC Normal	159 (48.3)	96 (60.4)	63 (39.6)
Obesidad y sobrepeso	170 (51.7)	82 (48.2)	88 (51.8)

N = 329. Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal.

En el 12.5% de la población de estudio se encontró la presencia del síndrome metabólico, teniendo las mujeres una mayor proporción con un 61% (Tabla 5).

**Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de presencia y ausencia de síndrome metabólico**

<b>Síndrome metabólico</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>Mujeres n (%)</b>	<b>Hombres n (%)</b>
Ausencia	288 (87.5)	153 (53.1)	135 (46.9)
Presencia	41 (12.5)	25 (61)	16 (39)

N = 329.

Al comparar los valores clínicos, bioquímicos y antropométricos por grupos de IMC normal y obesidad y sobrepeso, se puede observar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en la edad, peso, talla, ácido úrico sérico, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, diastólica,

triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, insulina y HOMA. Presentándose niveles mayores en el grupo de obesidad y sobrepeso en la edad, peso, talla, ácido úrico sérico, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, diastólica, triglicéridos séricos, colesterol LDL, insulina sérica y HOMA, y niveles menores de colesterol HDL, observando el riesgo cardiometabólico que presenta este grupo (Tabla 6).

**Tabla 6. Características clínicas, bioquímicas y antropométricos en escolares con IMC normal, y con obesidad y sobrepeso**

<b>Indicadores</b>	<b>IMC Normal (n=159) Media ±DE</b>	<b>Obesidad y sobrepeso (n=170) Media ±DE</b>	<b>Valor p</b>
Edad (años)	8.8 ± 2.0	9.4 ± 1.8	0.011*
Peso (kg)	30.1 ± 7.6	52.4 ± 15.5	0.000*
Talla (cm)	132.5 ± 13.3	142.0 ± 11.8	0.000*
AUS (mg/dL)	3.5 ± 0.7	4.4 ± 1.0	0.000*
CC (cm)	58.7 ± 5.7	82.4 ± 13.6	0.000*
PAS (mmHg)	88.1 ± 12.0	97.1 ± 12.6	0.000*
PAD (mmHg)	61.1 ± 7.4	63.7 ± 8.1	0.034*
Glucosa (mg/dL)	82.9 ± 7.0	84.3 ± 9.1	0.128
Colesterol (mg/dL)	157.0 ± 25.4	162.5 ± 31.3	0.068
Triglicéridos (mg/dL)	108.7 ± 31.0	145.6 ± 69.8	0.000*
LDL (mg/dL)	82.3 ± 22.2	90.9 ± 26.8	0.001*
HDL (mg/dL)	53.0 ± 11.6	42.5 ± 9.9	0.000*
Insulina (μU/mL)	9.9 ± 4.8	26.3 ± 16.7	0.000*
HOMA	2.0 ± 1.0	5.5 ± 3.5	0.000*

N= 329. Abreviaturas: SM: Síndrome metabólico. AUS: Ácido úrico sérico. CC: Circunferencia de cintura. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos (p < 0.05).

Se compararon los valores clínicos, bioquímicos y antropométricos en la población con y sin síndrome metabólico y observa diferencia significativa entre los dos grupos el peso, talla, ácido úrico sérico, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, triglicéridos, colesterol, colesterol LDL, colesterol HDL, insulina y HOMA. Y se puede identificar valores mayores en el grupo con síndrome metabólico en los valores de peso, talla, ácido úrico sérico, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, triglicéridos, colesterol, colesterol LDL, insulina y HOMA, y valores menores de colesterol HDL (Tabla 7).

**Tabla 7. Características clínicas, bioquímicas y antropométricos en escolares con y sin síndrome metabólico**

Indicadores	Sin Síndrome Metabólico (n=288)	Con Síndrome Metabólico (n=41)	Valor p
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	9.1 ± 1.9	9.2 ± 1.7	0.966
Peso (kg)	39.3 ± 15.7	57.9 ± 14.6	0.000*
Talla (cm)	136.6 ± 13.4	143.1 ± 11.5	0.004*
AUS (mg/dL)	3.9 ± 0.9	4.6 ± 1.2	0.000*
CC (cm)	68.3 ± 14.7	89.3 ± 12.0	0.000*
PAS (mmHg)	91.8 ± 12.9	99.5 ± 13.3	0.001*
PAD (mmHg)	62.1 ± 7.6	65.2 ± 9.4	0.058
Glucosa (mg/dL)	83.4 ± 8.1	85.0 ± 8.2	0.120
Colesterol (mg/dL)	157.6 ± 27.0	175.4 ± 35.2	0.003*
Triglicéridos (mg/dL)	115.9 ± 42.5	211.0 ± 78.0	0.000*
LDL (mg/dL)	85.0 ± 23.7	99.1 ± 30.6	0.004*
HDL (mg/dL)	49.5 ± 11.4	34.0 ± 5.7	0.000*
Insulina (μU/mL)	15.9 ± 12.1	36.3 ± 19.8	0.000*
HOMA	3.3 ± 2.6	7.6 ± 4.0	0.000*

N= 329. Abreviaturas: SM: Síndrome metabólico. AUS: Ácido úrico sérico. CC: Circunferencia de cintura. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos (p < 0.05).

## 8.2 Estado del ácido úrico sérico de la muestra

Se encontró en el 9.1% de la población de estudio ácido úrico sérico elevado (Tabla 8).

**Tabla 8. Proporción de escolares con ácido úrico sérico elevado y normal en la población de estudio**

Valor clínico	Frecuencia	%
Ácido úrico sérico normal	299	90.9
Ácido úrico sérico elevado	30	9.1

N = 329

Al clasificar a la población con ácido úrico sérico con nivel normal y con nivel elevado se pudo observar diferencia estadística en el peso, circunferencia de cintura, triglicéridos, colesterol HDL, insulina y HOMA. Observando valores mayores en el grupo con ácido úrico sérico elevado en el peso, circunferencia de cintura, triglicéridos, insulina y HOMA, y niveles menores de colesterol HDL (Tabla 9).

**Tabla 9. Características clínicas, bioquímicas y antropométricos en escolares con ácido úrico normal y elevado**

Indicadores	AU Normal	AU elevado	Valor p
	(n=299)	(n=30)	
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	9.1 ± 1.9	9.2 ± 1.9	0.762
Peso (kg)	40.9 ± 16.5	48.4 ± 17.4	0.018*
Talla (cm)	137.2 ± 13.4	139.2 ± 13.4	0.490
CC (cm)	70.1 ± 15.7	79.9 ± 16.1	0.002*
PAS (mmHg)	92.6 ± 13.1	94.7 ± 13.9	0.209
PAD (mmHg)	62.4 ± 7.5	63.8 ± 11.1	0.722
Glucosa (mg/dL)	83.6 ± 8.3	83.8 ± 6.4	0.810
Colesterol (mg/dL)	159.1 ± 28.4	167.5 ± 31.0	0.290
Triglicéridos (mg/dL)	124.8 ± 51.2	158.2 ± 97.0	0.013*
LDL (mg/dL)	86.1 ± 24.5	94.0 ± 29.0	0.181
HDL (mg/dL)	48.2 ± 11.9	41.5 ± 10.9	0.003*
Insulina (μU/mL)	17.8 ± 14.9	24.9 ± 13.3	0.001*
HOMA	3.7 ± 3.1	5.2 ± 2.7	0.001*

N= 329. Abreviaturas: SM: Síndrome metabólico. AUS: Ácido úrico sérico. CC: Circunferencia de cintura. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ( $p < 0.05$ ).

Al comparar la cantidad de sujetos con ácido úrico sérico elevado y normal según el IMC, se pudo observar que el 83.3% de la población con ácido úrico elevado presentaba obesidad y sobrepeso (Tabla 10).

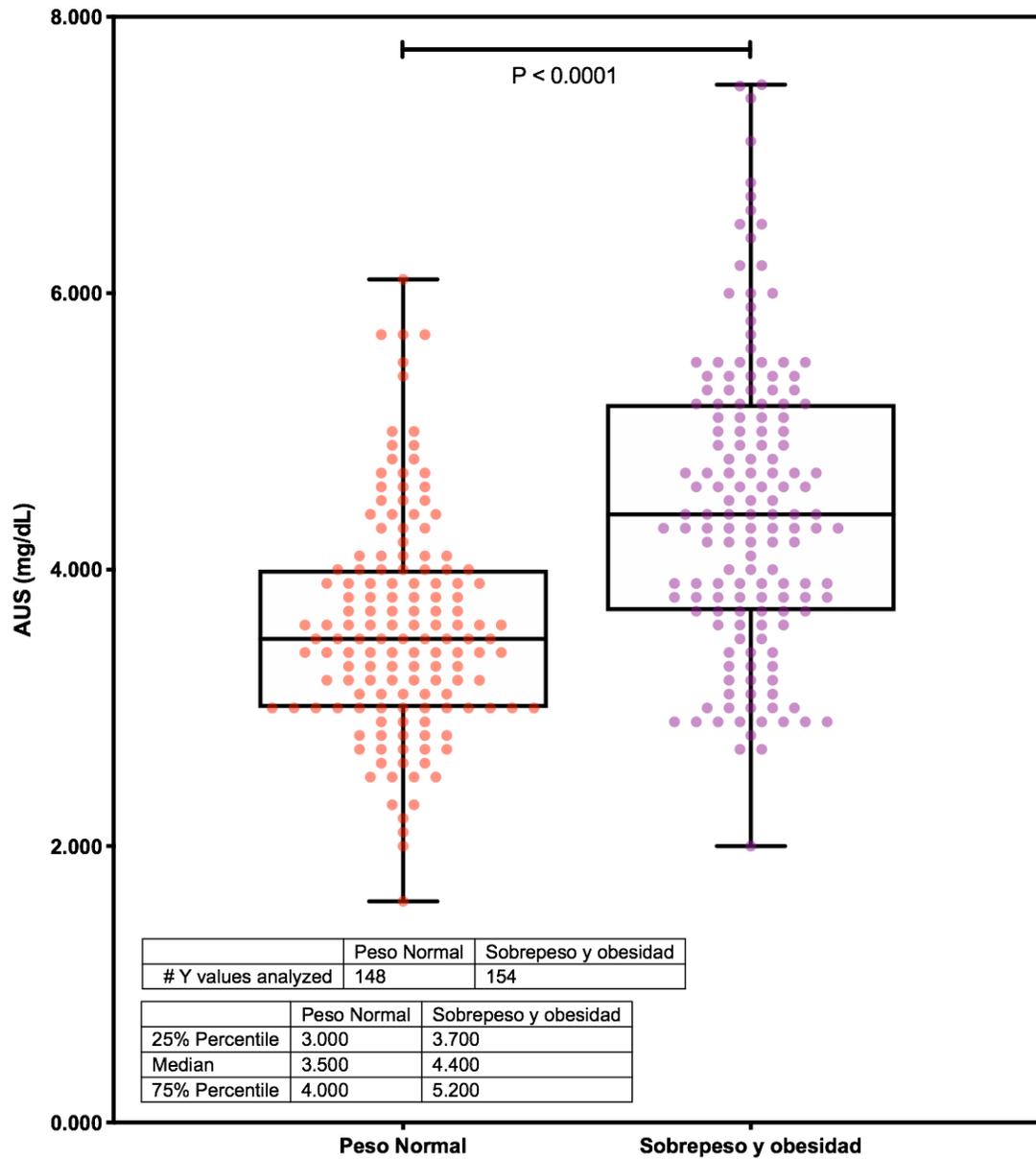
**Tabla 10. Número y porcentaje de escolares con IMC normal y obesidad y sobrepeso según ácido úrico sérico normal y elevado**

	IMC puntaje z		Valor P
	IMC normal	Obesidad y sobrepeso	
	n (%)	n (%)	
Ácido úrico normal	154 (51.5)	145 (48.5)	0.000*
Ácido úrico elevado	5 (16.7)	25 (83.3)	
Total	159	170	

N = 329. Se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ( $p < 0.05$ ).

Al graficar el ácido úrico sérico (mg/dL) por grupos de IMC normal y sobrepeso y obesidad, se puede observar que la presencia de sobrepeso y obesidad presenta una media mayor respecto al IMC normal (Figura 1).

**Figura 1. Comparación de ácido úrico sérico (mg/dL) con los grupos peso normal contra sobrepeso y obesidad**



Se clasificó a la población de estudio nivel sérico de ácido úrico normal y elevado y la presencia o ausencia de síndrome metabólico. Y se identificó que el 26.7% de los escolares con ácido úrico elevado presentaron síndrome metabólico, y del grupo de ácido úrico normal sólo el 11% presentó síndrome metabólico (Tabla 11).

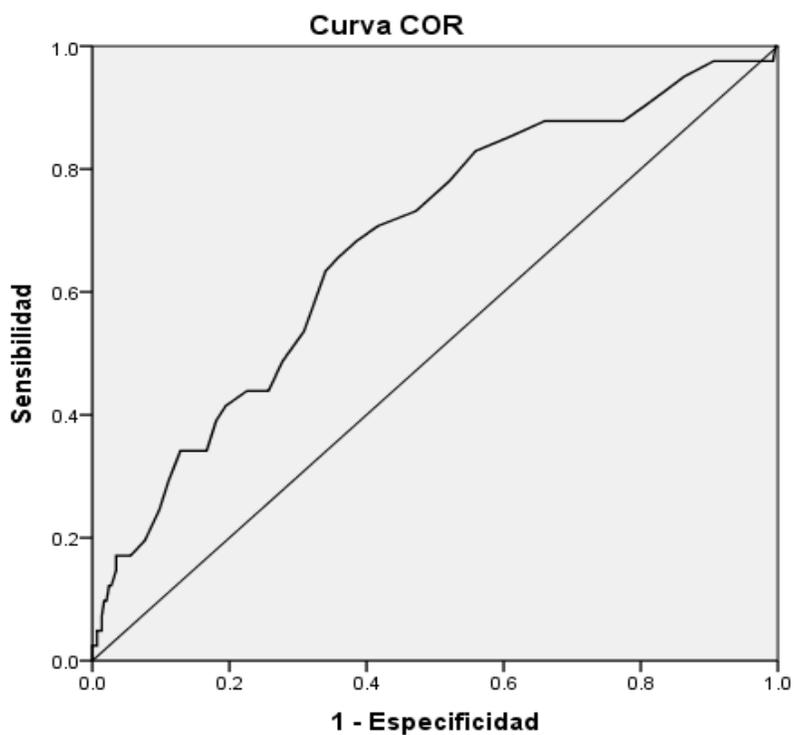
**Tabla 11. Número y porcentaje de escolares con y sin síndrome metabólico según ácido úrico sérico normal y elevado**

	Síndrome Metabólico		Valor P
	Ausencia	Presencia	
	n (%)	n (%)	
Ácido úrico normal	266 (88.9)	33 (11.0)	0.013*
Ácido úrico elevado	22 (73.3)	8 (26.7)	
Total	288	41	

N = 329. Se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ( $p < 0.05$ ).

La curva COR obtenida es aceptable (área bajo la curva 0.679, intervalo de confianza de 95% con 0.591 de límite inferior y 0.766 de límite superior), permitiendo discriminar aceptablemente puntos de sensibilidad y especificidad (Figura 2). Al identificar la cifra máxima de sensibilidad y especificidad se obtuvo que un nivel de 4.05 mg/dL de ácido úrico sérico es el punto para que se presente síndrome metabólico en la población estudiada, cifra por debajo del máximo aceptado para considerar ácido úrico elevado.

**Figura 2. Curva COR**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

### **8.3 Genotipado del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2***

La genotipificación del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2*, se llevó a cabo de acuerdo a las condiciones descritas en la metodología. La variante genotípica TT se presentó en el 4.6% de la población, TG en el 31.3% y GG en el 64.1% (Tabla 12).

**Tabla 12. Frecuencia de genotipo *rs2231142* del gen *ABCG2* en la población**

	Genotipo		
	GG	TG	TT
<b>Frecuencia (n)%</b>	211 (64.1)	103 (31.3)	15 (4.6)

N= 329

Se clasificó la población de estudio dos grupos con ácido úrico sérico normal y elevado y según el genotipo de *rs2231142* y se observó que la variante TT está presente en el 6.7% de la población con ácido úrico elevado y sólo en el 4.3% de la población con ácido úrico normal (Tabla 13).

**Tabla 13. Frecuencia de genotipo *rs2231142* del gen *ABCG2* según nivel del ácido úrico**

Indicador	<i>rs2231142</i>			Valor P
	GG n (%)	TG n (%)	TT n (%)	
Ácido úrico normal (n=299)	190 (63.5)	96 (32.1)	13 (4.3)	0.557
Ácido úrico elevado (n=30)	21 (70.0)	7 (23.3)	2 (6.7)	
Total	211	103	15	

N= 329. Se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson. \*Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ( $p < 0.05$ ).

Se clasificó la población de estudio dos grupos según su IMC y según el genotipo de *rs2231142* y no se observó diferencia entre los grupos (Tabla 14).

**Tabla 14. Frecuencia y porcentaje de genotipo *rs2231142* del gen *ABCG2* según IMC normal y obesidad y sobrepeso**

<i>rs2231142</i>				
<b>Indicador</b>	<b>GG</b>	<b>TG</b>	<b>TT</b>	<b>Valor P</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
IMC normal	94 (44.5)	58 (56.3)	7 (46.7)	0.146
Obesidad y sobrepeso	117 (55.5)	45 (43.7)	8 (53.3)	
Total	211	103	15	

N= 329. Se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ( $p < 0.05$ ).

La población de estudio se clasificó dos grupos según la presencia o ausencia de síndrome metabólico y según el genotipo de *rs2231142* y no se observó diferencia entre los grupos (Tabla 15).

**Tabla 15. Frecuencia y porcentaje de genotipo *rs2231142* del gen *ABCG2* según la presencia y ausencia de síndrome metabólico**

<i>rs2231142</i>				
<b>Síndrome metabólico</b>	<b>GG</b>	<b>TG</b>	<b>TT</b>	<b>Valor P</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Ausencia	182 (86.3)	94 (91.3)	12 (80.0)	0.300
Presencia	29 (13.7)	9 (8.7)	3 (20.0)	
Total	211	103	15	

N= 329. Se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ( $p < 0.05$ ).

Al comparar los valores clínicos, bioquímicos y antropométricos según el genotipo de *rs2231142* no se encontró diferencia significativa entre los grupos (Tabla 16).

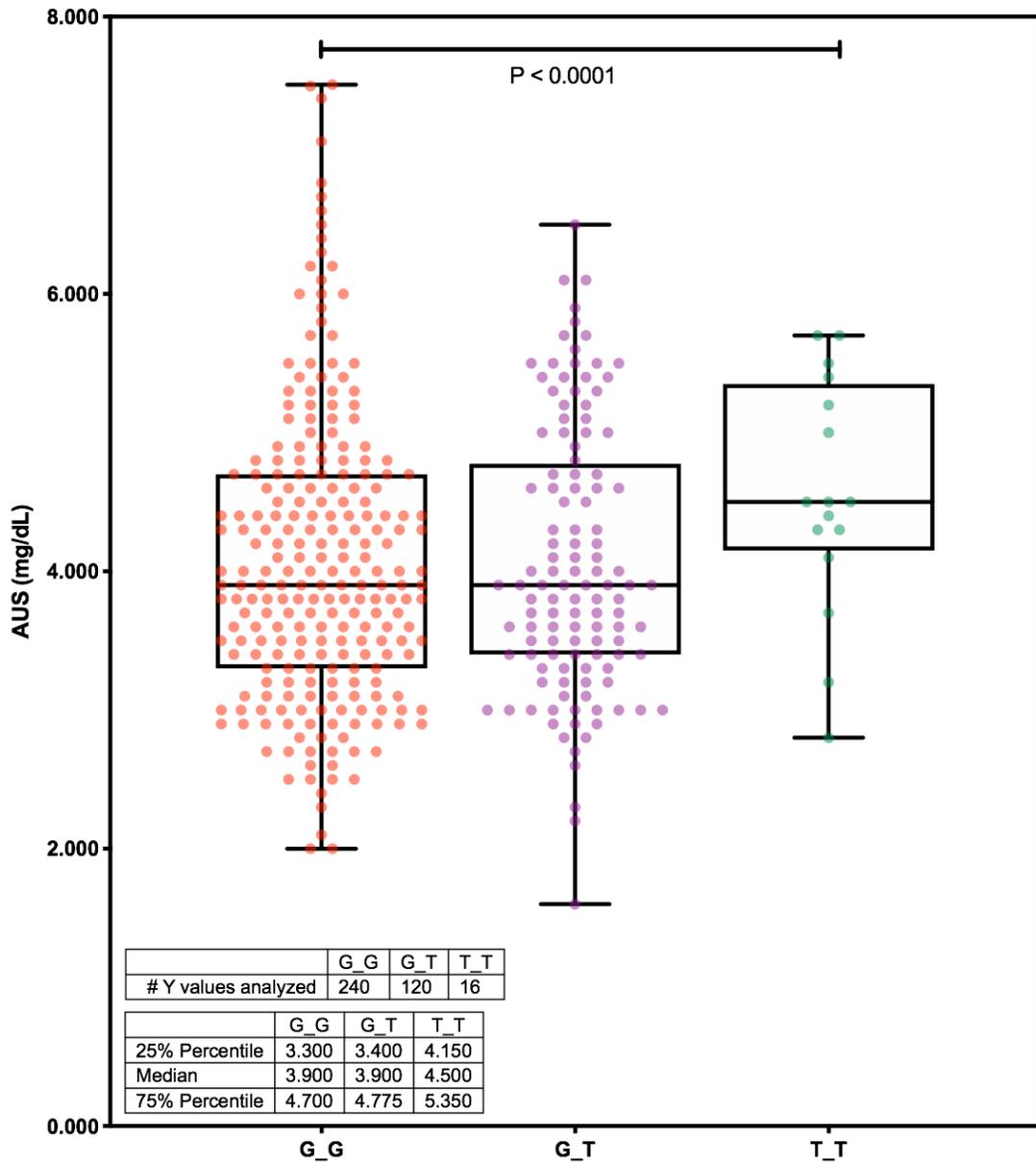
**Tabla 16. Características clínicas, bioquímicas y antropométricos según el genotipo del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2***

<i>rs2231142</i>				
	GG (n=211)	TG (n=103)	TT (n=15)	Valor p
	Media ±DE	Media ±DE	Media ±DE	
Edad (años)	9.1 ± 1.9	9.1 ± 1.8	9.6 ± 1.9	0.662
Peso (kg)	2.0 ± 16.8	40.4 ± 16.2	44.2 ± 18.1	0.583
Talla (cm)	137.4 ±13.7	137.4 ±12.8	137.2 ±13.4	0.991
AUS (mg/dL)	4.0 ± 1.0	3.9 ± 0.9	4.5 ± 0.8	0.053
CC (cm)	71.2 ± 15.8	70.1 ± 15.9	73.4 ± 17.4	0.769
PAS (mmHg)	92.1 ± 12.3	94.3 ± 14.8	91.3 ± 13.5	0.664
PAD (mmHg)	62.3 ± 8.1	63.1 ± 7.4	61.0 ± 8.0	0.696
Glucosa (mg/dL)	83.7 ± 8.5	83.3 ± 7.4	83.8 ± 8.7	0.996
Colesterol (mg/dL)	159.4 ±27.3	158.1 ±29.6	176.8 ±36.6	0.085
Triglicéridos (mg/dL)	129.2 ±58.9	121.3 ±52.8	151.2 ±63.9	0.176
LDL (mg/dL)	86.2 ± 24.4	85.4 ± 24.4	103.6 ±31.8	0.069
HDL (mg/dL)	47.4 ± 12.1	48.5 ± 12.1	43.0 ± 7.3	0.254
Insulina (μU/mL)	20.7 ± 16.0	17.4 ± 17.0	23.0 ± 15.0	0.136
HOMA	4.3 ±3.6	4.0 ± 3.8	4.8 ± 3.2	0.162

N= 329. Abreviaturas: SM: Síndrome metabólico. AUS: Ácido úrico sérico. CC: Circunferencia de cintura. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. \* Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ( $p < 0.05$ ).

Al graficar el nivel de ácido úrico sérico (mg/dL) según el genotipo, se puede observar que el genotipo TT presenta una media mayor respecto a los genotipos GG y TG (Figura 3).

Figura 3. Comparación de ácido úrico sérico (mg/dL) según genotipo del polimorfismo *rs2231142* con medias y desviación estándar



Se realizó la prueba de regresión logística binaria y no se encontró correlación de los modelos dominante y recesivo del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* con el ácido úrico elevado; sin embargo, entre la presencia de obesidad y sobrepeso con ácido úrico elevado si se encontró correlación (sig= 0.001), por lo que la presencia de obesidad y sobrepeso aumenta 5.2 veces la probabilidad de tener ácido úrico elevado (Tabla 17).

**Tabla 17. Correlación de modelos genéticos dominante y recesivo del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* con obesidad y sobrepeso y ácido úrico elevado**

	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
			Inferior	Superior
<b>Dominante</b>	0.576	1.296	0.522	3.217
<b>Recesivo</b>	0.468	1.889	0.338	10.548
<b>Obesidad y sobrepeso</b>	0.001*	5.190	1.929	13.964

N=329. Se utilizó la prueba regresión logística binaria. \*Resultado que indica una diferencia significativa entre los grupos y el ácido úrico elevado (Sig < 0.05).

Al realizar la prueba de regresión lineal univariada no se encontró correlación entre el modelo dominante del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* con el nivel de ácido úrico; en cambio sí se encontró correlación entre el nivel de ácido úrico sérico y el modelo recesivo (sig= 0.034), y con la presencia de obesidad y sobrepeso (sig= 0.000).

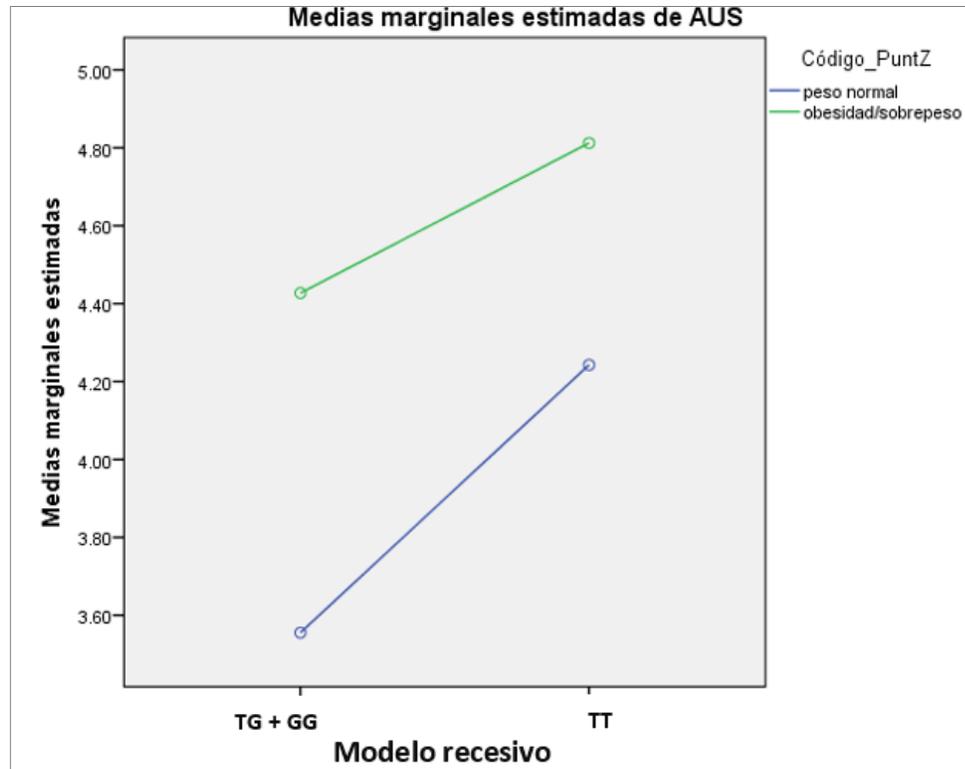
**Tabla 18. Correlación del modelo dominante, recesivo y obesidad y sobrepeso con el nivel de ácido úrico**

<b>Origen</b>	<b>gl</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>
<b>Recesivo</b>	1	4.512	.034*
<b>Dominante</b>	1	.032	.859
<b>Obesidad y sobrepeso</b>	1	13.440	.000*
<b>Recesivo * Obesidad y sobrepeso</b>	1	.212	.645
<b>Dominante * Obesidad y sobrepeso</b>	1	.158	.691

N=329. Se utilizó la prueba regresión lineal univariante. \*Resultado que indica una diferencia significativa entre los grupos y el ácido úrico elevado (Sig < 0.05).

Se graficaron las medias del ácido úrico sérico en el modelo recesivo del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* y se clasificó a los niños en IMC normal y con obesidad y sobrepeso. Se puede observar que la variante TT presenta medias más elevadas de ácido úrico y mucho mayor en aquellos con obesidad y sobrepeso (Figura 4).

**Figura 4. Medias del ácido úrico sérico (mg/dL) según el modelo recesivo del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* y clasificados en IMC normal y obesidad y sobrepeso**



En la tabla 19 se muestra la prueba de rangos con signo de Wilcoxon según el genotipo con el nivel de ácido úrico sérico. Siendo significativo el nivel de ácido úrico sérico según el genotipo.

**Tabla 19. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon según el genotipo con el nivel de ácido úrico sérico**

	GG	GT	TT
AU (mg/dL)			
Media ±DE	4.045	3.924	4.547
95% CI	(3.700-4.100)	(3.600-3.900)	(4.100-5.300)
Valor P	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*

\*Resultado que indica una diferencia significativa entre los genotipos y el ácido úrico sérico (Sig < 0.05).

## IX. DISCUSIÓN

En este estudio se planteó la hipótesis de si el polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* está asociado a los niveles del ácido úrico sérico en niños de 6 a 12 años de edad con síndrome metabólico y obesidad. Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio en Nuevo León, México que aborda esta relación. A continuación se presentan los resultados del análisis:

En la tabla 20 se muestran los valores de las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas encontrados en este estudio y los publicados por otros autores. La circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, glucosa y colesterol total es similar en este estudio con las investigaciones de He et al. (2019) y Juárez-López et al. (2010) realizados en población mexicana, Katsa et al. (2019), realizado en población griega y Castillo-Durán et al. (2015) realizado en población chilena. La media de la insulina, HOMA y triglicéridos fue similar al reportado por Juárez-López et al. (2010) en un estudio realizado en escolares del estado de Campeche.

El porcentaje de niños con síndrome metabólico en la muestra (tabla 5) es similar a lo encontrado en el estudio transversal realizado por Juárez-López (2010) en Campeche, México, donde muestra que el 20% de los escolares con obesidad presentaba síndrome metabólico. En el estado de Guerrero, México Guzmán-Guzmán (2015) identificó síndrome metabólico en el 44.3% de los niños con obesidad. Comprobando el riesgo presente en niños con obesidad de presentar síndrome metabólico, siendo estos resultados consistentes con otros estudios como el de Ishiro et al. (2013), Civantos et al (2012), Lo et al. (2018), He et al. (2019), Ozalp, Sen & Erson, (2019), Genoni et al. (2017) y Katsa et al. (2019) donde se encontraron mayores concentraciones y medidas de talla, peso, presión arterial, circunferencia de cintura, triglicéridos y niveles bajos de HDL en niños con obesidad y con síndrome metabólico. Así como una mayor concentración

sérica de ácido úrico en niños con obesidad y síndrome metabólico (Tabla 6, 7 y 11).

Al comparar las características bioquímicas, clínicas y antropométricas de la población estudiada con obesidad y sobrepeso con otras poblaciones (Tabla 21), se observan resultados similares en los niveles de ácido úrico sérico, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, glucosa, insulina, colesterol total, colesterol LDL y HDL y HOMA en los estudios de Lo (2018), Mastrangelo (2016), Ozalp (2019), Civantos (2012), Luciano (2017), Ricotti (2018) y Ishiro (2013).

El porcentaje encontrado en este estudio de niños con ácido úrico elevado (9.1%) (Tabla 8) es mayor al encontrado en la investigación de Katsa et al. (2019) en el cual fue el 3.64%. sin embargo, es similar a los resultados de Lee (2019) donde se encontró en el 9.4% de su población.

Se comparan los valores clínicos, antropométricos y bioquímicos de poblaciones infantiles según la clasificación de ácido úrico normal o elevado, en diferentes investigaciones (Tabla 22) y se encontró que en los estudios de Rivera-Paredes (2019), Lee (2019), Civantos (2012) y Ricotti (2018) los niños con ácido úrico elevado presentaron niveles mayores de circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, insulina y HOMA, así como valores menores de colesterol HDL y dichos resultados son similares a los encontrados en este estudio. Por otra parte, no se encontró diferencia entre los valores de glucosa y presión arterial diastólica en este estudio, así como en los estudios de Rivera-Paredes (2019), Lee (2019) y Civantos (2012). En la investigación de Assuncao (2018) con resultados de glucosa sérica similares, indica que estos niveles son consecuencia del proceso fisiopatológico que provoca la glucemia elevada y provoca un incremento producción de insulina, secundaria a la resistencia a la insulina en órganos específicos.

En relación a la prevalencia de niños con obesidad y sobrepeso y ácido úrico sérico elevado Macías-Kauffer (2018) lo encontró en el 34.7% de los niños con sobrepeso y obesidad y en el 8.3% de los niños con normopeso. En el estudio de Lee (2019) donde la prevalencia hiperuricemia en escolares con IMC normal fue de 7.7% siendo estos porcentajes menores a lo reportado en este estudio, donde se observó ácido úrico elevado en el 16.7% de los niños con normopeso y en el 83.3% de los niños con sobrepeso y obesidad (Tabla 10).

En la población estudiada se encontró una frecuencia del genotipo TT del 4.6%, TG 31.3% y GG 64.1% (Tabla 12). En la tabla 23 se muestran las frecuencias genotípicas del polimorfismo *rs2231142* en distintas poblaciones. En la mayoría de los estudios el genotipo TT se presentó en menos del 10% (Werbrouck et al., 2018; Soko et al., 2018; Bai et al., 2018; Meng-tse et al., 2019; Gulilat et al., 2019; Prado et al., 2018; Shih-Tsung et al., 2017; Yamagishi et al., 2010; y Stiburkova et al., 2019) con excepción del estudio de Zhang (2018), realizado en Beijing, donde se identificó en el 18.8% y en el de Chung-Jen (2018), realizado en Taiwan, donde se presentó en el 12.0%. Por lo que se observa similitud en lo observado en este estudio. Esta diferencia puede deberse a los cambios genéticos producidos ocasionalmente a lo largo de la evolución ya que las mutaciones se mantienen o pierden por herencia y selección natural (Huang, Shu y Cai, 2015).

Al buscar diferencia significativa entre los niños clasificados con ácido úrico normal y elevado según los genotipos del polimorfismo *rs2231142* y no encontrar diferencia puede deberse a la baja cantidad de niños con ácido úrico elevado (Tabla 13). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los genotipos del polimorfismo *rs2231142* y el síndrome metabólico y obesidad y sobrepeso, y podría deberse a la poca cantidad de niños con estas características (Tabla 14 y 15).

Se realizó la prueba de regresión logística binaria con los modelos dominante, recesivo, obesidad y sobrepeso con la presencia de ácido úrico elevado. Se encontró correlación con la obesidad y sobrepeso (Tabla 17). Al hacer la correlación con la prueba de regresión lineal univariante con el ácido úrico en mg/dL sí se encontró significancia con el modelo recesivo (Tabla 18) y se puede comprender que es debido a que hay pocos niños con ácido úrico elevado, sin embargo al presentar el genotipo TT se observa un aumento en la media de ácido úrico sérico, así como la desviación estándar, aunque no lleguen a presentar ácido úrico elevado (Figura 3 y 4).

En la población estudiada el efecto que se observó del alelo de riesgo T del polimorfismo *rs2231142* en el nivel de ácido úrico sérico fue un incremento del 0.5 mg/dL (Tabla 24), existe una similitud al estudio de Jing y colaboradores (2018) donde el incremento fue del 0.4 mg/dL. En otros estudios el efecto fue menor: Lee, et al (2018) fue del 0.2804 mg/dL, Kolz, et al (2009) 0.22 mg/dL, Macias-Kauffer, et al (2018) 0.23 mg/Dl, Kottgen, et al (2012) 0.217 mg/dL, Sulem, et al (2011) 0.16 mg/dL y el menor efecto fue el encontrado en el estudio de Yang, et al (2014) de 0.045 mg/dL.

**Tabla 20. Características antropométricas, clínicas y bioquímicas en distintas poblaciones**

Referencia	Población	Edad de estudio	AUS (mg/dL)	CC (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Glucosa (mg/dL)	Colestero l (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HOMA
Estudio presente	Mexicana (Nuevo León)	6 a 12 años	4.0 ±1.0	70.9 ±15.9	92.7±13.2	62.5 ±7.9	83.6 ±8.1	159.8 ±28.6	127.8 ±57.5	86.7 ±25.0	47.6 ±11.9	18.4 ±14.8	3.8 ± 3.2
He et al. (2018)	Mexicana (Ciudad de México)	7 a 11 años	-	-	98.5 ±10.8	66.2 ± 8.8	82.3 ±9.5	157.2 ±33.5	93.6 ±49.7	102.3±26.4	50.6 ±12.8	8.6 ±7.1	1.8 ±1.5
Katsa et al. (2019)	Griega (Laconia)	5 a 9 años	2.9 ±0.8	86.8 ±21.2	106.2±18.4	-	85.1±5.96	165.2 ±23.5	60.4 ±33.0	91 ±17.9	68 ±11.1	-	-
		10 a 12 años	3.67 ±0.9	85.3 ±19.3	118.2±10.9	-	86.8 ±5.9	163.8 ±28.4	65.5 ±23.6	93 ±20.6	65.6 ±13	-	-
Juárez-López et al. (2010)	Mexicana (Campeche)	11 a 13 años	-	85.0 ±7.8	105.7 ±10.1	66.2 ±8.6	88.7 ±6.6	166.1 ±30.2	135.0 ±75.3	101.2±25.5	38.0 ±8.2	18.8 ±12.1	4.2 ±2.9
Castillo-Durán et al. (2015)	Chilena (Santiago)	6 a 15 años	3.6 ±1.1	86,9 ±9,8	-	-	81.6 ±8.3	163,5 ±38,3	92.1 ±32.6	97.9 ±26.6	43.5 ±7.1	10.9 ±6.3	2.1 ±1.3

Abreviaturas: AUS: Ácido úrico sérico; CC: Circunferencia de cintura; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; TG: Triglicéridos, LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins; HOMA: homeostasis model assessment. Los valores corresponden a la media y desviación estándar de cada parámetro. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 21. Características antropométricas, clínicas y bioquímicas en distintas poblaciones con Obesidad y sobrepeso**

Referencia	Población	Grupo de estudio	AUS (mg/dL)	CC (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HOMA
Estudio presente	Mexicana (Nuevo León)	6 a 12 años con OB y SP	4.4 ± 1.0	82.4 ± 13.6	97.1 ± 12.6	63.7 ± 8.1	84.3 ± 9.1	162.5 ± 31.3	145.6 ± 69.8	90.9 ± 26.8	42.5 ± 9.9	26.3 ± 16.7	5.5 ± 3.5
Lo, et al. (2018)	China (Taiwán)	10 a 14 años con OB	6.15	92	126	78	90	165	97.5	94	49	-	-
Mastrangelo, et al. (2016)	Española (Madrid)	7.8 ± 2.7 años con OB	4.4 ± 0.8	-	-	-	92.6 ± 7.3	159.4 ± 30.5	77.7 ± 42.5	96.3 ± 25.4	47.4 ± 12.8	14.5 ± 6.9	3.3 ± 1.7
Ozalp et al. (2019)	Turca (Manisa)	8 a 18 años con SP u OB	< 75 percenti*	94,5±11,6	115,3±13,0	75,3 ± 11,6	86,0± 8,3	158.3 ± 31.8	124.7 ± 105.3	83,8 ± 30,8	48,9 ± 10,1		5.0 ± 2.6
		8 a 18 años con SP u OB	>75 percenti*	97.8± 11.6	116,6±11,9	73,1± 10,6	85,1 ± 7,5	164.4 ± 28.3	140.1 ± 66.5	91.2 ± 21.3	45,2 ± 8,7		6,0 ± 3,1
Civantos et al. (2012)	Española (Madrid)	5 a 19 años con SP u OB	< 5.5	91.1	111.9	68.7	88.9	-	97.6	-	54.4	20.7	4.4
		5 a 19 años con SP u OB	≥ 5.5	101.4	123.4	78.2	90.5	-	110.7	-	49.5	29.2	6.5
Luciano et al. (2017)	Italiana (Roma)	4 a 9 años con SP u OB	4.7 ± 1.0	74.5±7.6	-	-	78.0 ± 9.9	158.1 ± 28.6	71.3 ± 39.3	-	50.7 ± 12.8	11.5 ± 7.9	2.4 ± 1.7
		10 a 17 años con SP u OB	5.5 ± 1.4	84.9 ± 9.6	-	-	79.5±10.0	155.3 ± 32.2	79.6 ± 41.8	-	47.5 ± 12.0	16.3 ± 10.1	3.4 ± 1.9
Ricotti et al. (2018)	Italiana (Novara)	3 a 18 años con OB	4.87±1.2	90.8±13.4	126.0±16.1	79.0±10.8	87.9±7.3	145.6 ± 27.7	77.8 ± 43.5	87.3±23.5	42.8 ± 8.7	16.4 ± 11.4	3.6 ± 2.8
Ishiro et al. (2013)	Japonesa (Osaka)	6 a 16 años con OB	5.0 ± 1.2	76.5±9.1	111.9±12.3	65.6±10.7	90.0±8.2	180.4±29.8	95.5 ± 66.4	-	56.3±13.0	-	-

Abreviaturas: AUS: Ácido úrico sérico; CC: Circunferencia de cintura; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; TG: Triglicéridos, LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins; HOMA: Homeostasis model assessment; OB: Obesidad y SP: Sobrepeso. Los valores corresponden a la media y desviación estándar de cada parámetro. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 22. Características antropométricas, clínicas y bioquímicas en distintas poblaciones con y sin hiperuricemia**

Referencia	Población	Grupo de estudio	AUS (mg/dL)	CC (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HOMA
Estudio presente	Mexicana (Nuevo León)	6 a 12 años sin hiperuricemia	3.8 ± 0.8	70.1±15.7	92.6 ± 13.1	62.4 ± 7.5	83.6 ± 8.3	159.1 ±28.4	124.8 ± 51.2	86.1 ±24.5	48.2 ±11.9	17.8 ±14.9	3.7 ± 3.1
		6 a 12 años con hiperuricemia	6.1 ± 0.6	79.9±16.1	94.7 ± 13.9	63.8 ±11.1	83.8 ± 6.4	167.5 ±31.0	158.2 ± 97.0	94.0 ±29.0	41.5 ±10.9	24.9 ±13.3	5.2 ± 2.7
Rivera-Paredes et al. (2019)	Mexicana (Ciudad de México)	6 a 12 años sin hiperuricemia	4.7	56.3	44	65	90	172	89	101	48	5.9	1.33
		6 a 12 años con hiperuricemia	6.5	86.25	58.3	68	90	179	133	108	43	9.6	2.32
Lee (2019)	Coreana (Busan)	10 a 18 años sin hiperuricemia	5.1±0.1	69.8 ± 0.4	108.3 ±0.4	66.6 ±0.3	91.7±0.3	164.5±1.0	83.7±1.6	95.5±0.8	52.2±0.3	-	-
		10 a 18 años con hiperuricemia	7.3 ± 0.1	77.7 ± 1.3	111.9±1.0	68.9 ±0.7	90.0±0.8	167.9±3.0	95.9±6.1	99.5±2.5	49.2±1.0	-	-
Civantos et al. (2012)	Española (Madrid)	5 a 19 años con AU <5.5 mg/dL y SP u OB	<5.5	91.1	111.9	68.7	88.9	-	97.6	-	54.4	20.7	4.4
		5 a 19 años con AU ≥5.5 mg/dL y SP u OB	≥5.5	101.4	123.4	78.2	90.5	-	110.7	-	49.5	29.2	6.5
Ricotti et al. (2018)	Italiana (Novara)	3 a 18 años con AU <5.5 mg/dL con OB	4.3±0.8	87.5±13.4	123.2±16.1	77.8 ±10.7	87.3 ±8.9	146.9 ±28.1	74.6 ±43.5	88.2 ±23.8	43.8 ±8.7	146.1±13.1	3.27 ±4.2
		3 a 18 años con AU ≥5.5 mg/dL con OB	6.3 ±0.7	100.3±12.4	134.5±17.7	84.2 ±10.8	90.4±12.3	142.1 ±26.4	86.1 ±49.7	84.8 ±22.8	40.1±7.9	22.3 ±18.9	5.33 ±6.8

Abreviaturas: AUS: Ácido úrico sérico; CC: Circunferencia de cintura; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; TG: Triglicéridos, LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins; HOMA: Homeostasis model assessment; OB: Obesidad y SP: Sobrepeso. Los valores corresponden a la media y desviación estándar de cada parámetro. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 23. Comparación de frecuencias genotípicas n (%) del polimorfismo rs2231142 en distintas poblaciones**

Referencia	Población	N	GG n (%)	GT n (%)	TT n (%)
Estudio presente	Mexicana (Nuevo León)	329	211 (64.1)	103 (31.3)	15 (4.6)
Werbrouck et al. (2018)	Belga	79	58 (73.4)	21 (26.6)	0 (0)
Soko et al. (2018)	Sudafricana	815	798 (98.0)	17 (2.0)	0 (0)
Zhang et al. (2018)	China (Beijing)	53	19 (35.9)	24 (45.3)	10 (18.8)
Bai et al. (2018)	China (Han)	755	359 (47.6)	324 (42.9)	72 (9.5)
Meng-tse et al. (2019)	China (Taiwán)	14908	6957 (46.7)	6465 (43.4)	1486 (9.9)
Gulilat et al. (2019)	Canadiense	108	87 (80.5)	20 (18.5)	1 (1.0)
Prado et al. (2018)	Chilena	127	109 (85.8)	17 (13.4)	1 (0.8)
Chung-Jen et al. (2018)	China (Taiwán)	3563	1585 (44.5)	1549 (43.5)	429 (12.0)
Shih-Tsung et al. (2017)	China (Taiwán)	451	208 (46.1)	202 (44.8)	41 (9.1)
Yamagishi et al. (2010)	Japonesa	3923	1861 (47.4)	1673 (42.6)	389 (9.9)
Stiburkova et al. (2019)	Checoeslovaca	234	138 (59.0)	82 (35.0)	14 (6.0)

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 24. Estudios de asociación del polimorfismo *rs2231142* en distintas poblaciones y el efecto del alelo asociado al nivel de ácido úrico sérico**

Referencia	Población	Grupo de estudio	Alelo de riesgo	Efecto en AUS
Estudio presente	Mexicana (n=329)	Niños	T	Incrementa 0.562 mg/dL
Lee et al. (2018)	Coreana (n=7064)	Adultos	T	Incrementa 0.280 mg/dL
Sulem et al. (2011)	Islandesa (n=457)	Adultos	T	Incrementa 0.160 mg/dL
Kolz et al. (2009)	Europea (n=28141)	Adultos	T	Incrementa 0.220 mg/dL
Kottgen et al. (2012)	Europea (n=140000)	Adultos	T	Incrementa 0.217 mg/dL
Yang et al. (2014)	China (n=12281)	Adultos	T	Incrementa 0.045 mg/dL
Macias-Kauffer et al. (2018)	Mexicana (n=2153)	Niños y adultos	T	Incrementa 0.230 mg/dL
Jing et al. (2018)	Alemana (n=4941)	Adultos	T	Incrementa 0.400 mg/dL

Fuente: elaboración propia.

## X. CONCLUSIONES

El 9.1% de la población de 6 a 12 años de edad del estado de Nuevo León presenta ácido úrico sérico elevado, y de estos el 83.3% de ellos presenta obesidad y el 27% síndrome metabólico.

Se identificó que un nivel de ácido úrico sérico de 4.05 mg/dL es la cantidad para que se presente síndrome metabólico en la población de 6 a 12 años de edad del estado de Nuevo León, siendo una cantidad menor al nivel que se considera de ácido úrico sérico elevado en niños.

Se encontró que el síndrome metabólico, el sobrepeso y la obesidad están asociados con concentraciones elevadas de ácido úrico sérico, reiterando la importancia de seguir estudiando el ácido úrico y utilizarlo en la clínica como marcador de daño cardiometabólico.

Se comprobó la presencia de hiperinsulinemia en los niños con ácido úrico sérico elevado, investigación publicada por Enomoto y colaboradores (2002) al indicar que la hiperinsulinemia aumenta la reabsorción renal de ácido úrico y que podría ser el factor desencadenante del síndrome metabólico.

Este es el primer reporte acerca de las frecuencias de los genotipos del *rs2231142* del gen *ABCG2* en niños de 6 a 12 años de edad del estado de Nuevo León.

El genotipo del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* de menor frecuencia en la población de estudio fue el TT (4.6%), siendo este resultado similar a los estudios de genotipificación en todas las poblaciones estudiadas.

Se encontró que el genotipo TT se asocia a un mayor nivel de ácido úrico sérico por lo que puede ser considerado de riesgo en la población de Nuevo León.

La identificación del genotipo TT del polimorfismo *rs2231142* del gen *ABCG2* podría ser considerado como un marcador genético que contribuya al desarrollo de hiperuricemia desde la edad escolar.

## XII. REFERENCIAS

- Allikmets, R., Schriml, L. M., Hutchinson, A., Romano-Spica, V., & Dean, M. (1998). A human placenta- specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Research*. 58(23), 5337–5339.
- American Academy of Pediatrics. (2008). *Pediatric obesity clinical decision support chart*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 732-7.
- Anzai, N., Kanai, Y., & Endou, H. (2007). New insights into renal transport of urate. *Current Opinion Rheumatology*. 19(2), 151–157.
- Assuncao, S., Boa, N., Alves, C., Mendes, P., Alves, C., & Silva, L. (2018) Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese children and adolescents. *Jornal de Pediatria*, 3, 268-272. Doi: 10.1016/j.jped.2017.06.008.
- Bai, X., Zhang, B., Wang, P., Wang, G. L., Li, J. L., Wen, D. S., ... Zhong, S. L. (2018). Effects of SLCO1B1 and GATM gene variants on rosuvastatin-induced myopathy are unrelated to high plasma exposure of rosuvastatin and its metabolites. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40, 492-499. Doi: 10.1038/s41401-018-0013-y.
- Basseville, A., & Bates, S. E. (2011). Gout, genetics and ABC transporters. *Biology Reports*. 3(23). doi:10.3410/B3-23.
- Brandstättera, A., Lamina, C., Kiechl, S., Hunt, S. C., Coassin, S., Paulweber, B., ... Kronenberg, F. (2010). Sex and age interaction with genetic association of atherogenic uric acid concentrations. *Atherosclerosis*. 210(2), 474–478. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.013.

- Cameron, J. S., & Simmonds, H. A. (2005). Hereditary hyperuricemia and renal disease. *Seminars in Nephrology*. 25(1), 9–18. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.003.
- Castillo-Durán, C., Sepúlveda, C., Espinoza, A., Rebollo, M. J., & Le Roy C. (2015). Hiperuricemia y componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. *Revista Chilena de Pediatría*. 87(1), 18-23. doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.022.
- Cebollada, J., & Gimero, J. A. (2012). Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 29(2), 36-43. doi.org/10.1016/j.hipert.2012.04.001.
- Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J., & Aroor, A. (2013). Uric acid — key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Medicine*. 3(3), 208–220. doi: 10.1159/000355405.
- Cheng, S. T., Wu, S., Teng, M. S., Hsu, L. A., & Ko, Y. L. (2017). Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population. *Journal of the Formosan Medical Association*. 116(1), 18-23. doi: 10.1016/j.jfma.2015.12.002.
- Cheung, K. J., Tzamelis, I., Pissios, P., Rovira, I., Gavrilova, O., Ohtsubo, T., Chen, Z., Finkel, T., Flier, J. S., & Friedman, J. M. (2007). Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. *Cell Metabolism*. 5(2), 115–128. doi: 10.1016/j.cmet.2007.01.005.
- Choi, H. K., & Curhan, G. (2007). Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 116(8), 894–900. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389.
- Choi, H. K., & Ford, E. S. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hiperuricemia. *American Journal of Medicine*. 120(5), 442-4427. doi:10.1016/j.amjmed.2006.06.040.

- Choi, H. K., Mount, D. B., & Reginato, A. M. (2005). Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*. 143(7), 499-516.
- Chung-Jen, C., Chia-Chun, T., Jeng-Hsien, Y., Jan-Gowth, C., Wen-Cheng, C., Hou-Wei, C., ... & Wei-Ting, L. (2018). ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Scientific Reports*. 8:3137. Doi:10.1038/s41598-018-21425-7
- Cirillo, P., Sato, W., Reungjui, S., Heinig, M., Gersch, M., Sautin, Y., ... Johnson, R.J. (2006). Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 17(12), 165–168. doi: 10.1681/ASN.2006080909.
- Civantos, S., Guijarro, M. G., Monereo S., Montaña J. M., Iglesias, P., Merino, M., & Ladero, J. M. (2012). Hyperuricemia and metabolic síndrome in children with overweight and obesity. *Endocrinología y Nutrición*. 59(9), 533-538. doi: 10.1016/j.endonu.2012.06.010.
- Cleophas, M., Joosten, L., Stamp, L., Woodwars, O., & Merriman, T. (2017). ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 10, 129-142. Doi: 10.2147/PGPM.S105854.
- Cooperman, N., & Holden, H. (2010). *Pediatric Weight Management Toolkit. The Gold Standard Companion to ADA's Evidence-Based Nutrition Practice Guideline*. Chicago, Illinois, Estados Unidos de América: American Dietetic Association.
- Dehghan, A., Kottgen, A., Yang, Q., Hwang, S.J., Kao, W.L., Rivadeneira, F., ... Fox, C.S. (2008). Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 372(9654), 1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.

- Denova-Gutiérrez, E., Talavera, J.O., Huitrón-Bravo, G., Méndez-Hernández, P., & Salmerón, J. (2010). Sweetened beverage consumption and increased risk of metabolic syndrome in Mexican adults. *Public Health Nutrition*. 13(6), 835–842. doi: 10.1017/S1368980009991145.
- Denzer, C., Muche, R., Mayer, H., Heinze, E., Debatin, K. M., & Wabitsch, M. (2003). Serum uric acid levels in obese children and adolescents: Linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 16(9), 1225-1232. doi: 10.1515/JPEM.2003.16.9.1225.
- Desideri, G., Castaldo, G., Lombardi, A., Mussap, M., Testa, A., Pontremoli, R., ... Borghi, C. (2014). Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *European Review Medical Pharmacological Sciences*. 18(9), 1295-1306.
- Dixon, A. S. (1960). Familial hyperuricemic nephropathy. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 53(967), 43-44.
- Doyle, L. A., Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A. K., & Ross, D. D. (1998). A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A*. 95(26), 15665–15670.
- Emmerson, B. (1998). Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. *Annals of the Rheumatic Disease*. 57(9), 509-510.
- Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., Shigeta, Y., Jutabha, P., Cha, S., ... Endou, H. (2002). Molecular identification of a renal urate anion Exchange that regulates blood urate levels. *Nature*. 417 (6887), 447-52. Doi: 10.1038/nature742.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino (ENSANUT MC) 2016. (2016) <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics*. 128(Suppl 5), S213–S256.
- Fam, A. G. (2002). Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *Journal of Rheumatology*. 29(7), 1350-1355.
- Feig, D. I., Kang, D. H., Nakagawa, T., Mazzali, M., & Johnson, R. J. (2006). Uric acid and hypertension. *Current Hypertension Reports*, 8(2), 111–115. doi:10.1007/s11906-006-0005-z
- Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 145(4), 439-444.
- Fox, M. K., Reidy, K., Novak, T., & Ziegler, P. (2006). Sources of energy and nutrients in the diets of infants and toddlers. *Journal of the American Dietetic Association*. 106(1), 28–42. doi: 10.1016/j.jada.2005.09.034.
- Friedlander, Y., Kark, J. D., & Stein, Y. (1988). Family resemblance for serum uric acid in a Jerusalem sample of families. *Human Genetics*. 79(1), 58–63. doi: 10.1007/BF00291711.
- Genoni, G., Menegon, V., Secco, G. G., Sonzini, M., Martelli, M., Castagno, M., ... Prodam, F. (2017). Insulin resistance, serum uric acid and metabolic syndrome are linked to cardiovascular dysfunction in pediatric obesity. *International Journal of Cardiology*. 15(249), 366-371. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.031.
- Goossens, G. H., & Blaak, E. E. (2012). Adipose tissue oxygen tension. Implications for chronic metabolic and inflammatory diseases. *Current Opinion in*

*Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 15(6), 539–546. doi: 10.1097/MCO.0b013e328358fa87.

- Greenberg, A. S., Coleman, R. A., Kraemer, F. B., McManaman, J. L., Obin, M. S., Puri, V., ... & Mashek, D. G. (2011). The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation.* 121(6), 2102–2110. doi: 10.1172/JCI46069.
- Gulilat, M., Lamb, T., Teft, W. A., Wang, J., Dron, J. S. Robinson, J. F., ... Schwarz, U. I. (2019). Targeted next generation sequencing as a tool for precision medicine. *BMC Medical Genomics*, 1, 81. Doi: 10.1186/s12920-019-0527-2.
- Guzmán-Guzmán, I. P., Salgado-Bernabéa, A. B., Muñoz, J. F., Vences-Velázquez, A., & Parra-Rojas, I. (2015). Prevalence of metabolic syndrome in children with and without obesity. *Medicina Clínica.* 144(5), 198–203. doi: 10.1016/j.medcle.2015.05.031.
- He, J., Stryjecki, C., Reddon, H., Peralta-Romero, J., Karam-Araujo, R., Suarez, F., ... Meyre, D. (2019). Adiponectin is associated with cardio-metabolic traits in Mexican children. *Scientific Reports*, 9, 3084. doi:10.1038/s41598-019-39801-2.
- Hosogai, N., Fukuhara, A., Oshima, K., Miyata, Y., Tanaka, S., Segawa, K., ... & Shimomura, I. (2007). Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 56(4), 901–911. doi: 10.2337/db06-0911.
- Huang, T., Shu, Y., & Cai, Y. (2015). Genetic differences among ethnic groups Huang et al. *BMC Genomics*, 16:1093 Doi:10.1186/s12864-015-2328-0.
- Ichida, K., Matsuo, H., Takada, T., Nakayama, A., Murakami, K., Shimizu, T., ... Suzuki, H. (2012). Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nature Communications.* 3(764), 1-7. doi: 10.1038/ncomms1756.

- Integrated DNA Technologies. (2017). User guide Genotyping with rhAmp SNP Assays and rhAmp reagent mixes.
- International Diabetes Federation. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic síndrome. Recuperado el 11 de Febrero 2018, de: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/IDF\_Meta\_def\_final.pdf.
- Ishiro, M., Takaya, R., Mori, Y., Takitani, K., Kono, Y., Okasora, K., ... Tamai, H. (2013). Association of uric acid with obesity and endothelial dysfunction in children and early adolescents. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 62(2), 169-76. doi.org/10.1159/000346227.
- Jing, J., Ekici, A.B., Sitter, T., Eckardt, K., Schaeffner, E., Li, Y., ... Schultheiss, U. (2018). Genetics of serum urate concentrations and gout in a high-risk population, patients with chronic kidney disease. *Scientific Reports*, 8, 13184 Doi:10.1038/s41598-018-31282-z.
- Johnson, R., Lanasa, M., & Gaucher, E. (2011). Uric acid: a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome, and cardiorenal disease: evolutionary considerations. *Seminars in Nephrology*. 31(5), 394–399. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.002.
- Juárez-López, C., Klünder-Klünder, M., Medina-Bravo, P., Madrigal-Azcárate, A., Mass-Díaz, E. & Flores-Huerta, S. (2010). Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health*. 10(318), 1-7. doi: 10.1186/1471-2458-10-318.
- Kanbay, M., Segal, M., Afsar, B., Kang, D., Rodriguez-Iturbe, B., & Johnson, R. J. (2013). The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 99(11), 759–766. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302535.

- Kang, D. H., Finch, J., Nakagawa, T., Karumanchi, S. A., Kanellis, J., Granger, J., & Johnson, R. J. (2004). Uric acid, endothelial dysfunction and preeclampsia: searching for a pathogenetic link. *Journal of Hypertension*. 22(2), 229-235.
- Karns, R., Zhang, G., Rao, I., Cheng, H., Havas-Augustin, D., Novokmet, N., ... Deka, R. (2012). Genome-wide association of serum uric acid concentration: replication of sequence variants in an island population of the Adriatic coast of Croatia. *Annals of Human Genetic*. 76(2), 121-127. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00698.x.
- Kasper, D. (Ed.). (2005). *Harrison: Principios de Medicina Interna*. EUA: Editorial Mc Graw Hill
- Kather, H. (1990). Beta-adrenergic stimulation of adenine nucleotide catabolism and purine release in human adipocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 85(1), 106–114. doi: 10.1172/JCI114399.
- Kather, H., Rivera, M., & Brand, K. (1972). Interrelationship and control of glucose metabolism and lipogenesis in isolated fat-cells. Effect of the amount of glucose uptake on the rates of the pentose phosphate cycle and of fatty acid synthesis. *Biochemical Journal*. 128(5), 1089–1096.
- Katsa, M. E., Ioannidis, A., Sachlas, A., Dimopoulos, I., Chatzipanagiotou, S., & Rojas Gil, A. P. (2019). The roles of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and uric acid as predisposing factors for metabolic syndrome in healthy children. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 24(3), 172–179. doi:10.6065/apem.2019.24.3.172
- Kelley, E. E., Hock, T., Khoo, N. K., Richardson, G. R., Johnson, K. K., Powell, P. C., Giles, G. I., Agarwal, A., Lancaster, J. R., Jr., & Tarpey, M. M. (2006). Moderate hypoxia induces xanthine oxidoreductase activity in arterial endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 40(6), 952–959. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.11.008.

- Khosla, U.M., Zharikov, S., Finch, J.L., Nakagawa, T., Roncal, C., Mu, W., ... Johnson, R. J. (2005). Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International*. 67(5), 1739-1742. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.
- Kim, Y. S., Kim, Y., Park, G., Kim, S. K., Choe, J. Y., Park, B. L., & Kim, H. S. (2015). Genetic analysis of ABCG2 and SLC2A9 gene polymorphisms in gouty arthritis in a Korean population. *Korean Journal of Internal Medicine*. 30(6), 913–920. doi: 10.3904/kjim.2015.30.6.913.
- King, C., Lanaspa, M., Jensen, T., Tolan, D. R., Sánchez-Lozada, L. G., & Johnson, R. J. (2018). Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contributions to Nephrology*. 192, 88–102. doi: 10.1159/000484283.
- Kolz, M., Johnson, T., Sanna, S., Teumer, A., Vitart, V., Perola, M., ... Gieger, C. (2009). Meta-Analysis of 28,141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci That Influence Uric Acid Concentration. *PLoS Genetics*, 5(6): e1000504. Doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.
- Kottgen, A., Albrecht, E., Teumer, A., Vitart, V., Krumsiek, J., Hundertmark, C., ... Gieger, C. (2012). Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nature Genetics*. 45(2), 145-154. doi: 10.1038/ng.2500.
- Lee, J. H. (2019). Prevalence of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors in Korean children and adolescents: analysis based on the 2016-2017 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean journal of pediatrics*, 62(8), 317–323. doi:10.3345/kjp.2019.00444.
- Lee, J., Lee, Y., Park, B., Won, S., Han, J., & Heo, N. (2018). Genome-wide association analysis identifies multiple loci associated with kidney diseaserelated traits in Korean populations. *PLoS ONE*, 13(3): e0194044. Doi.org/10.1371/journal.pone.0194044

- Lee, J., Sparrow, D., Vokonas, P. S., Landsberg, L., & Weiss, S. T. (1995). Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *American Journal of Epidemiology*. 142(3), 288-294.
- Lee, M. G., Hsu, T., Chen, S., Lee, Y., Kuo, P., Yang, J., ... Lee, C. (2019). Integrative Genome-Wide Association Studies of eQTL and GWAS Data for Gout Disease Susceptibility. *Scientific Reports*, 9, 4981. Doi:10.1038/s41598-019-41434-4.
- Leyva, F., Wingrove, C. S., Godsland, I. F., & Stevenson, J. C. (1998). The glycolytic pathway to coronary heart disease a hypothesis. *Metabolism*. 47(6), 657–662.
- Li, C., Hsieh, M. C., & Chang, S. J. (2013). Metabolic syndrome, diabetes and hyperuricemia. *Current Opinion in Rheumatology*. 25(2), 210–216. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e.
- Li, F., Chu, Y., Meng, D., & Tong, Y. (2011). Association of ABCG2 gene C421A polymorphism and susceptibility of primary gout in Han Chinese males. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 28(6), 683-685. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2011.06.019.
- Liu, Z., Que, S., Zhou, L., & Zheng, S. (2015). Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: A meta-analysis of prospective studies. *Scientific Reports*. 5, 14325. doi: 10.1038/srep14325.
- Lo, M. H., Lin, I. C., Lu, P. C., Huang, C. F., Chien, S. J., Hsieh, K. S., & Tain, Y. L. (2018) Evaluation of endothelial dysfunction, endothelial plasma markers, and traditional metabolic parameters in children with adiposity. *Journal of the Formosan Medical Association*. Publicación anticipada en línea. doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.007.
- Lohr, J. W. (2017). Hyperuricemia Clinical Presentation. *Medscape*. Consultado el 06 de septiembre del 2018. Obtenido de: <https://emedicine.medscape.com/article/241767-clinical#b5>

- Lopez-Alarcon, M., Perichart-Perera, O., Flores-Huerta, S., Inda-Icaza, P., Rodriguez-Cruz, M., Armenta-Alvarez, A., Bram-Falcon, M. T., & Mayorga-Ochoa, M. (2014). Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. *Mediators of inflammation*. 2014, 849031. doi: 10.1155/2014/849031.
- Luciano, R., Shashaj, B., Spreghini, M., Del Fattore, A., Rustico, C., Wietrykowska, R., ... Manco, M. (2017). Percentiles of serum uric acid and cardiometabolic abnormalities in obese Italian children and adolescents. *Italian Journal of Pediatrics*, 43, 3. doi:10.1186/s13052-016-0321-0
- Lv, Q., Meng, X. F., He, F. F., Chen S., Su, H., Xiong, J., ... Zhang, C. (2013). High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE*. 8(2), e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
- Macias-Kauffer, L., Villamil-Ramirez, H., León-Mimila, P., Jacobo-Albavera, L., Posadas-Romero, C., Posadas-Sánchez, R., ... Canizales-Quintero, S. (2018). Genetic contributors to serum uric acid levels in Mexican and their effect on premature coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 15(279), 168-173. Doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.107
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 15(213), 8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., ... Wood, D.A. (2013) 2013 ESH/ ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Europe Heart Journal* . 34(28), 1281–1357. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.

- Mastrangelo, A., Martos-Moreno, G. A., García, A., Barrios, V., Rupérez, F. J., Chowen, J. A., ... Argent, J. (2016). Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. *International Journal of Obesity*, 40, 1494-1502. doi: 10.1038/ijo.2016.92.
- Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., ... Shinomiya, N. (2009). Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Science Translational Medicine*. 1(5). doi: 10.1126/scitranslmed.3000237.
- Mazzali, M., Kanellis, J., Han, L., Feng, L., Xia, Y. Y., Chen, Q., ... Johnson, R. J. (2002). Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 282(6), 991-997.
- Meneses-Leon, J., Denova-Gutiérrez, E., Castañón-Robles, S., Granados-García, V., Talavera, J. O., ... Salmerón, J. (2014). Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 14(445). doi: 10.1186/1471-2458-14-445.
- Meng-tse, G. L., Tzu-Chun, H., Shyr-Chyr, C., Ya-Chin, L., Po-Hsiu, K., Jenn-Hwai, Y., ... Chien-Chan, L. (2019). Integrative Genome-wide association studies of eQTL and GWAS data for gout disease susceptibility. *Scientific Reports*. 9, 4981 (2019) doi:10.1038/s41598-019-41434-4
- Miranda, J., Gomide, G., Leão, R., Botrel, M., Almeida, V., Tanus, J., ... Moreira, C. (2015). The role of uric acid in the insulin resistance in children and adolescents with obesity. *Revista Paulista de Pediatria*. 33(4), 431-436. doi: 10.1016/j.rpped.2015.03.009.
- Misra, A., & Khurana, L. (2008). Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 93(11), 9–30. doi: 10.1210/jc.2008-1595.

- Mosca, A., Nobili, V., De Vito, R., Crudele, A., Scorletti, E., Villani, A., ... Byrne, C. (2017). Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *Journal of Hepatology*. 66, 1031-1036. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.025.
- Mount, D. B., Kwon, C. Y., & Zandi-Nejad, K. (2006). Renal urate transport. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 32(2), 313–331.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004) The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 114 (Suppl 4th Report) 555–76.
- Ogbera, A. O., & Azenabor, A. O. (2010). Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2(24). doi:10.1186/1758-5996-2-24.
- Onis, M. D., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 85, 660–667. doi:10.2471/BLT.07.043497.
- Ozalp, D., Sen, S., & Ersoy, B. (2019) Associations Between Serum Uric Acid Levels and Cardiometabolic Risk, Renal Injury in Obese and Overweight Children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. Doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0241
- Park, J., Rho, H. K., Kim, K. H., Choe, S. S., Lee, Y. S., & Kim, J. B. (2005). Overexpression of glucose-6-phosphate dehydrogenase is associated with lipid dysregulation and insulin resistance in obesity. *Molecular and Cellular Biology*. 25(12), 5146–5157. doi: 10.1128/mcb.25.12.5146-5157.2005
- Phipps-Green, A. J., Hollis-Moffatt, J. E., Dalbeth, N., Merriman, M. E., Topless, R., Gow, P. J., & Merriman, T. R. (2010). A strong role for the ABCG2

gene in susceptibility to gout in New Zealand Pacific Island and Caucasian, but not Maori, case and control sample sets. *Human Molecular Genetics*. 19(24), 4813-4819. doi: 10.1093/hmg/ddq412.

- Prado, Y., Zambrano, T., y Salazar, L. A. (2018) Transporter genes *ABCG2* rs2231142 and *ABCB1* rs1128503 polymorphisms and atorvastatin response in Chilean subjects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 43:87–91. Doi:10.1111/jcpt.12607.
- Rathmann, W., Funkhouser, E., Dyer, A. R., & Roseman, J. M. (1998). Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Annals of Epidemiology*. 8(4), 250-261.
- Rho, Y. H., Zhu, Y., & Choi, H. K. (2011). The epidemiology of uric acid and fructose. *Seminars in Nephrology*. 31(5), 410–419. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.004.
- Ricotti, R., Genoni, G., Giglione, E., Monzani, A., Nugnes, M., Zanetta, S., ... Prodam, F. (2018) High-normal estimated glomerular filtration rate and hyperuricemia positively correlate with metabolic impairment in pediatric obese patients. *PLoS One*, 13, 3. doi: 10.1371/journal.pone.0193755
- Rivera-Paredes, B., Macias-Kauffer, L., Fernandez-Lopez, J., Villalobos-Comparan, M., Martinez-Aguilar, M., Cruz-Montoya, A... Velazquez-Cruz, R. (2019) Influence of Genetic and Non-Genetic Risk Factors for Serum Uric Acid Levels and Hyperuricemia in Mexicans. *Nutrients*. 11, 1336. doi:10.3390/nu11061336.
- Sakurai, H. (2013). Urate transporters in the genomic era. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 22(5), 545-550. doi: 10.1097/MNH.0b013e328363ffc8.

- Schulze, M. B., Manson, J. E., Ludwig, D. S., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Hu, F.B. (2004). Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*. 291(8), 927–934.
- Shih-Tsung, C., Semon, W., Cheng-Wen, S., Ming-Sheng, T., Lung-An, H., Yu-Lin, K. (2017). Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population. *Journal of the Formosan Medical Association*. 116, 18e23 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2015.12.002>
- Soko, N. K., Chimusa, E., Masimirembwa, C., & Dandara, C. (2018). An African-specific profile of pharmacogene variants for rosuvastatin plasma variability: limited role for SLCO1B1 c.521T>C and ABCG2 c.421A>C. *The Pharmacogenomics Journal*, 19, 240-248. Doi: 10.1038/s41397-018-0035-3.
- Solís, E., González, M., Lopez-Cabanillas, M., Tijerina, V., Villareal, J., Lavallo, F., ... Prasad, C. (2017). Association between serum uric acid and metabolic syndrome components in prepubertal obese children (Tanner Stage I) from Nuevo León, Mexico. *BMC Obesity*. 4(25). doi: 10.1186/s40608-017-0160-6.
- Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (1996). Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture. *Cell*. 87(3), 377–389.
- Stark, K., Reinhard, W., Grassl, M., Erdmann, J., Schunkert, H., Illig, T., & Hengstenberg, C. (2009). Common polymorphisms influencing serum uric acid levels contribute to susceptibility to gout, but not to coronary artery disease. *PLoS One*. 4(11), e7729. doi: 10.1371/journal.pone.0007729.
- Stiburkova, B., Pavelcova, K., Pavlikova, M., Jesina, P., & Pavelka, K. (2019). The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and

gout in pediatric-onset patients. *Arthritis Research & Therapy*. 21:77. Doi: 10.1186/s13075-019-1860-8

- Su, J., Wei, Y., Liu, M., Liu, T., Li, J., Ji, Y., & Liang, J. (2014). Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of *Rhizoma Dioscoreae septemlobae* extracts and its main component dioscin via regulation of mOAT1, mURAT1 and mOCT2 in hypertensive mice. *Archives of Pharmacal Research*. 37(10), 1336-1344. doi: 10.1007/s12272-014-0413-6.
- Sulem, P., Gudbjartsson, D. F., Walters, G. B., Helgadóttir, H., Helgason, A., Gudjonsson, S., ... Stefansson, K. (2011). Identification of low-frequency variants associated with gout and serum uric acid levels. *Nature Genetics*, 11, 1127-30. Doi: 10.1038/ng.972.
- Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 121(6), 2094–2101. doi.org/10.1172/JCI45887.
- Tang, W., Miller, M. B., Rich, S. S., North, K. E., Pankow, J. S., Borecki, I. B., ... Blood Institute Family Heart Study. (2003). Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes*. 52(11), 2840–2847.
- Terada, L. S., Guidot, D. M., Leff, J. A., Willingham, I. R., Hanley, M. E., Piermattei, D., & Repine, J. E. (1992). Hypoxia injures endothelial cells by increasing endogenous xanthine oxidase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 89(8), 3362–3366.
- Tietz, N. (1995) *Clinical Guide to Laboratory Test*, edited by W.B. Saunders Company, third edition, USA.
- Tsushima, Y., Nishizawa, H., Tochino, Y., Nakatsuji, H., Sekimoto, R., Nagao, H., ... Shimomura I. (2013). Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *The Journal of Biological Chemistry*. 288(38), 27138-27149. doi: 10.1074/jbc.M113.485094.

- Vekic, J., Jelic-Ivanovic, Z., Spasojevic-Kalimanovska, V., Memon, L., Zeljkovic, A., Bogavac-Stanojevic, N., & Spasic, S. (2009). High serum uric acid and low-grade inflammation are associated with smaller LDL and HDL particles. *Atherosclerosis*. 203(1), 236–242. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.047.
- Voruganti, V., Laston, S., Haack, K., Mehta, N., Cole, S., Butte, N., & Comuzzie, A. (2015). Serum uric acid concentrations and SLC2A9 genetic variation in Hispanic children: the Viva La Familia Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 101(4), 725-32. Doi: 10.3945/ajcn.114.095364.
- Voruganti, V., Nath, S., Cole, S., Thameem, F., Jowett, J., Bauer, R., ... Arar, N. (2009). Genetics of Variation in Serum Uric Acid and Cardiovascular Risk Factors in Mexican Americans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 94(2), 632–638. doi: 10.1210/jc.2008-0682.
- Walpole, R., Myers, R., Myers, S., & Keying, Y. (2012). *Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Ciencia*. EUA: Pearson.
- Wang, G., Qian, P., Jackson, F. R., Qian, G., & Wu, G. (2008). Sequential activation of JAKs, STATs and xanthine dehydrogenase/oxidase by hypoxia in lung microvascular endothelial cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 40(3), 461–470. doi: 10.1016/j.biocel.2007.08.008.
- Wayne, D. (2005). *Bioestadística Base para el análisis de las ciencias de la salud*. Bioestadística Base para el análisis de las ciencias de la salud. 4a edición. EUA: Limusa Wiley.
- Weiss, R., Dziura, J., Burget, T., Tamborlane, W., Taksalim S., Yeckel, C., ... Caprio, S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*. 350(23), 2362-2374. doi: 10.1056/NEJMoa031049.
- Werbrouck, E., Bastin, J., Lambrechts, D., Verbiest, A., Van Brussel, T., Lerut, E., ... Beuselinck, B. (2018). ABCG2 Polymorphism rs2231142 and

hypothyroidism in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib, *Acta Clinica Belgica*, 74:3, 180-188. Doi: 10.1080/17843286.2018.1477229.

- Woodward, O. M., Kottgen, A., Coresh, J., Boerwinkle, E., Guggino, W. B., & Kottgen, M. (2009). Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106(25), 10338-10342. doi: 10.1073/pnas.0901249106.
- Yamagishi, K., Tanigawa, T., Kitamura, A., Kottgen, A., Folsom, A., & Iso, H. (2010). The rs2231142 variant of the ABCG2 gene is associated with uric acid levels and gout among Japanese people. *Rheumatology*. 49(8), 1461–1465 doi:10.1093/rheumatology/keq096.
- Yang, B., Mo, Z., Wu, C., Yang, H., Yang, X., He, Y., ... He, M. (2014). A genome-wide association study identifies common variants influencing serum uric acid concentrations in a Chinese population. *BMC Medical Genomics*, 7:10. Doi: 10.1186/1755-8794-7-10.
- Yang, Q., Guo, C. Y., Cupples, L. A., Levy, D., Wilson, P. W., & Fox, C. S. (2005). Genomewide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study. *Metabolism*. 54(11), 1435-1441.
- Ye, J., Gao, Z., Yin, J., & He, Q. (2007). Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 293(4), 1118–1128. doi: 10.1152/ajpendo.00435.2007.
- Yu, K., Chang, P., Chang, S., Wu-Chou, Y., Wu, L., Chen, D., ... Lu, J. (2017). A comprehensive analysis of the association of common variants of ABCG2 with gout. *Scientific Reports*. 7(9988). doi:10.1038/s41598-017-10196-2.
- Yu, T. Y., Jee, J. H., Bae, J. C., Jin, S. M., Baek, J. H., Lee, M. K., & Kim, J. H. (2015). Serum Uric Acid: A Strong and Independent Predictor of Metabolic

Syndrome after Adjusting for Body Composition. *Metabolism*. 65(4), 432-440. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.003.

- Yuan, H., Yu, C., Li, X., Sun, L., Zhu, X., Zhao, C., ... Yang, Z. (2015) Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studios. *The Journal of Clinical Endocrinoly and Metabolism*. 100(11), 4198-207. doi: 10.1210/jc.2015-2527.
- Zerbino, D., Achuthan, P., Akanni, W., Ridwan, M., Barrell, D., Bhai, J., ... Flicek, P. (2019). Ensembl 2019. *Nucleic Acids Research*. 46(1), 754-761. doi: 10.1093/nar/gkx1098.
- Zhang, L., Spencer, K., Voruganti, V., Jorgensen, N., Fornage, M., Best, L., ... Kao, L. (2013). Association of Functional Polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 Gene With Serum Uric Acid and Gout in 4 US Populations. *American Journal of Epidemiology*. 177(9), 923–932. doi:10.1093/aje/kws330.
- Zhang, Y., Mai, H., Guo, G., Bi, G., Hao, G., Li, Y., ... Qu, H. (2018) Association analysis of SNPs present in plasma with adverse events and population pharmacokinetics in Chinese sunitinib treated patients with renal cell carcinoma. *Oncotarget*, 9, 14109-14123. doi: 10.18632/oncotarget.23881.
- Zheng, R., Ren, P., Chen, Q., Yang, T., Chen, C., & Mao, Y. (2017). Serum Uric Acid Levels and Risk of Incident Hypertriglyceridemia: A Longitudinal Population-based. Epidemiological Study. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 47(5), 586-591.