

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



**TESIS**

**POLIMORFISMOS rs7108738 DEL GEN SOX6 Y rs9282541 DEL GEN  
ABCA1 Y SU RELACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES  
DE 18 A 50 AÑOS DEL ÁREA METROPOLITANA DE MONTERREY,  
NUEVO LEÓN**

**POR**

**LN. DIANA CRISTINA GUAL LÓPEZ**

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

**DICIEMBRE, 2020**



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



**TESIS**

**POLIMORFISMOS rs7108738 DEL GEN SOX6 Y rs9282541 DEL GEN  
ABCA1 Y SU RELACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES  
DE 18 A 50 AÑOS DEL ÁREA METROPOLITANA DE MONTERREY,  
NUEVO LEÓN**

**POR**

**LN. DIANA CRISTINA GUAL LÓPEZ**

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

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ZACARÍAS JIMÉNEZ SALAS**

**CO-DIRECTOR**

**DR. RAFAEL VELÁZQUEZ CRUZ**

**MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO**

**DICIEMBRE, 2020**

Dra. Blanca Edelia González  
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado  
Facultad de Salud Pública y Nutrición  
Universidad Autónoma de Nuevo León

PRESENTE

Por este conducto le comunicamos que hemos concluido la dirección y codirección de la tesis titulada **"Polimorfismos rs7108738 del gen SOX6 y rs9282541 del gen ABCA1 y su relación con fenotipos de obesidad en mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León"**, presentada por la L.N. Diana Cristina Gual López con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo.

Atentamente

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León a 9 de octubre de 2020.



---

Dr. Zacarías Jiménez Salas

Director de tesis



---

Dr. Rafael Velázquez Cruz

Co-director de tesis

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El Comité de Evaluación de Tesis **APROBÓ** la tesis titulada:  
**“Polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* y su relación con fenotipos de obesidad en mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León”**, presentada por la L.N. Diana Cristina Gual López con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición

Monterrey, Nuevo León a 16 de diciembre de 2020.

---

Dr. Erik Ramírez López

Presidente

---

Dr. Zacarías Jiménez Salas

Secretario

---

Dr. Rafael Velázquez Cruz

Vocal

**“Polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* y su relación con fenotipos de obesidad en mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León”**

**Aprobación de tesis**

---

Dr. Erik Ramírez López

**Presidente**

---

Dr. Zacarías Jiménez Salas

**Secretario**

---

Dr. Rafael Velázquez Cruz

**Vocal**

---

Dra. Blanca Edelia González Martínez

**Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado**

El trabajo realizado en esta tesis contó parcialmente con financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT): INFR-2016-01-270405 y becario de tiempo completo (número de beca 12872), del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN): proyecto 399-07/2019/I, del Laboratorio General del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y del Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICYT): SA1517-20.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por guiarme y permitirme cumplir con esta meta profesional, por darme fortaleza y perseverancia durante aquellos momentos de dificultad.

A mis profesores de la Maestría en Ciencias en Nutrición por el apoyo, contribución a mi formación profesional y motivación a crecer como persona y profesional, en especial a la Dra. Ana Laura de la Garza, que además de profesora, mi tutora, quien me escuchó y aconsejó en diversas ocasiones. Gracias a la Facultad de Salud Pública y Nutrición y a CONACyT por la beca y apoyo recibido.

Al Dr. Zacarías Jiménez Salas, director de tesis, con sus consejos, orientación, enseñanza y colaboración se desarrolló este trabajo. Gracias por cada detalle, corrección y consejo que me otorgó.

Al Dr. Rafael Velázquez Cruz, codirector de tesis, por darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, correcciones y disposición a compartir su conocimiento.

Al Dr. Erik Ramírez López, por su enseñanza y apoyo al permitirme la utilización de su laboratorio.

A mis amigos de la maestría, Katya, Ale, Gloria y Felipe, quienes me brindaron su apoyo, amistad, y consejo, ha sido un placer coincidir con ustedes en este trayecto y establecer una amistad.

Y por supuesto, a las personas más importantes de mi vida, mis padres, José Alberto y María Cristina, por ser las principales personas que creyeron en mí, por sus consejos y enseñanza. Y mi prometido, Sergio Vaquera, por su constante apoyo, paciencia, motivación y gran amor.

Siempre hay que encontrar un poco de tiempo para agradecer a las personas que hacen una diferencia en nuestra vida. Todos ustedes son esas personas.

## DEDICATORIA

Dedico especialmente este trabajo a mis padres, José Alberto y María Cristina, gracias por inculcar en mí valores, educación y motivarme a seguir superarme.

A mis amigos, gracias por su apoyo y amistad incondicional.

Y a Sergio, mi prometido, gracias por estar conmigo en todo momento, por tu constante apoyo, cariño y motivación.

Gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí.



## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>1.1 Pregunta de investigación. Planteamiento del problema</b> .....	3
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	4
<b>2.1 TEJIDO ADIPOSO</b> .....	4
<b>2.1.1 Adipogénesis</b> .....	4
<b>2.1.2 Función del tejido adiposo</b> .....	5
<b>2.1.3 Tejido adiposo en obesidad</b> .....	6
<b>2.2 OBESIDAD</b> .....	7
<b>2.2.1 Comorbilidades</b> .....	7
<b>2.2.2 Causas</b> .....	7
<b>2.2.3 Clasificación de la obesidad por diferentes indicadores</b> .....	8
<b>2.2.4 Clasificación de obesidad por fenotipos de obesidad</b> .....	10
<b>2.3 GENÉTICA DE LA OBESIDAD</b> .....	12
<b>2.3.1 Gen <i>SRY-BOX 6 (SOX6)</i></b> .....	15
<b>2.3.1.1 Función de SOX6 y participación en adipogénesis</b> .....	15
<b>2.3.1.2 Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen <i>SOX6</i></b> .....	17
<b>2.3.2 Gen <i>ABCA1</i></b> .....	18
<b>2.3.2.1 Función de la proteína ABCA-1</b> .....	19
<b>2.3.2.2 Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen <i>ABCA1</i></b> .....	20
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	22
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	23

<b>5. OBJETIVOS</b> .....	23
<b>5.1 Objetivo general</b> .....	23
<b>5.2 Objetivos específicos</b> .....	23
<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	24
<b>6.1 Diseño del estudio</b> .....	24
<b>6.1.1 Población de estudio</b> .....	24
<b>6.2 Técnica muestral</b> .....	25
<b>6.2.1 Cálculo del tamaño de la muestra</b> .....	25
<b>6.4 Instrumentos de medición</b> .....	26
<b>6.5 Estrategia general de trabajo</b> .....	26
<b>6.6 Procedimientos para la obtención de la información</b> .....	28
<b>6.7 Obtención de los datos antropométricos y de composición corporal</b> .....	28
<b>6.7.1 Mediciones antropométricas</b> .....	28
<b>6.7.2 Datos de composición corporal</b> .....	30
<b>6.8. Clasificación de la población por los fenotipos de obesidad</b> .....	31
<b>6.9 Determinaciones bioquímicas y genéticas</b> .....	33
<b>6.9.1 Obtención de sangre periférica</b> .....	34
<b>6.9.2 Análisis Bioquímico</b> .....	34
<b>6.9.3 Extracción de ADN genómico</b> .....	36
<b>6.9.4 Cuantificación de los ácidos nucleicos</b> .....	36
<b>6.9.5 Genotipificación</b> .....	37
<b>6.10 Asociación de los polimorfismos con los fenotipos de obesidad</b> .....	40
<b>6.10.1 Frecuencias alélicas y genotípicas</b> .....	40
<b>6.10.2 Asociación de las variables</b> .....	41

<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>7.1 Características generales de la población. ....</b>	<b>43</b>
<b>7.1.1 Fenotipos presentes en la población. ....</b>	<b>46</b>
<b>7.1.2 Características generales de la población dividida en los fenotipos de obesidad. ....</b>	<b>47</b>
<b>7.2 Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738-SOX6 y rs9282541-ABCA1. ....</b>	<b>50</b>
<b>7.3 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con los fenotipos de obesidad.....</b>	<b>53</b>
<b>7.4 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas.....</b>	<b>54</b>
<b>7.5 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con las variables de estudio en la población total.....</b>	<b>55</b>
<b>7.6 Comparación entre los genotipos de los SNPs rs7108738 y rs9282541 .....</b>	<b>58</b>
<b>7.7 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con las variables de estudio dividida por fenotipos.....</b>	<b>60</b>
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>62</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>79</b>
<b>10. REFERENCIAS .....</b>	<b>80</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>91</b>
<b>Anexo 1. Expediente (Historia clínica nutricional).....</b>	<b>91</b>
<b>Anexo 2. Carta de consentimiento informado .....</b>	<b>95</b>
<b>APÉNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>99</b>

## LISTA DE TABLAS

### Tabla

1.	Clasificación de obesidad por IMC .....	9
2.	Características de los fenotipos de obesidad y peso normal magro .....	11
3.	Generalidades del gen <i>SOX6</i> .....	15
4.	Variante rs7108738 del gen <i>SOX6</i> .....	17
5.	Generalidades del gen <i>ABCA1</i> .....	19
6.	Variante rs9282541 del gen <i>ABCA1</i> .....	20
7.	Clasificación en los fenotipos de obesidad.....	32
8.	Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.....	33
9	Sondas TaqMan® para la genotipificación de los polimorfismos rs7108378- <i>SOX6</i> y rs9282541- <i>ABCA1</i> .....	39
10	Componentes de la reacción de PCR-TR.....	39
11	Condiciones del termociclador de la PCR-TR.....	39
12	Material, reactivos y equipo requerido para la genotipificación.....	40
13.	Características generales de la población de estudio.....	44
14.	Frecuencia de sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas presentes en la población total.....	45
15.	Características generales de la población dividida por los 4 fenotipos.....	49
16.	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738- <i>SOX6</i> y rs9282541- <i>ABCA1</i> en la población.....	50
17.	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738- <i>SOX6</i> y rs9282541- <i>ABCA1</i> en los fenotipos de estudio.....	52

18.	Asociación del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> con los fenotipos de obesidad bajo el modelo dominante.....	53
19.	Asociación del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y obesidad abdominal.....	54
20.	Asociación del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> con variables de estudio en la población total.....	57
21.	Asociación del polimorfismo rs9282541- <i>ABCA1</i> con variables de estudio en la población total.....	57
22.	Comparación de variables de estudio entre los genotipos del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> en la población total.....	59
23.	Comparación de variables de estudio entre los genotipos del polimorfismo rs9282541- <i>ABCA1</i> en la población total.....	59
24.	Características generales y de composición corporal en diferentes estudios .....	66
25.	Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> en diversos estudios.....	72
26.	Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs9282541- <i>ABCA1</i> en diversos estudios.....	73

## LISTA DE FIGURAS

### Figura

1. Adipogénesis.....	5
2. Función del tejido adiposo en peso normal y con obesidad.....	6
3. Principales descubrimientos de GWAS para rasgos de adiposidad.....	14
4. Participación del <i>SOX6</i> en la adipogénesis.....	16
5. Localización del polimorfismo rs7108738 del gen <i>SOX6</i> .....	17
6. Participación de la proteína ABCA-1 en la homeostasis del colesterol .....	20
7. Localización del polimorfismo rs9282541 del gen <i>ABCA1</i> .....	21
8. Estrategia general de trabajo.....	27
9. Frecuencia de los fenotipos encontrados en la población total.	46
10 Gráficas de discriminación alélica del polimorfismo . rs7108738- <i>SOX6</i> .....	51
11 Gráficas de discriminación alélica del polimorfismo . rs9282541- <i>ABCA1</i> .....	51
12 Frecuencias alélicas del rs7108738 en el proyecto de 1000 . Genomas.....	69
13 Frecuencias alélicas del rs9282541 en el proyecto de 1000 . Genomas.....	70

## APÉNDICE DE TABLAS

### Tabla

1.	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738-SOX6 y rs9282541-ABCA1 en los fenotipos de estudio .....	99
2.	Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con los fenotipos de obesidad bajo el modelo dominante.....	100
3.	Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con los fenotipos de obesidad bajo el modelo dominante.....	100
4.	Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas.....	101
5.	Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas.....	102
6a.	Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables antropométricas en la población total.....	103
6b.	Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables bioquímicas y presión sanguínea en la población total.....	104
6c.	Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables de composición corporal en la población total.....	105
7a.	Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables antropométricas en la población total.....	106
7b.	Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables bioquímicas y presión sanguínea en la población total.....	107
7c.	Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables de composición corporal en la población total.....	108
8.	Comparación de variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal entre los genotipos del polimorfismo rs7108738-SOX6 en la población total.....	109

9.	Comparación de variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal entre los genotipos del polimorfismo rs9282541- <i>ABCA1</i> en la población total.....	110
10.	Asociación del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo NWL, bajo el modelo de herencia dominante.....	111
11.	Asociación del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo NWO-MONW, bajo el modelo de herencia dominante.....	112
12.	Asociación del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo MHO, bajo el modelo de herencia dominante.....	113
13.	Asociación del polimorfismo rs7108738- <i>SOX6</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo MUO, bajo el modelo de herencia dominante.....	114
14.	Asociación del rs9282541- <i>ABCA1</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo NWL, bajo el modelo de herencia dominante.....	115
15.	Asociación del rs9282541- <i>ABCA1</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo NWO+MONW, bajo el modelo de herencia dominante.....	116
16.	Asociación del rs9282541- <i>ABCA1</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo MHO, bajo el modelo de herencia dominante.....	117
17.	Asociación del rs9282541- <i>ABCA1</i> con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo MUO, bajo el modelo de herencia dominante.....	118



## LISTA DE SÍMBOLOS / ABREVIATURAS

<b>Nomenclatura</b>	<b>Significado</b>
%	Porcentaje
%GCT	Porcentaje de grasa corporal total ( <i>BF%: Body Fat Percentage</i> )
ABCA-1	Miembro 1 de la subfamilia de transportadores ABCA ( <i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i> )
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Cm	Centímetros
dL	Decilitro
DXA	Absorciometría dual de rayos X ( <i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i> )
ENSANUT MC	Encuesta nacional de salud y nutrición medio camino
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
GCT	Grasa corporal total
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo ( <i>Genome-Wide Association Study</i> )
HDL	Lipoproteínas de alta densidad ( <i>High Density Lipoprotein</i> )
Hg	Mercurio
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg ( <i>Hardy-Weinberg Equilibrium</i> )
ICC	Índice Cintura Cadera
IDF	Federación Internacional de Diabetes ( <i>International Diabetes Federation</i> )
IMC	Índice de Masa Corporal ( <i>BMI: Body Mass Index</i> )
IMG	Índice de Masa Grasa ( <i>FMI: Fat Mass Index</i> )
IMLG	Índice de Masa Libre de Grasa ( <i>FFMI: Free Fat Mass Index</i> )

ISAK	Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría ( <i>International Society for the Advancement of Kinanthropometry</i> )
Kg	Kilogramos
MAF	Alelo de menor frecuencia ( <i>Minor Allele Frequency</i> )
mg	Miligramo
mm	Milímetros
MHNW	Peso normal magro o metabólicamente sano ( <i>Metabolically Healthy Normal Weight</i> )
MHO	Con obesidad metabólicamente sano ( <i>Metabolically Healthy Obese</i> )
MONW	Peso normal metabólicamente obeso ( <i>Metabolically Obese Normal Weight</i> )
MUNW	Peso normal metabólicamente obeso ( <i>Metabolically Unhealthy Normal Weight</i> )
MUO	Con obesidad metabólicamente enfermo ( <i>Metabolically Unhealthy Obese</i> )
NOM	Norma oficial mexicana
NWL	Peso normal magro ( <i>Normal Weight Lean</i> )
NWO	Peso normal obeso ( <i>Normal Weight Obese</i> )
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pb	Pares de bases
PCR-TR	PCR en tiempo real ( <i>RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction</i> )
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido ( <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> )
SOX6	Factor de transcripción SRY-Box 6 ( <i>SRY-Box Transcription Factor 6</i> )
μL	Microlitro

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Debido a que la obesidad no presenta una forma homogénea existe una clasificación basada en el índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa (%GCT) y estado metabólico. Un factor etiológico de la obesidad es la genética; se han propuesto los genes *SOX6* y *ABCA1* como candidatos para obesidad, por lo que, variaciones genéticas en la secuencia en estos genes podrían estar asociadas con fenotipos de obesidad y alteraciones metabólicas.

**OBJETIVO:** Evaluar la asociación de los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* con fenotipos de obesidad y variables de composición corporal y bioquímicas de la población estudiada.

**METODOLOGÍA:** Se incluyeron 278 mujeres de 18-50 años premenopáusicas residentes de Monterrey. Se obtuvieron medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura y pliegues cutáneos), composición corporal (mediante el equipo DXA) y las determinaciones bioquímicas se realizaron a partir de suero con 12 horas de ayuno. La presencia de síndrome metabólico se determinó con los criterios de la IDF. Posteriormente se clasificó en los fenotipos: peso normal-magro (NWL), peso normal-obeso (NWO+MONW), con obesidad-metabólicamente sano (MHO) y con obesidad-metabólicamente enfermo (MUO). La extracción de ADN se realizó a partir de leucocitos siguiendo un protocolo estandarizado. La genotipificación se realizó a través de PCR-TR. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para la comparación entre grupos,  $\chi^2$  para diferencias de frecuencias y regresión logística y lineal para las asociaciones de interés.

**RESULTADOS:** El 16.5% de la población se clasificó en NWL, 45.5% NWO+MONW, 24.5% con MHO y 16.5% con MUO. La frecuencia del alelo menor para el rs7108738-G fue 0.216 y para el rs9282541-A fue de 0.072. Se observó una asociación de "protección" del alelo G del rs7108738 contra el fenotipo NWO+MONW (OR= 0.457, CI: 0.224/0.933,  $p=0.032$ ), %GCT elevada (OR= 0.479, CI: 0.249/0.918,  $p=0.021$ ) y obesidad abdominal (OR= 0.548 CI: 0.315/0.954,  $p=0.034$ ). En el análisis con variables cuantitativas, se observó una asociación entre el rs7108738 con masa grasa, %GCT, % grasa en tronco y pliegues cutáneos; y del rs9282541 con colesterol HDL, LDL y total.

**CONCLUSIONES:** Existe una alta prevalencia de %GCT elevado y alteraciones metabólicas en la población con ausencia de su conocimiento (aparentemente sana). Los hallazgos del rs7108738-*SOX6* sugieren un efecto en la composición corporal a través de disminución de la adipogénesis, proponiéndolo como marcador de protección ante adiposidad.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** As the obesity doesn't have a homogeneous behavior, there is a classification based on the Body Mass Index (BMI), body fat percentage (BF%) and metabolic state. An etiologic factor of the obesity is the genetic; the *SOX6* and *ABCA1* genes have been proposed to be candidate markers for obesity; so, genetic variations in the sequence of these genes could be associated with obesity phenotypes and metabolic alterations.

**OBJECTIVE:** To evaluate the association between the polymorphisms rs7108738 in the *SOX6* gene and rs9282541 in the *ABCA1* gene with obesity phenotypes as well as in body composition and biochemical variables of women.

**METHODOLOGY:** 278 premenopausal adult women aged from 18-50 years, residents of the metropolitan area of Monterrey participated in the study. Anthropometric measurements were obtained (weight, height, waist circumference and skin folds), body composition (through DXA equipment) and biochemical data was obtained after 12 hours with serum sample. Metabolic syndrome was diagnosed with the IDF criteria. The study subjects were classified in the phenotypes: normal weight lean (NWL), normal weight obese and metabolically obese normal weight (NWO+MONW), metabolically healthy obese (MHO) and metabolically unhealthy obese (MUO). DNA extraction was performed from leukocytes following a standard protocol. Genotyping was performed with RT-PCR. Mann-Whitney U test was performed to compare groups,  $\chi^2$  to establish frequency differences and logistic and linear regression to establish associations using the additive, dominant and recessive genetic models.

**RESULTS:** The 16.5% of the women were classified as NWL, 45.5% as NWO+MONW, 24.5% as MHO and 16.5% as MUO. The Minor Allele Frequency for rs7108738-G was 0.216 and for rs9282541-A was 0.072. It was found a "protection" association between the allele G of the rs7108738 with the group NWO+MONW (OR= 0.457, CI: 0.224/0.933,  $p=0.032$ ), elevated BF% (OR= 0.479, CI: 0.249/0.918,  $p=0.021$ ) and abdominal obesity (OR= 0.548 CI: 0.315/0.954,  $p=0.034$ ). In the analysis with quantitative variables, it was observed an association between the rs7108738 with fat mass, BF%, trunk fat % and skin folds; and between the rs9282541 with total, HDL and LDL cholesterol.

**CONCLUSIONS:** There is a high prevalence of elevated BF% and metabolic alterations in the study population, in the absence of their knowledge (apparently healthy). The findings of the rs7108738-*SOX6* suggests an effect in the body composition through the diminution of adipogenesis, proposing it as an adiposity protection marker. The rs9282541-*ABCA1* has an effect in the HDL-c levels.

## 1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2014, más de 1.9 billones de adultos a nivel mundial tenían sobrepeso y 600 millones de ellos padecían obesidad (OMS, 2018). La prevalencia de sobrepeso y obesidad en México de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Medio Camino) en 2016 fue del 72.5% en adultos (hombres y mujeres mayores a 20 años); cabe resaltar que el porcentaje fue mayor en mujeres que en hombres con 38.6% (Hernández et al., 2016).

La obesidad se considera una enfermedad multifactorial compleja que se asocia con alta morbilidad y mortalidad; esta enfermedad se ha visto relacionada con aumento de riesgo de desarrollar condiciones como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y cáncer (Chang et al., 2016). Uno de los factores etiológicos asociados a la obesidad es la genética; se ha estimado que la heredabilidad de la obesidad es de hasta un 70% (Goodarzi, 2017). Las variantes genéticas pueden alterar la función y expresión de genes asociados con la ingesta y gasto de energía, así como en otros procesos metabólicos (Kroll, Condeixa de França, & Mastroeni, 2018). Un conjunto de alrededor de 389 genes han sido reportados asociados a obesidad mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y meta-análisis; estos resultados son principalmente de poblaciones europeas, aunque ya hay un estudio en población mexicana (León-Mimila et al., 2013). En otros países, las variantes de los genes *SOX6* y *ABCA1* se han asociado con fenotipos de obesidad, aunque en población de Nuevo León no se han analizado aún, por lo que se quiere generar conocimiento de la participación de polimorfismos de estos genes en el desarrollo de fenotipos de obesidad en Monterrey, Nuevo León.

### 1.1 Pregunta de investigación. Planteamiento del problema

¿Los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* se asocian con los fenotipos de obesidad en mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León?

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 TEJIDO ADIPOSO**

Hace algunas décadas se consideraba que la única función del tejido adiposo era el almacenamiento de grasas (triglicéridos), en la actualidad se considera un órgano metabólicamente dinámico; además de ser el sitio principal donde se almacena el exceso de energía, también se le reconoce como un órgano endócrino capaz de sintetizar compuestos activos que tienen participación en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos como el metabolismo de la glucosa, apetito, respuestas inflamatorias, angiogénesis, regulación de la presión sanguínea y función reproductiva. Los adipocitos son el principal componente de este tejido, constituyen aproximadamente el 50% del tejido adiposo; el resto comprende de otros tipos celulares llamados la fracción estromal-vascular, como células sanguíneas y endoteliales, pericitos, vasos sanguíneos, tejido nervioso, fibroblastos y preadipocitos en diferentes etapas de desarrollo (Coelho, Oliveira, & Fernandes, 2013).

#### **2.1.1 Adipogénesis**

La adipogénesis es el proceso de diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros. Los cambios morfológicos y funcionales que se dan en este proceso corresponden a un cambio en la expresión de genes y actividad de factores transcripcionales que va de un estado multipotente (células mesenquimales) a un fenotipo caracterizado por alteraciones en la forma celular y acumulación de lípidos en forma de gota lipídica: adipocito (figura 1) (Coelho et al., 2013). Algunos de los factores involucrados en este proceso incluyen al receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ), la proteína de unión al potenciador  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  (C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\beta$  y C/EBP $\delta$ ), transductores individuales y activadores de la transcripción (STATs) y al factor transcripcional proteína-1 de unión a elemento regulador de esterol (SREBP1), entre otros (Tariq, Hochfeld, Myburgh, & Pepper, 2013).

Los preadipocitos pueden diferenciarse en adipocitos maduros durante toda la vida, lo que permite la expansión hiperplásica cuando existen mayores necesidades de almacenamiento. Además, los adipocitos maduros pueden expandirse en tamaño para adaptarse a las mayores necesidades de almacenamiento, y en situaciones de sobrealimentación se vuelven hipertróficas. Este número y morfología de los adipocitos cambian en respuesta al balance de energía por procesos bioquímicos involucrados en captación de lípidos, esterificación, lipólisis y diferenciación de preadipocitos (Coelho et al., 2013). Los adipocitos maduros son caracterizados por una gota lipídica interna grande, que provoca que el citoplasma de la célula se compacte en una capa delgada mientras que el núcleo se desplaza hacia el borde exterior de la célula (Tariq et al., 2013).



**FIGURA 1. Adipogénesis.** Proceso de diferenciación de células mesenquimales a adipocitos maduros, acompañado de cambios morfológicos y funcionales (elaboración propia).

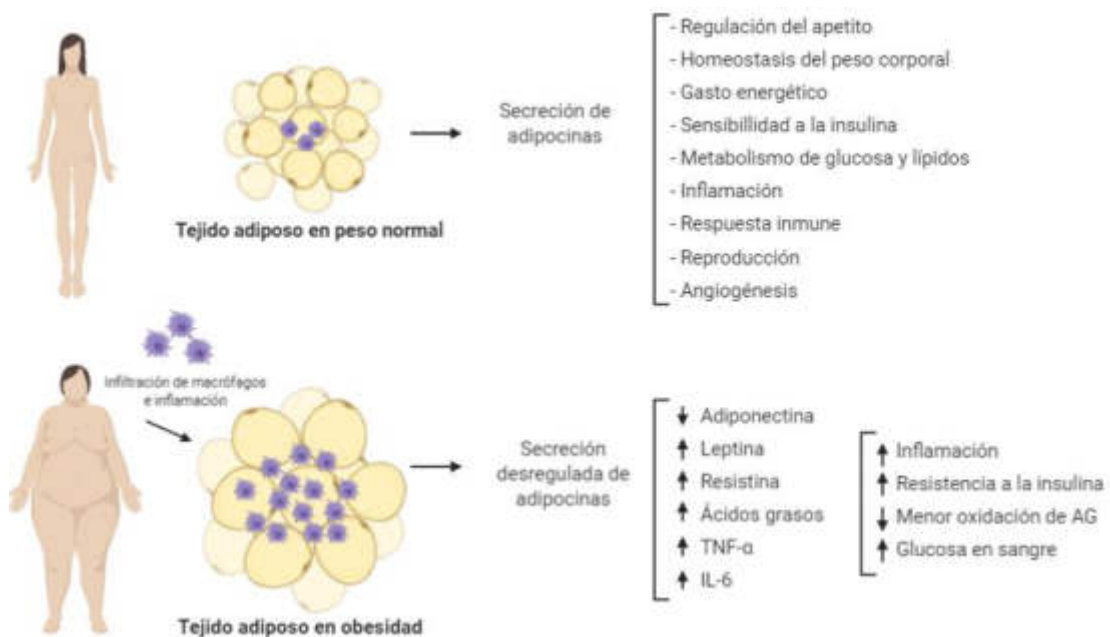
### 2.1.2 Función del tejido adiposo

Entre las funciones cruciales del adipocito está el almacén de grasa o ácidos grasos libres, además de su papel endócrino, pues liberan hormonas y proteínas que actúan de forma autocrina, paracrina o endócrina con el propósito de modular la ingesta de alimentos y la masa grasa del cuerpo, pero en situaciones como la obesidad, los adipocitos pierden dicha regulación y se acumulan macrófagos en el tejido adiposo provocando un grado de inflamación (Greenberg & Obin, 2006). Algunas de las moléculas producidas incluyen citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y las interleucinas 6 y 8 (Choe, Huh, Hwang, Kim, & Kim, 2016), las cuales

afectan diferentes tejidos como el hipotálamo, páncreas, hígado y músculo esquelético para controlar funciones metabólicas y procesos fisiológicos y patológicos (Greenberg & Obin, 2006).

### 2.1.3 Tejido adiposo en obesidad

En individuos con obesidad, los adipocitos y el tejido adiposo sufren alteraciones moleculares y celulares que afectan el metabolismo. Por ejemplo, los adipocitos liberan más ácidos grasos libres y glicerol, lo cual promueve la resistencia a la insulina en tejidos como el músculo; además, se producen y secretan factores proinflamatorios (citocinas, TNF- $\alpha$ , IL-6, etcétera) y el número de macrófagos en el tejido adiposo se incrementan (figura 2). Así, la aparición de moléculas inflamatorias, resistencia a la insulina y liberación de ácidos grasos promueven el desarrollo de complicaciones relacionadas con obesidad (Greenberg & Obin, 2006).



**FIGURA 2. Función del tejido adiposo en peso normal y con obesidad.** La función normal del tejido adiposo se ve afectada en personas con obesidad; los adipocitos y el tejido adiposo sufren alteraciones moleculares provocando una secreción desregulada de adipocinas promoviendo la inflamación, resistencia a la insulina y (elaboración propia).



## **2.2 OBESIDAD**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define obesidad como una enfermedad caracterizada por almacenamiento excesivo de grasa en el tejido adiposo (OMS, 2018); además, se ha descrito que la obesidad es “una condición en donde el porcentaje de grasa corporal está incrementado a un nivel donde la salud y el bienestar están comprometidos, y debido a la prevalencia de la enfermedad, se ha declarado una epidemia global” (De Lorenzo et al., 2016).

### **2.2.1 Comorbilidades**

Esta enfermedad tiene un impacto negativo en la salud, reduciendo la esperanza de vida e incrementando el riesgo de desarrollar otras enfermedades como diabetes, hipertensión y enfermedades del corazón. Debido a la prevalencia y comorbilidades asociadas, se considera a la obesidad como un problema de salud pública (OMS, 2018). En México, en el 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos fue de 72.5%; tanto en sobrepeso como en obesidad, las tasas fueron más altas en el género femenino (Romero-Martínez et al., 2017). El sobrepeso y obesidad afectan a todos los grupos de edad, incluidos niños, adolescentes y adultos; en los últimos años, estas prevalencias tuvieron un mayor incremento en las mujeres en edad reproductiva, adolescentes y adultos residentes de zonas rurales (Rivera et al., 2018).

### **2.2.2 Causas**

La obesidad es una enfermedad compleja que es resultado de factores genéticos y ambientales, y la interacción entre éstos (Xi, Chandak, Shen, Wang, & Zhou, 2012). Los principales factores de riesgo son la inactividad física, la ingesta excesiva de calorías (consumo de grandes cantidades de

alimentos con alta densidad energética, refrescos y bebidas azucaradas, y una frecuente ingesta de alimentos entre comidas). Incluso existen otros factores como el ambiente intrauterino, medicamentos, sueño insuficiente y disruptores endócrinos (Goodarzi, 2017; Rivera et al., 2018).

La causa inmediata de obesidad es el balance positivo de energía, que resulta de una mayor ingesta de energía que de su gasto. La disponibilidad y el acceso a diferentes tipos de alimentos y bebidas en los lugares donde las personas viven, estudian, trabajan y realizan sus actividades cotidianas influye en las decisiones de consumo. Aspectos psicosociales y conductuales influyen en los comportamientos alimentarios, de hecho, se ha observado la asociación de problemas de sobrepeso con trastornos como depresión o ansiedad; por otra parte, la familia tiene un importante papel en el peso corporal, ya que aporta tanto la base genética como el ambiente inmediato, que contribuye al desarrollo de capacidades, creencias y hábitos (Rivera et al., 2018).

### **2.2.3 Clasificación de la obesidad por diferentes indicadores.**

Una medida para cuantificar la obesidad es el Índice de Masa Corporal (IMC), que se define como el peso en kilogramos entre la estatura al cuadrado (OMS, 2018), la clasificación de obesidad por IMC se muestra en la tabla 1. Sin embargo, el IMC es una medida indirecta de la obesidad, ya que no distingue la masa magra de la grasa, tampoco toma en cuenta la localización del tejido adiposo (subcutáneo o visceral). El equipo DXA (por sus siglas en inglés Dual energy X-ray Absorptiometry: absorciometría de rayos X de doble energía) provee una medida directa de grasa corporal que es considerada un buen estándar para la medición de adiposidad, pero requiere equipo y técnicos especializados (Banack, Wactawski-Wende, Hovey, & Stokes, 2017). También la circunferencia de cintura es usada para definir obesidad, a pesar de que tampoco mide directamente la adiposidad (Macias et al., 2014).

En el caso de los lactantes, escolares y adolescentes, las curvas de crecimiento de la OMS permiten identificar casos de obesidad a partir del puntaje Z del IMC. En el caso de los adultos, la clasificación de IMC (kg/ m<sup>2</sup>) de la OMS permite identificar los casos de sobrepeso u obesidad, mientras que la clasificación del perímetro de cintura de la Norma Oficial Mexicana y guías internacionales como International Diabetes Federation nos permite conocer cuáles adultos tienen obesidad abdominal. La OMS propone al IMC como un indicador para la obesidad, de hecho, es el indicador de obesidad más utilizado dada su facilidad de determinación. Además del IMC y circunferencia de cintura, se puede utilizar el porcentaje de masa grasa (% de grasa corporal) como otro punto de corte para corroborar la presencia de obesidad, ya que el IMC por sí solo no es totalmente apropiado para definir la enfermedad (Rivera et al., 2018).

**Tabla 1. Clasificación de obesidad por IMC**

<b>Clasificación</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Bajo peso	< 18.49
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad grado 1	30-34.9
Obesidad grado 2	35-39.9
Obesidad grado 3	> 40

Fuente: OMS. (2018).

Para definir obesidad en base al porcentaje de grasa, algunos autores sugieren el rango de 30-35% en mujeres (Banack et al., 2017) y 23-25% en hombres. Pero además también se debe tomar en cuenta la distribución de la grasa, para distinguir entre obesidad androide y ginoide. Otros factores que tomar en cuenta además del IMC, el porcentaje de grasa y la distribución de la grasa, son la grasa visceral, la circunferencia de cintura, pliegues cutáneos,

índice cintura-cadera y el índice cintura-altura. La circunferencia de cintura y el índice cintura-cadera se han usado para medir la distribución de la grasa corporal. Se ha sugerido combinar dicho índice con el IMC para una mejor precisión de obesidad (De Lorenzo et al., 2016). Además de estos, para evaluar de mejor manera la adiposidad corporal, varios autores han propuesto índices de masa grasa y masa libre de grasa normalizadas por tamaño corporal, es decir, considerando la estatura del sujeto, surgiendo el índice de masa grasa (IMG; FMI: *Fat Mass Index*, por sus siglas en inglés) y el Índice de Masa Libre de Grasa (IMLG; FFMI: *Free Fat Mass Index*) (Liu, Ma, Lou & Liu, 2013), los cuales se obtienen mediante la división de la masa grasa o masa libre de grasa entre la estatura al cuadrado. Estos índices son ecuaciones matemáticas simples y convenientes en la medición de adiposidad, y por medio de la suma de éstos (IMG + IMLG) se obtiene el IMC (Peltz, Aguirre, Sanderson & Fadden, 2010). Kelly y colaboradores determinaron como exceso de grasa  $IMG \geq 9 \text{ kg/m}^2$ , mientras que Peltz y colaboradores determinaron que  $IMG \geq 9.5 \text{ kg/m}^2$  es indicativo para obesidad en mujeres.

#### **2.2.4 Clasificación de obesidad por fenotipos de obesidad.**

La obesidad se clasifica en diferentes subtipos con diferentes perfiles metabólicos según De Lorenzo y colaboradores (2016). Basados en el IMC, porcentaje de grasa corporal (PGC) y el estado metabólico, la obesidad es categorizada en 4 fenotipos (Bakhtiari, Hajian-Tilaki, & Ghanbarpour, 2018), los cuales se describen en la tabla 2, mientras que sujetos con peso normal magro (peso normal metabólicamente sanos) se distingue de los sujetos con obesidad y de peso normal (De Lorenzo et al., 2016).

**Tabla 2. Características de los fenotipos de obesidad y peso normal magro**

<p><b>Peso normal magro</b> (<b>NWL: Normal Weight Lean</b>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ También llamado peso normal metabólicamente sano (MHNW: <i>metabolically healthy normal weight</i>).</li> <li>▪ IMC normal (18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Porcentaje de grasa normal (&lt; 30%)</li> <li>▪ Circunferencia de cintura en rango normal (&lt; 80 cm)</li> <li>▪ Menor riesgo a síndrome metabólico</li> </ul>
<p><b>Sujetos con peso normal obesos</b> (<b>NWO: normal weight obese</b>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMC normal (18.5-24.8 kg/m<sup>2</sup>).</li> <li>▪ Porcentaje de grasa alto (&gt;30% en mujeres).</li> <li>▪ Niveles altos de glucosa en ayuno (&gt; 110 mg/dL).</li> <li>▪ Presión sanguínea y perfil lipídico más alto que sujetos con peso normal.</li> <li>▪ No manifiestan síndrome metabólico.</li> <li>▪ Su prevalencia está incrementada con la edad.</li> </ul>
<p><b>Sujetos con peso normal metabólicamente obesos/enfermos</b> (<b>MONW: metabolically obese normal weight</b>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ También llamado “MUNW: <i>metabolically unhealthy normal weight</i>”.</li> <li>▪ IMC normal (18.5 – 24.9 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Porcentaje de grasa aumentada (&gt; 30%).</li> <li>▪ Grasa visceral alta.</li> <li>▪ Masa libre de grasa baja.</li> <li>▪ Baja sensibilidad a la insulina.</li> <li>▪ Concentración alta de triglicéridos (&gt; 150 mg/dL).</li> <li>▪ Niveles más bajos de HDL (&lt; 50 mg/dL).</li> </ul>

---

<b>Sujetos con obesidad metabólicamente sanos</b>	(MHO: <i>metabolically healthy obese</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>▪ Exceso de grasa corporal (&gt; 30%)</li> <li>▪ Alta sensibilidad a la insulina.</li> <li>▪ Perfil lipídico favorable.</li> <li>▪ Ausencia de hipertensión.</li> </ul>
---------------------------------------------------	--------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

---

<b>Sujetos con obesidad metabólicamente enfermo</b>	(MUO: <i>metabolically unhealthy obese</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>▪ Porcentaje de grasa &gt; 30%.</li> <li>▪ Masa grasa visceral alta.</li> <li>▪ Relacionada con síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.</li> </ul>
-----------------------------------------------------	----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

---

Fuente: De Lorenzo, et al (2016).

## 2.3 GENÉTICA DE LA OBESIDAD

La heredabilidad de la obesidad se ha estimado de 40-70%, por lo que se considera altamente heredable; esto se refiere a la porción atribuida por factores genéticos. El riesgo genético de obesidad es la acumulación de múltiples loci, cada uno contribuyendo con una pequeña porción del riesgo total de desarrollarla (Goodarzi, 2017).

La variación genética más estudiada son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés: *Single Nucleotide Polimorphism*). Estas variaciones se encuentran en al menos 1% de la población, aunque pueden encontrarse incluso hasta del 40-50%, y pueden o no tener consecuencias o efectos en la estructura o función de la proteína que codifica el gen. Comúnmente estos se han asociado con enfermedades crónicas comunes como la obesidad a través de la interacción de la ingesta de micro y macronutrientes (Fenech et al., 2011; Ramos-Lopez et al., 2017).

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés: *Genome-Wide Association Studies*) se han convertido en una estrategia efectiva para identificar exitosamente polimorfismos genéticos (Liu et al., 2009). Estas son herramientas utilizadas para encontrar las variantes genéticas asociadas con obesidad y otras enfermedades. De hecho, el primer gen que se descubrió que tenía variantes asociadas con obesidad por medio de los GWAS fue el gen que codifica para la proteína asociada con obesidad y masa grasa (*FTO*), y otros genes que han sido reportados asociados con la obesidad mediante GWAS son *MC4R*, *BDNF* y *PPAR $\gamma$*  (Park et al., 2016).

Un conjunto de alrededor de 389 genes ha sido reportados asociados a obesidad derivados de GWAS y diversos meta-análisis (Cheng et al., 2018). Por ejemplo, se ha encontrado que el gen *FTO* es el mayor contribuidor en la obesidad poligénica. En distintas poblaciones a nivel mundial se han encontrado asociaciones con otros SNPs en otros genes, además del gen *FTO*, como *UCP2*, *UCP3*, *BDNF*, *POMC*, *LEPR*, *LEP* y *MC4R*. Algunos de éstos se han asociado con obesidad severa y comportamiento de hiperfagia (Srivastava et al., 2017).

Mientras que en población mexicana aún hay pocos estudios de asociaciones de variantes genéticas relacionadas con la obesidad o sus fenotipos. La población mexicana es el resultado de una combinación de poblaciones indígenas mexicanas con poblaciones europeas, así, las variantes genéticas que son comunes en Europa son parte de la genética en mexicanos. León-Mimila y colaboradores (2013), estudiaron SNPs relacionados con obesidad en adultos mexicanos, donde se analizaron 9 genes candidatos (*PPARG*, *ADRB3*, *ADRB2*, *LEPR*, *GNB3*, *UCP3*, *ADIPOQ*, *UCP2*, *NR3C1*) y 17 genes de GWAS (*INSIG2*, *FTO*, *ABCA1*, *TMEM18*, *FAIM2/BCDIN3*, *BDNF*, *SH2B1*, *GNPDA2*, *NEGR1*, etc.), y donde encontraron una relación entre SNPs cerca o en los genes *FTO*, *FAIM2/BCDIN3*, *TMEM18*, *INSIG2*, *GNPDA2* y *SEC16B/RASAL2* con IMC o circunferencia de cintura en niños y adultos. Por otra parte, en estudios de obesidad monogénica han destacado aquellos implicados en la vía de leptina-melanocortina, vía clave en la regulación de la





### 2.3.1 Gen *SRY-BOX 6 (SOX6)*

Este gen codifica a un miembro de la subfamilia D de los factores de transcripción relacionados con la región determinante del sexo (Liu et al., 2009). En la tabla 3 se describen algunas características del gen *SOX6*. Este gen es altamente expresado en testículos, médula ósea, corteza cerebral, ganglios linfáticos, piel y placenta (The Human Protein Atlas, s.f.-a).

**Tabla 3. Generalidades del gen *SOX6***

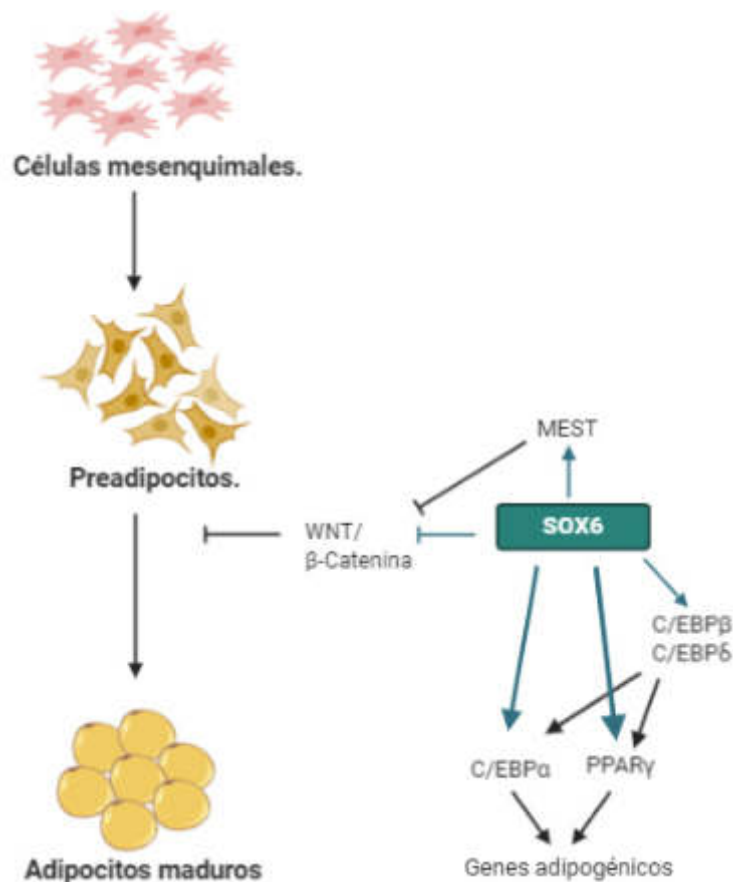
<b>Nombre del gen</b>	<i>SOX6</i>
<b>Nombre oficial</b>	<i>SRY-box6</i>
<b>Tipo de gen</b>	Codifica factores de transcripción
<b>Localización</b>	Intracelular (Nucleoplasma)
<b>Número de transcritos</b>	8
<b>Cromosoma</b>	11
<b>Localización cromosoma</b>	15,966,449–16,739,591
<b>También conocido como</b>	SOXD, HSSOX6
<b>Tamaño</b>	773,143 pb
<b>Banda</b>	11p15.2

Fuente: National Center for Biotechnology Information (s.f.-a)

#### 2.3.1.1 Función de *SOX6* y participación en adipogénesis

El *SOX6* interactúa con otros miembros de familias para activar cooperativamente la expresión de genes. Es un activador transcripcional que es requerido para el mantenimiento del músculo cardíaco y de células esqueléticas, participa en el desarrollo normal del sistema nervioso central (National Center for Biotechnology Information, s.f.-a), en la condrogénesis para la formación de cartílago (Liu et al., 2009) y en la regulación de la adipogénesis, como se representa en la figura 4.

El gen *SOX6* ha sido propuesto como un gen pleiotrópico para la obesidad y osteoporosis (Liu et al., 2009). El producto del gen *SOX6* es un factor de transcripción que ha sido identificado como regulador de la adipogénesis activando la expresión de reguladores adipogénicos como *PPAR $\gamma$*  y *C/EBP $\alpha$* , los cuales son factores de transcripción que participan en la maduración de preadipocitos a adipocitos. Además, *SOX6* se une al promotor de *MEST* (Mesoderm Specific Transcript) para activar su expresión, el cual es responsable de inhibir la señalización *WNT*. *MEST* se ha asociado con el tamaño del adipocito y expansión del tejido adiposo. *SOX6* también se une a  $\beta$ -catenina en adipocitos, provocando su degradación, lo que da como resultado la inhibición de la señalización *WNT*/ $\beta$ -catenina, con lo que se promueve la adipogénesis (Leow et al., 2016).



**Figura 4. Participación del *SOX6* en la adipogénesis.** Representación de la regulación del *SOX6* en la adipogénesis. *SOX6* actúa mediante la activación de expresión de otros reguladores adipogénicos (*PPAR $\gamma$*  y *C/EBP $\alpha$* ) y la inhibición de la señalización de la vía *WNT*/ $\beta$ -catenina (Leow et al., 2016).

### 2.3.1.2 Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *SOX6*

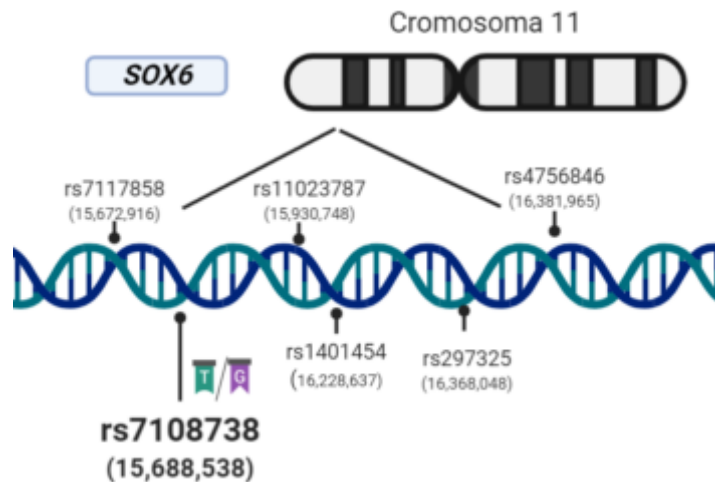
Algunos polimorfismos que se han descrito en el gen *SOX6* son: rs297325, rs4756846, rs16932455, rs2014408, rs1401454, rs4757391, rs11023787 y rs7117858 (Ensembl Genome Browser, s.f.-a). La variante de particular importancia en este estudio es el rs7108738, la cual se describe en la tabla 4.

**Tabla 4. Variante rs7108738 del gen *SOX6***

	rs7108738
Tipo de variante	Intrónica
Alelos	T > G
Genotipos	TT, TG, GG
Posición	15,688,538

Fuente: Ensembl Genome Browser (s.f.-a).

En la figura 5 se muestra la representación de la localización del polimorfismo rs7108738 en el cromosoma 11.



**Figura 5. Localización del polimorfismo rs7108738 en el gen *SOX6***

En un estudio de GWAS en hombres caucásicos donde buscaban identificar genes asociados a obesidad, uno de los genes que se encontraron fue el *SOX6*, asociándolo específicamente con IMC (Liu et al., 2009). En un estudio realizado en 420 mujeres postmenopáusicas nacidas en México, se informó por primera vez la presencia del SNP rs7108738 del gen *SOX6* en población mestizo-mexicana (Villalobos-Comparán, Jiménez-Ortega, et al., 2017).

En un estudio en España con adultos jóvenes analizaron IMC, masa grasa y masa libre de grasa, el SNP rs7117858 (el cual se encuentra en completo desequilibrio de ligamiento  $r^2=1$  con el rs7108738) fue asociado con la masa libre de grasa en toda la muestra, un fenotipo de obesidad (Correa-Rodríguez, Schmidt-RioValle, & Rueda-Medina, 2018).

Además, estudios recientes han identificado que el *SOX6* juega un papel importante en la obesidad relacionada a resistencia a la insulina debido a que se encontró que atenúa la secreción de insulina estimulada por glucosa y era regulada en las células  $\beta$  del páncreas en ratones obesos con hiperinsulinemia (Liu et al., 2009), además, estimula la proliferación de células  $\beta$  y secreción de insulina (Correa-Rodríguez et al., 2018).

### **2.3.2 Gen *ABCA1***

Gen codificante de una proteína conocida como miembro 1 de la subfamilia de transportadores de casete de unión a ATP (*ATP binding cassette subfamily A member 1*). En la tabla 5 se describen algunas características generales del gen *ABCA1*. Esta proteína funciona como bomba de flujo de salida de colesterol (National Center for Biotechnology Information, s.f.-b).

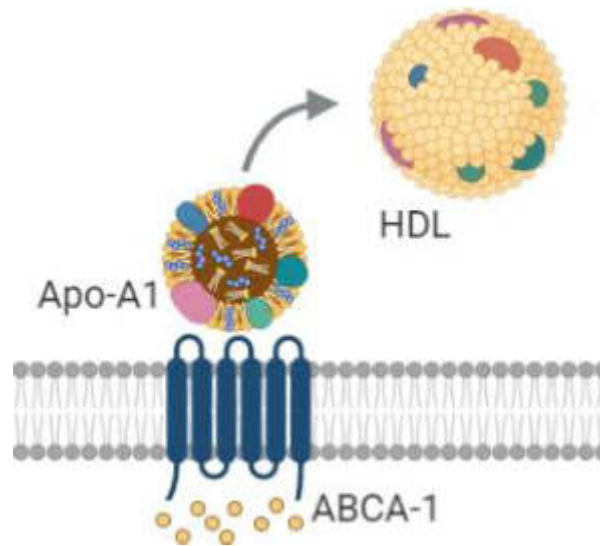
**Tabla 5. Generalidades del gen *ABCA1***

Nombre del gen	<i>ABCA1</i>
Nombre oficial	<i>ATP binding cassette subfamily A member 1</i>
Tipo de gen	Codificación de proteína membranal
Localización	Membrana
Número de transcritos	4
Cromosoma	9
Localización cromosoma	104,781,006 – 104,928,155
También conocido como	ABC1, HDLDT1, TGD
Tamaño	147,149 pb
Banda	9q31.1

Fuente: National Center for Biotechnology Information (s.f.-b).

### **2.3.2.1 Función de la proteína ABCA-1**

La proteína ABCA1 tiene una función clave en la regulación del metabolismo del colesterol y en la transferencia de colesterol libre a las apolipoproteínas A1 (ApoA-I), siendo el primer paso en la formación de la lipoproteína HDL (Babashamsi, Koukhaloo, Halalkhor, Salimi & Babashamsi, 2019). La distribución de esta proteína es ubicua, pero el papel clave en la biosíntesis de HDL es principalmente en hepatocitos y enterocitos. Su función como transportador de colesterol libre a través de la bicapa lipídica de la membrana celular a ApoA-I es parte de la vía inversa de transporte del colesterol (figura 6), contribuyendo a la homeostasis del colesterol y reducción o prevención de aterosclerosis (Phillips, 2018).



**Figura 6. Participación de la proteína ABCA-1 en la homeostasis del colesterol.** Representación de la función de la proteína ABCA1 en la biosíntesis de HDL-c en la vía inversa de transporte del colesterol (Phillips, 2018).

### 2.3.2.2 Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *ABCA1*

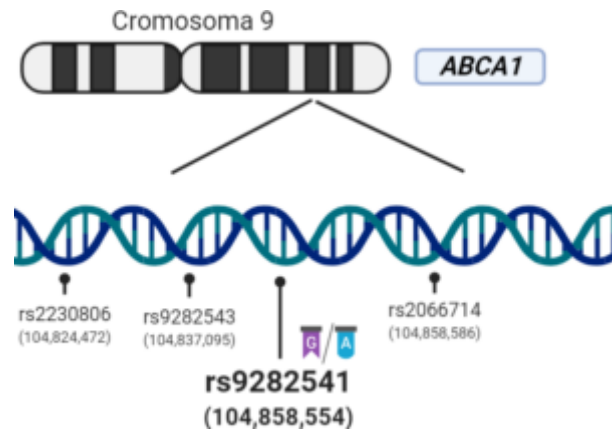
Se han encontrado diversos polimorfismos en este gen, algunos de ellos son: rs2230806 (R219K), rs4149313 (M8831I) y rs9282541 (R230C) (Wang et al., 2019). El SNP de particular interés en este proyecto es el rs9282541, también conocido como R230C, el cual se describe en la tabla 6.

**Tabla 6. Variante rs9282541 del gen *ABCA1***

Tipo de variante	Intragénica. Sin sentido
Alelos	G > A
Genotipos	GG, GA, AA
Posición	104858554

Fuente: (Ensembl Genome Browser, s.f.-b).

En la figura 7 se muestra una representación de la localización del rs9282541 en el cromosoma 9.



**Figura 7. Localización del polimorfismo rs9282541 del gen *ABCA1*.**

Diversos estudios han mostrado que polimorfismos en este gen puede influenciar la función de la proteína provocando biosíntesis alterada de colesterol HDL, en especial aquellos polimorfismos localizados en los anillos extracelulares de la proteína, parte esencial para su papel del eflujo de colesterol a Apo-I (Wang et al., 2019). La variante rs9282541 (R230C) es un polimorfismo aparentemente de ancestría amerindia y relativamente frecuente en población mestizo-mexicana, donde se ha asociado con niveles bajos de HDL-c (Villalobos-Comparán, Antuna-Puente, et al., 2017), riesgo a diabetes mellitus tipo 2 (Ochoa-Guzmán et al., 2020), susceptibilidad a enfermedad coronaria (Wang et al., 2019), obesidad y síndrome metabólico (Flores-Viveros et al., 2019). Algunos de los estudios en población mexicana han reportado estas asociaciones, en uno de ellos el alelo de riesgo se encontró fuertemente asociado con niveles bajos de HDL-c ( $\beta = -0.03$ ,  $p = 2.37 \times 10^{-12}$ ) pero no con IMC ni circunferencia de cintura ( $\beta = 0.247$ ,  $p = 154$  y  $\beta = 0.360$ ,  $p = 403$ ) (Villalobos-Comparán et al., 2017), en otro estudio con adultos jóvenes, igualmente mexicanos, se encontró asociación del alelos de riesgo con obesidad (OR= 3.07,  $p < 0.001$ ), menor concentración de HDL (OR=1.79,  $p = 0.003$ ) y riesgo a síndrome metabólico (OR= 2.06,  $p = 0.043$ ) (Flores-Viveros et al., 2019) y en otro estudio con 429 mexicanos encontraron asociación con diferentes características metabólicas: HDL-c disminuido, obesidad (OR=2.527,  $p = 0.005$ ), síndrome metabólico (OR=1.893,  $p = 0.007$ ) y DM2 (OR= 4.527,  $p = 0.003$ ) (Villarreal-Molina et al., 2007).

### 3. JUSTIFICACIÓN

La obesidad en adultos y niños se considera un problema de salud mundial que va en aumento, de hecho, la prevalencia de obesidad en adultos se ha triplicado entre 1975 y 2016. El exceso de peso es uno de los mayores riesgos para enfermedades crónicas no transmisibles como enfermedades cardiovasculares, diabetes y algunos tipos de cáncer (OMS, 2018).

Los datos que se obtendrán al realizar la presente investigación brindarán información sobre la prevalencia de fenotipos de obesidad evaluados en función del porcentaje de grasa, IMC y factores de riesgo a síndrome metabólico en la muestra de población de mujeres de 18 a 50 años, así como datos de la presencia y prevalencia de los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* en dicha población. Lo anterior con la finalidad de determinar si existe asociación de los SNPs con los fenotipos de obesidad en las mujeres. Identificar esta asociación en población mexicana residente del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León contribuirá a generar conocimiento sobre el tema con la finalidad de encontrar un marcador genético relacionado con la obesidad. Además, los pocos estudios de asociaciones entre la presencia de polimorfismos de los genes *SOX6* y *ABCA1* con fenotipos de obesidad en población mexicana nos lleva a concluir que es necesario realizar estudios en esta población para conocer la relevancia e influencia que tienen dichos genes en el desarrollo de la obesidad.

Además, uno de los beneficios que se pueden obtener de la realización de esta investigación es brindar información para sentar las bases a la ciencia de la nutrigenética para el desarrollo de estrategias aplicadas a la prevención y tratamiento de la obesidad.

El proyecto es viable ya que se cuentan con los recursos humanos, materiales e instalaciones del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) y del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) donde se llevará a cabo parte del análisis genético.



## 4. HIPÓTESIS

Los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* se asocian con fenotipos de obesidad y variables de composición corporal y bioquímicas de las mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general

Evaluar la asociación de los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* con los fenotipos de obesidad y variables de composición corporal y bioquímicas de las mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León.

### 5.2 Objetivos específicos

- I. Clasificar al grupo de mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León en los fenotipos de obesidad de acuerdo con las características bioquímicas y de composición corporal obtenidas.
- II. Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* en la muestra total y en los diferentes fenotipos de obesidad.
- III. Analizar la asociación de los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* con los fenotipos de obesidad, riesgo a alteraciones metabólicas y las variables de composición corporal y bioquímicas del grupo de mujeres de estudio.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

En esta sección se describe el diseño y metodología del estudio, que incluye la población, reclutamiento y selección de las mujeres participantes, materiales, equipos, procedimientos y análisis estadístico.

### **6.1 Diseño del estudio**

El presente estudio fue de tipo observacional, transversal y correlacional.

#### **6.1.1 Población de estudio**

##### **Criterios de inclusión**

La población de estudio se conformó de mujeres aparentemente sanas de 18 a 50 años premenopáusicas residentes del estado de Nuevo León, México. Las participantes fueron reclutadas de forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado en concordancia con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1988).

##### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron todas aquellas que presentaron infecciones agudas o enfermedades crónicas diagnosticadas, que se encontraran bajo el consumo de algún fármaco modulador hormonal, corticoide, anabolizante o de medicamentos anticonvulsivos, o que cursaran con algún tipo de patología o alteración que pudiera interferir con las variables de estudio, por ejemplo, síndrome de ovario poliquístico, hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo,

fibrosis quística y enfermedades óseas, así como ausencia de menstruación (menopausia).

### **Criterios de eliminación**

Se eliminaron aquellas mujeres con expediente incompleto que no contaban con la información indispensable de muestra de DNA para la genotipificación o de mediciones antropométricas, de composición corporal y bioquímicas necesarias para la identificación de su fenotipo de obesidad; también se eliminaron aquellas con parentesco familiar con otra participante y las participantes que decidieron retirarse del estudio.

## **6.2 Técnica muestral**

Se partió de la base de datos de estudios previos cuya información fue obtenida por estudiantes adscritos al Laboratorio de Genética y Biología Molecular del CINSP (Ortega-Meléndez, 2016). La base de datos se amplió mediante el nuevo reclutamiento de 131 mujeres, de las cuales se incluyeron 98 mujeres que cumplieron con todos los criterios antes mencionados.

### **6.2.1 Cálculo del tamaño de la muestra**

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico, intencional y por factibilidad, por lo que no se utilizaron técnicas de cálculo del tamaño mínimo de la muestra. Esto es debido a que se cuenta con la disponibilidad previa de datos, por características de la población y por accesibilidad financiera y de tiempo. Se seleccionaron los sujetos que cumplan los criterios establecidos llegando a un total de muestra de 278 sujetos.

#### **6.4 Instrumentos de medición**

Bases de datos de estudios previos, historia clínica (anexo 1), estadiómetro marca SECA®, báscula TANITA® BC554, cinta Lufkin, plicómetro SLIM GUIDE, Densitómetro Lunar PRODIGY Advance modelo 301264 General Electric, tubos de 5 mL con anticoagulante EDTA (BF Vacutainer®) y tubos de 7 mL sin anticoagulante, espectrofotómetro Beckman-Coulter DxC 800, NanoDrop 2000 de Thermo Scientific® y equipo de análisis por PCR en tiempo real QuanStudio 7 Flex™.

#### **6.5 Estrategia general de trabajo**

Para cumplir con los objetivos establecidos se siguió la estrategia general de trabajo que se muestra en la figura 8. A partir de los datos obtenidos de la base de datos (y muestra de DNA disponible del biobanco del laboratorio de Genética y Biología Molecular) y de las participantes del nuevo reclutamiento se obtuvieron los datos necesarios para el análisis antropométrico, análisis de composición corporal, análisis bioquímicos y análisis genotípico.

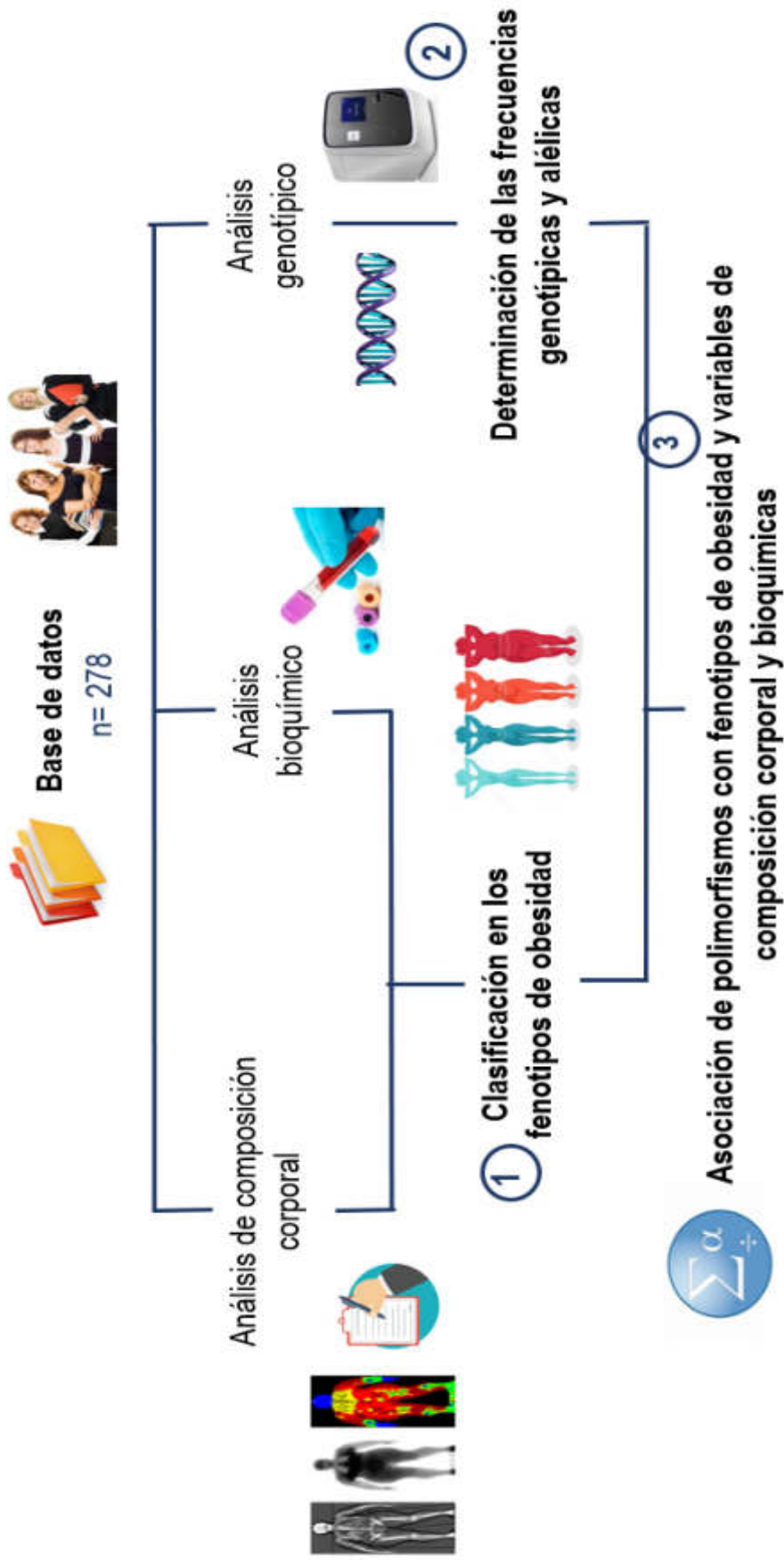


Figura 8. Estrategia general de trabajo

## **6.6 Procedimientos para la obtención de la información**

La recolección de la información fue de tipo prolectiva y retrolectiva, ya que, la información se obtuvo a partir de la base de datos, expedientes de participantes y ADN disponible del biobanco del Laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), así como del nuevo reclutamiento de mujeres.

Se registraron los datos de los participantes en un cuestionario de preguntas abiertas y cerradas etiquetado con un folio, los cuales consistieron en la historia clínica personal, información familiar, presión sanguínea, datos antropométricos, de composición corporal, de actividad física y nutricional.

## **6.7 Obtención de los datos antropométricos y de composición corporal**

Se solicitó a las participantes a acudir con ropa ligera para la mejor obtención de los datos, con ayuno de mínimo 12 horas. La convocatoria se llevó a cabo a mujeres de la población general (que cumplieran con los criterios establecidos) por medios de comunicación como redes sociales y posters.

### **6.7.1 Mediciones antropométricas**

Las mediciones que se efectuaron fueron: estatura (cm), peso (kg), circunferencia de cintura (cm) y circunferencia de cadera (cm). Las mediciones se llevaron a cabo de acuerdo a las guías internacionales del International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) (Stewart, et al. 2011) y protocolos estandarizados. Los procedimientos realizados se describen a continuación:

La toma de talla se realizó en un estadiómetro de la marca SECA®, siguiendo los protocolos estandarizados: talones, glúteos, espalda y región occipital en

contacto con el plano vertical del estadiómetro, al momento de realizar la toma de la talla se pidió que realizara una respiración profunda para compensar el acortamiento de los discos intervertebrales, brazos en descanso y relajados a los costados del cuerpo, por último se tomó la escuadra y se emparejó al vertex (punto superior de la cabeza en el plano medio sagital), el registro de la talla se tomó por duplicado.

La medición del peso se llevó a cabo con el equipo Tanita® BC554. Se colocó el equipo en una superficie plana estable, se esperó a que marcara cero kilogramos, y seguido de esto, la participante se colocó en el centro de la superficie, en posición erecta y de espaldas, sin estar en contacto con otra superficie y distribuyendo el peso de manera equitativa en ambos pies, y con ambas extremidades superiores en descanso.

El Índice de Masa Corporal (IMC) se obtuvo de la medición del peso (en kilogramos) dividida sobre la estatura (en metros cuadrados), se expresa con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

La circunferencia de cintura se midió con los criterios establecidos por la OMS: con una cinta Lufkin de acero flexible de 1.5 metros de largo calibrada en centímetros con graduación milimétrica. La cinta se colocó en la parte más estrecha del abdomen a la altura de la mitad de la axila, en el punto que se encuentra entre la parte inferior de la última costilla falsa flotante unida a la vértebra 11 y la parte más alta de la cadera durante la espiración.

La medición de la circunferencia de cadera se realizó igualmente con la cinta marca Lufkin, a nivel de los trocánteres mayores, que coinciden con la sínfisis pubiana (y la parte más prominente).

El índice cintura-cadera (ICC) fue calculado dividiendo la circunferencia de cintura en centímetros, entre la circunferencia de cadera también en centímetros. Se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$\text{ICC} = \frac{\text{Circunferencia de cintura (cm)}}{\text{Circunferencia de cadera (cm)}}$$

Se incluyó el índice cintura-talla (ICT) para detectar obesidad abdominal, el cual se obtiene dividiendo circunferencia de cintura entre talla (ambos valores en centímetros).

$$\text{ICT} = \frac{\text{Circunferencia de cintura (cm)}}{\text{Talla (cm)}}$$

### **6.7.2 Datos de composición corporal**

Los valores de composición corporal que se recabaron fueron porcentaje de grasa total, tronco, androide y ginoide, kilogramos de masa grasa en tronco, kilogramos de masa grasa androide y ginoide, kilogramos de masa grasa y masa magra, dichos datos se obtuvieron de la absorciometría dual de rayos X (DXA) por medio del densitómetro Lunar PRODIGY Advance, modelo 301264, General Electric (GE Healthcare Lunar, 2015).

Se tomó una medición de cuerpo completo, con el siguiente procedimiento estandarizado: las participantes se debían despojar de todo tipo de objetos metálicos y portar ropa ligera ajustada, tener ayuno de 3 horas previas mínimo, la participante se recostó boca arriba en el plano medio de la mesa del equipo, en posición anatómica de cúbito supino, extremidades superiores extendidas a lo largo del cuerpo, palmas relajadas en la superficie de la mesa, piernas



extendidas con los tobillos sujetos por cintas ajustables y la punta de los dedos apuntando hacia arriba. Al momento de la medición la paciente debía permanecer inmóvil y relajada.

Ya que los resultados del equipo DXA son estimaciones, resultado de la absorciometría, a los datos de masa grasa, masa libre de grasa y masa magra se les realizó una corrección por peso real (obtenido por la báscula Tanita) para asegurar mejor precisión.

Posterior a la corrección por peso real, el índice de masa grasa (FMI) y el índice de masa libre de grasa (FFMI) se obtuvieron con las ecuaciones matemáticas siguientes:

$$\text{FMI} = \frac{\text{Masa grasa (kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

$$\text{FFMI} = \frac{\text{Masa libre de grasa (kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

#### **6.8. Clasificación de la población por los fenotipos de obesidad.**

Con los valores obtenidos de las características antropométricas, de composición corporal y bioquímicas de las participantes se clasificó a la población en los siguientes fenotipos: peso normal magro (NWL), peso normal obeso (NWO), peso normal metabólicamente obeso (MONW), con obesidad metabólicamente sano (MHO) y con obesidad metabólicamente enfermo (MUO), como se describe en la tabla 7. Al no existir un criterio formal para la clasificación de estos fenotipos, este diagnóstico se llevó a cabo con base en lo descrito por De Lorenzo et al., 2016, realizando el siguiente procedimiento:

**Tabla 7. Clasificación en los fenotipos de obesidad**

Según el IMC se divide en dos grupos:	Se subdivide según su porcentaje de grasa corporal total (%GCT):	Posteriormente se divide por el número de factores de riesgo de síndrome metabólico	Fenotipos de obesidad (De Lorenzo, 2016)
Con peso normal:  IMC <25 (incluyen mujeres con peso normal y con bajo peso)	Sin obesidad: mujeres con un %GCT <30	Metabólicamente sanas: mujeres que presenten 0-2 factores de riesgo	Peso normal magro (NWL)
	Con obesidad: mujeres con un %GCT >30	Metabólicamente sanas: mujeres que presenten 0-2 factores de riesgo	Peso normal con obesidad (NWO)
		Metabólicamente enfermas: mujeres que presenten $\geq 3$ factores de riesgo	Peso normal con obesidad metabólicamente obeso (MONW)
Con obesidad:  IMC $\geq 25$ (se incluyen mujeres con sobrepeso y obesidad)	-	Metabólicamente sanas (0-2 factores de riesgo)	Con obesidad metabólicamente sano (MHO)
		Metabólicamente enfermas ( $\geq 3$ factores de riesgo)	Con obesidad metabólicamente enfermo (MUO)

Fuente: De Lorenzo et al (2016).

En la tabla 8 se muestran los parámetros de los factores de riesgo utilizados para la categorización en metabólicamente sanas o enfermas (International Diabetes Federation, 2006).

**Tabla 8. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	<50
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	≥150
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	≥130
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	≥85
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	≥100
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>	≥80

Fuente: International Diabetes Federation (IDF).

De acuerdo con lo anterior:

- Las mujeres catalogadas como con peso normal, sin obesidad y metabólicamente sanas serán identificadas con el fenotipo NWL.
- Las mujeres catalogadas como con peso normal, con obesidad y metabólicamente sanas serán identificadas con el fenotipo NWO.
- Las mujeres catalogadas como con peso normal, con obesidad y metabólicamente enfermas serán identificadas con el fenotipo MONW.
- Las mujeres catalogadas con obesidad y metabólicamente sanas serán identificadas con el fenotipo MHO.
- Las mujeres catalogadas con obesidad y metabólicamente enfermas serán identificadas con el fenotipo MUO.

## **6.9 Determinaciones bioquímicas y genéticas**

Primero se obtuvo la sangre de las participantes, para posteriormente realizar el análisis bioquímico y la determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas; para la cual primero se realizó la extracción de ADN genómico, cuantificación de ácidos nucleicos y genotipificación.

### **6.9.1 Obtención de sangre periférica**

La toma de muestras se realizó por personal capacitado mediante punción venosa a las participantes en ayuno (>12 horas), extrayendo 4 mL de sangre en un tubo con anticoagulante EDTA (BD Vacutainer®) para el análisis genotípico; así mismo se colectó 5 mL de sangre en un tubo sin anticoagulante para la extracción del suero y realizar el análisis bioquímico. Ambos tubos con muestras de sangre fueron centrifugadas a 2500 rpm por 20 minutos para obtener suero y buffy coat (paquete leucocitario).

El resto de las muestras son procedentes de investigaciones previas del biobanco del Laboratorio de Genética y Biología Molecular (del CINSP).

### **6.9.2 Análisis Bioquímico**

El análisis bioquímico se realizó a partir del suero obtenido de las muestras de sangre periférica. Las muestras correspondientes al nuevo reclutamiento se analizaron por medio del espectrofotómetro Beckman-Coulter DxC 800 por personal capacitado del Laboratorio General del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Las determinaciones bioquímicas fueron llevadas a cabo utilizando reactivos específicos para obtener la concentración de glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL (BECKMAN COULTER SYNCHRON Systems, 2015) mediante métodos de punto final:

- Glucosa: se utilizó el reactivo GLUH. La hexoquinasa (HK) cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP a la glucosa para formar ADP y glucosa-6-fosfato. La glucosa-6-fosfato se oxida a 6-fosfogluconato junto con la reducción de NAD a NADH por la acción catalítica de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). El sistema monitorea el cambio en absorbancia a 340 nanómetros (BECKMAN COULTER SYNCHRON Systems, 2015-a).

- Triglicéridos: se utilizó el reactivo TG. Los triglicéridos en la muestra son hidrolizados por la lipasa liberando glicerol y ácidos grasos. Seguido de una secuencia de 3 pasos enzimáticos por medio de la glicerol quinasa (GK), glicerofosfato oxidasa (GPO) y peroxidasa (HPO) que provocan el acoplamiento oxidativo del ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencenosulfónico (DHBS) con 4-aminoantipirina y formar un tinte rojo de quinoneimina, el cual es proporcional a la concentración de TAG presentes en la muestra. El sistema monitorea el cambio de absorbancia a 520 nanómetros (BECKMAN COULTER SYNCHRON Systems, 2015-b).
- Colesterol total: Se utilizó el reactivo CHOL. La colesterol esterasa (CE) hidroliza ésteres de colesterol para liberar colesterol y ácidos grasos. El colesterol libre es oxidado a colesteno-3-ona y peróxido de hidrógeno por colesterol oxidasa (CO). La peroxidasa cataliza la reacción del peróxido de hidrógeno con 4-aminoantipirina (4-AAP) y fenol para producir un producto de quinoneimina coloreado. El sistema monitorea el cambio de absorbancia a 520 nanómetros (BECKMAN COULTER SYNCHRON Systems, 2015-c).
- Colesterol HDL: se utilizó el reactivo HDL y esta medición se lleva a cabo en dos fases distintas. En la fase uno, el colesterol libre en las lipoproteínas no HDL es solubilizado y consumido por la colesterol oxidasa, peroxidasa y DSBmT para generar un producto incoloro. En la fase dos, se solubiliza selectivamente HDL a través de un detergente. El colesterol HDL se libera para reaccionar con la colesterol esterasa y la colesterol oxidasa para producir un producto de color. El sistema monitorea el cambio en la absorbancia a 560 nanómetros (BECKMAN COULTER SYNCHRON Systems, 2015-d).

- Colesterol LDL: se utilizó el reactivo LDLD. Depende de un detergente que solubiliza solo las partículas de lipoproteína no LDL y libera colesterol para reaccionar con colesterol esterasa y colesterol oxidasa para producir una reacción que no forma color. Un segundo detergente solubiliza las partículas de LDL restantes, y un acoplador cromogénico permite la formación de color. El sistema monitorea el cambio en la absorbancia a 560 nanómetros (BECKMAN COULTER SYNCHRON Systems, 2015-e).

### **6.9.3 Extracción de ADN genómico**

Se extrajo el material genético (ADN) a partir de leucocitos (buffy coat) de sangre periférica por medio del Kit QiAmp DNA Blood Midi/Max de acuerdo con el protocolo previamente estandarizado del laboratorio; este método consiste en una serie de pasos de incubación, centrifugación y vórtex de la muestra con reactivos con la finalidad de la eliminación de glóbulos rojos, lisis de leucocitos para la obtención del material genético, precipitación del DNA y su posterior hidratación. Una vez terminado el proceso de extracción, las muestras se guardaron a -20°C hasta su uso.

### **6.9.4 Cuantificación de los ácidos nucleicos**

Se utilizó el equipo NanoDrop 2000 de Thermo Scientific® para cuantificar las concentraciones y observar la calidad de los ácidos nucleicos extraídos, siguiendo el protocolo establecido: para calibrar y limpiar las superficies se tomó 1 µL de agua en el lente, bajando el brazo asegurando que el agua entre en contacto con la superficie superior y se seleccionó la opción medir en el software. Una vez hecha la calibración, se limpió dicha alícuota de agua y depositando 1 µL de muestra de la muestra de ácidos nucleicos en la superficie óptica inferior, cerrando el brazo e iniciando la medición usando el software.

Cuando la medición se haya completado, se levantaba el brazo de la muestra y limpiaba la muestra de ambos pedestales (Thermo Fisher SCIENTIFIC, 2010). La calidad de las muestras se observó analizando las relaciones 260/280 y 260/230.

### **6.9.5 Genotipificación**

Para la obtención de las frecuencias alélicas y genotípicas de las muestras de ADN se utilizó la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) por el método de fluorescencia con el uso de sondas Taqman. Se empleó el equipo QuantStudio 7 Flex™ y el software versión 1.3 (Thermo Fisher SCIENTIFIC, s.f.-b) del Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Esta técnica consiste en procesos de amplificación y detección de manera simultánea donde se utilizan sondas Taqman®, las cuales detectan el cambio de base en cada uno de los alelos mediante los fluoróforos VIC® y FAM® en cada una de las muestras de ADN. Este método tiene la habilidad de monitorear el progreso de la PCR al tiempo en que está ocurriendo: en tiempo real, por lo tanto, los datos se obtienen a lo largo del proceso de PCR. Las reacciones se caracterizan por el punto en el tiempo durante el ciclo cuando se detecta por primera vez la amplificación del DNA blanco (Thermo Fisher SCIENTIFIC, s.f.-a).

La genotipificación con sondas TaqMan® consisten en un par de primers para PCR y dos sondas para discriminación alélica. El ADN genómico se introduce en una mezcla de reacción que consiste en TaqMan® Genotyping Master Mix, primers sentido y antisentido y dos sondas TaqMan® MGB. Cada sonda está diseñada para hibridar con una región específica de la secuencia de ADN para ser amplificada. A medida que la Taq polimerasa sintetiza la cadena en sentido 3'-5', la actividad exonucleasa 5'-3' de esta misma enzima degrada la sonda TaqMan® ya hibridada al ADN. La degradación de la sonda separa el

fluoróforo, permitiendo el aumento de la fluorescencia. La fluorescencia detectada es directamente proporcional a la cantidad de fluoróforo liberado y, por lo tanto, indica qué alelos están en la muestra (Thermo Fisher SCIENTIFIC, s.f.-a).

Previo a la genotipificación, las muestras se llevaron a una concentración de 5 ng/  $\mu$ L por medio de dilución con agua miliQ.

Cada placa de genotipificación incluye 500  $\mu$ L de "Master Mix", compuesto por 12.5  $\mu$ L de sonda TaqMan (tabla 9) y 487.5  $\mu$ L de Mix de ensayo de genotipificación (Genotyping Assay Mix); el cual se distribuye en los 96 pocillos (tabla 10). Así, para el procesamiento de las muestras en el termociclador se siguieron los siguientes pasos: depositar 5  $\mu$ L de Master Mix y 5  $\mu$ L de producto genómico en cada uno de los pocillos, dejando 6 controles positivos y 6 controles negativos (NTC: negative template control) a lo largo de toda la placa para evaluar la calidad de la genotipificación.

Una vez llena la placa se procede a sellarla con una cubierta especial adhesiva para evitar contaminación. Seguido de esto se agita con vortex. Por último, se centrifuga, antes de ingresar al termociclador. Para correr el experimento se prepara la plantilla en el software Quantstudio versión 1.3. (Thermo Fisher SCIENTIFIC, s.f.-b) con sistema operativo Windows, donde se configuran las condiciones de temperatura, ciclos y SNPs. Las condiciones del termociclador fueron 60° C por 30 seg como etapa previa, inicio de desnaturalización a 95°C por 10 minutos, 50 ciclos de 95°C por 15 segundos y 60°C por minuto y elongación final de 60°C (tabla 11). Los materiales y equipos utilizados se enlistan en la tabla 12.



**Tabla 9. Sondas TaqMan® para la genotipificación de los polimorfismos rs7108378-SOX6 y rs 9282541-ABCA1**

SNP	Gen	Alelos	Localización	Secuencia [VIC/FAM]
<b>C__1962413_10</b>				
rs7108738	SOX6	G/T	Chr 11: 15688538	CCAGCATTGACCAGCTTCTCT TTGC[G/T]GCCAACCATATTC CCCTTTCAGTTT
<b>C__2295608_10</b>				
rs9282541	ABCA1	G/A	Chr 9: 104858554	GGCTTCAGGATGTCCATGTT GGAAC[A/G]AAGTACTCGCTC TGCTGCAGCCAGT

Fuente: Genotyping Analysis with TaqMan® Assays (Thermo Fisher SCIENTIFIC, s.f.-b)

**Tabla 10. Componentes de la reacción de PCR-TR**

Reactivos	Concentración stock	1 reacción (µL)	96 reacciones (µL)
Genotyping Master Mix	2X	5	487.5
Sonda	40X	0.125	12.5
ADN	5 ng/µL	5	-
Volumen final		10.125	500

Ng= nanogramos, µL= microlitros

**Tabla 11. Condiciones del termociclador de la PCR-TR**

Etapa	Número de ciclos	Tiempo	Temperatura (°C)
1	1	30 segundos	60
2	1	10 minutos	95
3	50	15 segundos 1 minutos	95 60
4	1	30 segundos	60

°C= grados centígrados

**Tabla 12. Material, reactivos y equipo requerido para la genotipificación**

<b>Material y reactivos</b>	<b>Equipo</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Puntillas para micropipeta (0 – 10 <math>\mu</math>L)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Micropipeta (0 – 10 <math>\mu</math>L)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Puntillas para micropipeta (10–100 <math>\mu</math>L)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Micropipeta (10 – 100 <math>\mu</math>L)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tubos eppendorf de 1.5 mL</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pipeta multicanal (0 – 10 <math>\mu</math>L)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tubos eppendorf de 600 <math>\mu</math>L</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vórtex</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tubos de tira eppendorf</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Microcentrífuga</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Placas de 96 pocillos (Applied Biosystem®)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Espectrofotómetro NanoDrop 2000 UV-Vis Thermom Fisher Scientific</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cubierta adhesiva para placas TaqMan</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Agua libre de DNasa</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Termociclador QuantStudio</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pañuelos de baja pelusa (Kimwipes®)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• PC con software QuantStudio™ v1.1</li></ul>

$\mu$ L= microlitros, mL= mililitros

## **6.10 Asociación de los polimorfismos con los fenotipos de obesidad**

Al finalizar la fase experimental, se realizó la evaluación de la asociación de los polimorfismos con los fenotipos de obesidad en la población de la siguiente manera.

### **6.10.1 Frecuencias alélicas y genotípicas**

Después de la caracterización genotípica de las participantes, se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos en la población completa estudiada y por los diferentes fenotipos de obesidad. Los datos fueron sometidos a la prueba estadística del Equilibrio de Hardy-Weinberg para comparar la población estudiada contra una población hipotética y así observar si se cumple con el principio de Hardy-Weinberg, el cual establece que bajo ciertas condiciones se mantiene el equilibrio de las frecuencias de

generación entre generación, así como a la prueba estadística Chi cuadrada y test de Fisher para conocer diferencias entre la distribución alélica y genotípica en los fenotipos. En los resultados se encontró un alelo de mayor frecuencia, denominado ancestral, mientras que el de menor frecuencia es el MAF (Minor Allele Frequency).

### **6.10.2 Asociación de las variables**

Una vez recopilados los datos se procedió al análisis estadístico, el cual se describe con mayor detalle a continuación:

Se clasificó a las pacientes en los fenotipos de obesidad basados en las variables cualitativas de IMC, porcentaje de grasa y riesgo a síndrome metabólico. Se evaluó el supuesto de normalidad por medio de la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó estadística descriptiva para obtener la mediana y percentiles 25 y 75 de las variables cuantitativas dependientes y porcentos para las variables categóricas. Se utilizaron las pruebas U de Mann Whitney y Kruskal Wallis para medir diferencias entre medianas de las variables cuantitativas entre 2 y 3 grupos respectivamente; Chi cuadrada y test exacto de Fisher para determinar diferencia entre proporciones al comparar las frecuencias genotípicas y alélicas presentes en los distintos fenotipos de obesidad y nuevamente Chi cuadrada para el análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg de ambas variantes genéticas en la población total. Se realizó regresión lineal para la evaluación de la asociación entre los polimorfismos (individualmente) con las variables relacionadas a la obesidad empleando los 3 modelos de herencia genética (aditivo, dominante y recesivo) en la población total y el modelo de herencia genética dominante para el análisis por fenotipos; así como regresión logística multinomial para determinar la asociación de riesgo de las variantes genéticas con los fenotipos de obesidad y riesgo a alteraciones metabólicas. Para disminuir sesgos, todos los análisis se ajustaron por edad y actividad física. Se consideraron como significativos los

valores de p menores de 0.05 ( $p < 0.05$ ). El análisis estadístico se realizó por medio del Software SPSS 22.

*Aditivo = AA vs Aa vs aa*

*Dominante = AA vs Aa + aa*

*Recesivo = AA + Aa vs aa*

AA = homocigoto ancestral

Aa = heterocigoto

aa = homocigoto recesivo

## 7. RESULTADOS

Para el análisis estadístico primeramente se evaluó el supuesto de normalidad a través de la prueba Kolmogórov-Smirnov a todas las variables, resultando en que algunas de estas no cumplían con este supuesto, por lo que se optó por realizar pruebas no paramétricas.

Partiendo de la base de datos de un estudio previo más el reclutamiento de mujeres llevado a cabo en los meses de octubre, noviembre y diciembre del 2020, se obtuvo una cantidad de 325 participantes, de las cuales solamente se incluyeron mujeres mexicanas del rango de edad entre 18-50 años, tomando en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y eliminación establecidos, como la edad, no deportistas de alto rendimiento y sin diagnóstico de menopausia y enfermedades crónicas que puedan conllevar a alteraciones metabólicas como diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares; 10 participantes se excluyeron por carencia de muestra de ADN, 12 por ser menopáusicas, 8 por tener IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> y 17 por falta de datos bioquímicos, antropométricos o de composición corporal que no permitieran su clasificación en los diferentes fenotipos, resultando en una muestra de 278 mujeres.

### 7.1 Características generales de la población.

Las características generales de la población de estudio (N=278) se describen en la tabla 13, donde se incluyen los datos de antropometría, composición corporal y bioquímicos de los individuos incluidos. Del total de participantes del estudio, se obtuvo una mediana de edad de 25 años, IMC de 24.04 kg/m<sup>2</sup>, clasificándose como normal, circunferencia de cintura de 81.45 cm, siendo este resultado ligeramente elevado de lo recomendado, grasa corporal total de 39.5%, indicando un valor por encima de las recomendaciones y colesterol HDL de 49 mg/dL, ligeramente por debajo de lo recomendado. La mediana para presión sanguínea fue 103/69 mmHg, glucosa de 82.36 mg/dL y colesterol total de 154 mg/dL, siendo valores normales.

**Tabla 13. Características generales de la población de estudio.**

<b>Variable</b>	<b>Mediana</b>	<b>Percentiles (25-75)</b>
<b>Edad (años)</b>	25.0	(21.0 – 39.4)
<b>Talla (metros)</b>	1.59	(1.55 – 1.63)
<b>Peso (kg)</b>	61.22	(53.35 – 71.05)
<b>Índice de Masa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.04	(20.96 – 28.15)
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>	81.45	(73.55 – 91.00)
<b>Índice Cintura Cadera</b>	0.82	(0.77 – 0.87)
<b>Índice Cintura Talla</b>	0.51	(0.46 – 0.57)
<b>Pliegue Tricipital (mm)</b>	23.07	(17.87 – 27.60)
<b>Pliegue Suprailíaco (mm)</b>	23.60	(17.00 – 28.93)
<b>Pliegue Abdominal (mm)</b>	25.40	(20.14 – 29.97)
<b>Presión Sistólica (mmHg)</b>	103.0	(98.0 – 114.0)
<b>Presión Diastólica (mmHg)</b>	69.0	(62.0 – 75.0)
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	82.36	(72.62 – 92.54)
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	81.94	(63.64 – 109.35)
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	49.00	(39.48 – 58.00)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	154.00	(127.70 – 181.56)
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	84.98	(62.23 – 110.40)
<b>Tejido Graso Total (%)</b>	39.50	(32.40 – 44.80)
<b>Grasa en Tronco (%)</b>	40.20	(32.20 – 47.50)
<b>Grasa Ginoide (%)</b>	46.70	(42.10 – 50.60)
<b>Grasa Androide (%)</b>	44.80	(36.10 – 52.20)
<b>Masa grasa (kg)</b>	22.32	(16.68 – 30.41)
<b>Masa magra (kg)</b>	35.69	(32.97 – 39.19)
<b>Masa libre de grasa (kg)</b>	38.09	(35.13 – 41.67)
<b>Índice de masa grasa (kg/m<sup>2</sup>)</b>	8.89	(6.50 – 11.87)
<b>Índice de masa libre de grasa (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15.06	(14.02 – 16.21)
<b>Cociente Androide/Ginoide</b>	0.95	(0.82 – 1.03)

N = 278. Mediana y percentiles 25-75 de las variables de estudio en la población total.

En la tabla 14 se muestra la frecuencia de alteraciones metabólicas encontradas en la muestra. El 59% de las mujeres presentó IMC normal ( $<25 \text{ kg/m}^2$ ) y 41% sobrepeso u obesidad ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), 54.3% tuvo obesidad abdominal ( $\geq 80 \text{ cm}$ ) y el 83.3% tuvo PGC elevado ( $>30\%$ ). La alteración metabólica más frecuente fueron los niveles de colesterol HDL disminuidos ( $< 50 \text{ mg/dL}$ ) (51.6%) ya que solamente el 48.4% presenta niveles normales de HDL ( $\geq 50 \text{ mg/dL}$ ). En cuanto al resto de las alteraciones metabólicas, el 9.2% presentó presión sanguínea elevada ( $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ), el 13.7% con hiperglucemia ( $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ) y 12.1% con hipertrigliceridemia ( $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ). El 16.9% de la población se clasificó con síndrome metabólico y el 73.38% presentó al menos un componente de este.

**Tabla 14. Frecuencia de sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas presentes en la población total.**

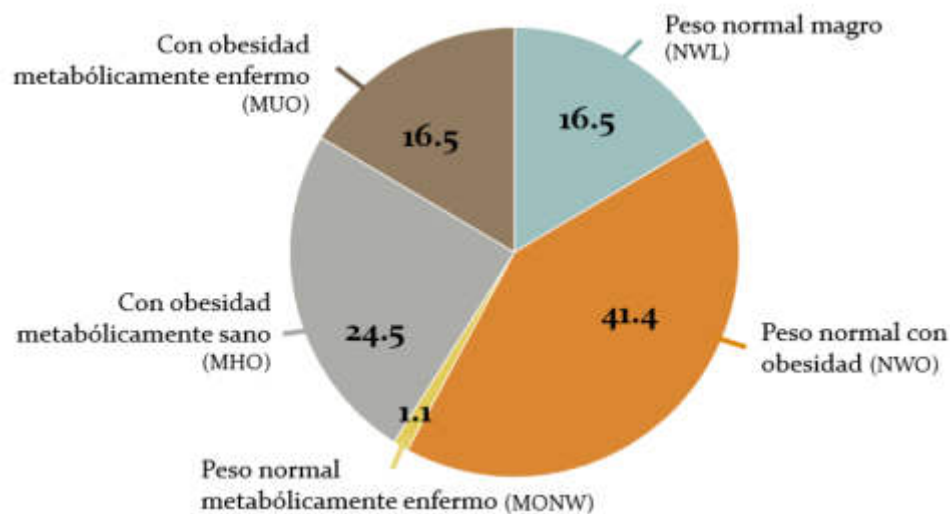
Variable		%
<b>Índice de masa corporal</b>	Normal ( $<25 \text{ kg/m}^2$ )	59.0
	Sobrepeso ( $25-29.99 \text{ kg/m}^2$ )	23.4
	Obesidad ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	17.6
<b>Porcentaje de grasa corporal</b>	Normal ( $\leq 30 \%$ )	16.2
	Elevado ( $>30 \%$ )	83.8
<b>Circunferencia de cintura</b>	Normal ( $<80 \text{ cm}$ )	45.7
	Con riesgo / obesidad abdominal ( $\geq 80 \text{ cm}$ )	54.3
<b>Presión Arterial</b>	Normal ( $<130/85 \text{ mmHg}$ )	90.8
	Con riesgo/hipertensión ( $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ )	9.2
<b>Glucosa</b>	Normal ( $<100 \text{ mg/dL}$ )	86.3
	Con riesgo/hiperglucemia ( $\geq 100 \text{ mg/dL}$ )	13.7
<b>Triglicéridos</b>	Normal ( $<150 \text{ mg/dL}$ )	87.9
	Con riesgo/hipertrigliceridemia ( $\geq 150 \text{ mg/dL}$ )	12.1
<b>Colesterol HDL</b>	Normal ( $\geq 50 \text{ mg/dL}$ )	48.4
	Con riesgo/HDL disminuido ( $<50 \text{ mg/dL}$ )	51.6
<b>Síndrome Metabólico</b>	Sano ( $<3$ alteraciones metabólicas)	83.1
	Enfermo/con SM ( $\geq 3$ alteraciones m.)	16.9
<b>Ausencia/presencia de riesgo metabólico</b>	$< 1$ alteración metabólica	26.6
	$\geq 1$ alteración metabólica	73.4
<b>IMG</b>	Normal ( $\leq 9.0 \text{ kg/m}^2$ )	50.8
	Exceso ( $>9.0 \text{ kg/m}^2$ )	49.2

Los datos se muestran como porcentajes (%). SM=síndrome metabólico. IMG= índice de masa grasa

### 7.1.1 Fenotipos presentes en la población.

Para cumplir el objetivo específico número uno, se clasificó a la población de mujeres en los fenotipos descritos en la sección de metodología de acuerdo con las características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal: peso normal magro o metabólicamente sano (NWL), peso normal con obesidad (NWO), peso normal metabólicamente enfermo (MONW), con obesidad metabólicamente sano (MHO) y con obesidad metabólicamente enfermo (MUO).

Del total de la población, el 16.5% presentó el fenotipo NWL, 41.4% el fenotipo NWO, 1.1% como MONW, 24.5% como MHO y 16.5% como MUO (figura 9).



**Figura 9. Frecuencia de los fenotipos encontrados en la población total.**

N= 278. Los datos se muestran en porcentajes. NWL= normal weight lean, NWO= normal weight obese, MONW= metabolically obese normal weight, MHO= metabolically healthy obese, MUO= metabolically unhealthy obese.



### **7.1.2 Características generales de la población dividida en los fenotipos de obesidad.**

Debido al pequeño número de participantes clasificadas como MONW se decidió unir este fenotipo con el NWO, siendo ambos con IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> y porcentaje de grasa total >30%, para los correspondientes análisis estadísticos.

En la tabla 15 se muestran los valores de mediana y percentiles para las características antropométricas, de composición corporal y bioquímicas de la población dividida por los 4 fenotipos; así como el valor p resultante de las pruebas de comparación entre grupos.

- Los 4 fenotipos

Las únicas variables que no muestran diferencias estadísticamente significativas para todos los fenotipos son únicamente talla, colesterol total y colesterol LDL. Por lo que se puede asumir que existe una diferencia entre las características definidas entre todos los fenotipos.

- Fenotipos con “peso normal”

Al comparar los fenotipos con peso normal (NWL vs NWO+MONW) se observó que las variables con diferencia estadísticamente significativa corresponden a peso, IMC, circunferencia de cintura, ICC, ICT, pliegue tricípital, suprailíaco y abdominal, presión arterial (sistólica y diastólica), porcentaje de grasa (total, androide, ginoide, tronco) y masa grasa, siendo mayores los valores del grupo NWO+MONW que del grupo NWL, así como menor masa magra y masa libre de grasa. Los resultados de las variables bioquímicas no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

- Fenotipos con “sobrepeso y obesidad”

En la comparación entre los fenotipos con sobrepeso y obesidad se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre edad, peso, IMC,

circunferencia de cintura, ICC, ICT, presión arterial (sistólica y diastólica), glucosa, triglicéridos, porcentaje de grasa (total, androide y en tronco) y masa grasa, siendo mayores los resultados del fenotipo MUO en comparación al fenotipo MHO. También se encontró que el nivel de colesterol HDL en el fenotipo MUO fue menor que el MHO.

Aquellas variables que no mostraron diferencias significativas fueron pliegue tricípital, suprailíaco y abdominal, colesterol total y LDL, grasa ginoide, masa magra y masa libre de grasa.

**Tabla 15. Características generales de la población dividida por los 4 fenotipos.**

	NWL (n=46)	NWO+MONW (n=118)	p*	MHO N=68	MUO N=46	p**	p***
Edad (años)	22.0 (19.0 – 25)	23.0 (20.0 – 28.0)	0.061	33.5 (23.0 – 41.5)	41.8 (34.0 – 45.0)	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>
Talla (metros)	1.61 (1.58 – 1.64)	1.59 (1.56 – 1.63)	<b>0.045</b>	1.59 (1.55 – 1.61)	1.57 (1.55 – 1.62)	0.808	0.052
Peso (kg)	51.04 (46.80 – 54.10)	56.05 (52.48 – 60.98)	<b>&lt;0.001</b>	71.30 (64.58 – 78.79)	75.18 (69.85 – 82.68)	<b>0.023</b>	<b>&lt;0.001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19.36 (18.39 – 20.40)	22.48 (20.89 – 23.74)	<b>&lt;0.001</b>	28.74 (26.42 – 30.81)	30.33 (27.44 – 33.46)	<b>0.012</b>	<b>&lt;0.001</b>
Circ. de cintura (cm)	70.08 (66.05 – 72.40)	78.03 (73.30 – 82.45)	<b>&lt;0.001</b>	89.50 (85.45 – 97.55)	96.43 (90.00 – 103.00)	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>
ICC	0.77 (0.74 – 0.81)	0.82 (0.77 – 0.85)	<b>0.001</b>	0.85 (0.80 – 0.90)	0.87 (0.83 – 0.93)	<b>0.024</b>	<b>&lt;0.001</b>
Índice Cintura Talla	0.44 (0.41 – 0.46)	0.49 (0.46 – 0.52)	<b>&lt;0.001</b>	0.57 (0.54 – 0.61)	0.61 (0.56 – 0.65)	<b>0.008</b>	<b>&lt;0.001</b>
Pliegue Tricipital (mm)	15.20 (13.80 – 16.80)	21.73 (18.60 – 25.47)	<b>&lt;0.001</b>	28.33 (24.13 – 31.07)	28.17 (24.70 – 31.27)	0.705	<b>&lt;0.001</b>
Pliegue Suprailíaco (mm)	13.87 (9.67 – 17.00)	22.80 (17.53 – 27.33)	<b>&lt;0.001</b>	28.13 (24.33 – 32.40)	29.87 (24.17 – 34.67)	0.490	<b>&lt;0.001</b>
Pliegue Abdominal (mm)	17.93 (14.60 – 20.67)	24.13 (20.27 – 28.20)	<b>&lt;0.001</b>	30.07 (25.80 – 34.07)	29.84 (26.04 – 31.94)	0.536	<b>&lt;0.001</b>
P. Sistólica (mmHg)	96.0 (94.0 – 102.0)	102.0 (97.0 – 109.9)	<b>0.006</b>	107.5 (101.0 – 116.0)	116.0 (107.0 – 130.0)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
P. Diastólica (mmHg)	64.0 (59.0 – 69.0)	68.0 (62.0 – 74.0)	<b>0.006</b>	69.5 (63.0 – 75.0)	76.0 (63.0 – 87.0)	<b>0.004</b>	<b>&lt;0.001</b>
Glucosa (mg/dL)	78.66 (69.00 – 85.34)	78.98 (71.00 – 89.08)	0.348	81.27 (73.18 – 92.04)	97.43 (82.31 – 106.45)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Triglicéridos (mg/dL)	69.00 (54.63 – 82.24)	72.10 (61.16 – 91.32)	0.091	89.00 (68.06 – 118.67)	155.08 (104.56 – 199.07)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Colesterol HDL (mg/dL)	55.00 (46.68 – 62.34)	53.13 (42.88 – 60.00)	0.117	47.66 (38.78 – 55.00)	37.00 (30.54 – 42.90)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Colesterol total (mg/dL)	145.19 (126.4 – 175.32)	153.88 (124.62 – 180.14)	0.437	153.22 (129.62 – 191.00)	168.95 (143.62 – 183.62)	0.168	0.252
Colesterol LDL (mg/dL)	78.24 (58.80 – 101.95)	86.74 (60.99 – 107.87)	0.331	83.70 (70.76 – 116.62)	98.52 (78.69 – 128.16)	0.124	0.180
Tejido Graso Total (%)	28.05 (25.50 – 28.70)	37.80 (33.80 – 40.10)	<b>&lt;0.001</b>	44.80 (42.00 – 48.50)	47.20 (43.90 – 50.50)	<b>0.040</b>	<b>&lt;0.001</b>
Grasa en Tronco (%)	26.10 (23.10 – 28.60)	37.20 (33.00 – 41.90)	<b>&lt;0.001</b>	47.70 (43.10 – 52.00)	50.40 (47.00 – 53.40)	<b>0.010</b>	<b>&lt;0.001</b>
Grasa Ginoide (%)	37.25 (35.30 – 40.20)	45.50 (43.10 – 49.20)	<b>&lt;0.001</b>	50.60 (46.50 – 53.60)	51.70 (48.50 – 55.70)	0.239	<b>&lt;0.001</b>
Grasa Androide (%)	27.50 (22.90 – 33.60)	40.70 (36.70 – 47.60)	<b>&lt;0.001</b>	51.70 (46.30 – 55.10)	54.90 (51.40 – 57.00)	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>
Masa grasa (kg)	13.22 (12.45 – 14.55)	20.40 (17.47 – 22.43)	<b>&lt;0.001</b>	30.76 (26.34 – 37.34)	35.69 (29.95 – 41.07)	<b>0.012</b>	<b>&lt;0.001</b>
Masa magra (kg)	35.20 (32.60 – 37.58)	33.25 (31.42 – 36.03)	<b>0.019</b>	38.33 (35.53 – 41.00)	38.97 (36.27 – 42.79)	0.216	<b>&lt;0.001</b>
Masa libre de grasa (kg)	37.48 (34.52 – 39.84)	35.50 (33.59 – 38.38)	<b>0.039</b>	40.74 (37.84 – 43.94)	41.70 (39.07 – 44.78)	0.191	<b>&lt;0.001</b>
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	5.06 (4.64 – 5.52)	7.89 (6.92 – 8.98)	<b>&lt;0.001</b>	12.45 (11.02 – 14.57)	14.37 (11.60 – 15.84)	<b>0.008</b>	<b>&lt;0.001</b>
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	14.38 (13.68 – 14.90)	14.29 (13.61 – 15.07)	0.769	16.36 (15.38 – 16.95)	16.36 (15.76 – 18.52)	0.135	<b>&lt;0.001</b>
C. Androide/Ginoide	0.73 (0.62 – 0.87)	0.91 (0.82 – 0.99)	<b>&lt;0.001</b>	1.02 (0.94 – 1.07)	1.04 (1.00 – 1.09)	<b>0.032</b>	<b>&lt;0.001</b>

Los datos se muestran como medianas y percentiles. N= 278. NWL= peso normal sano, NWO= peso normal con obesidad, MONW= peso normal metabólicamente enfermo, MHO= con obesidad metabólicamente sano, MUO= con obesidad metabólicamente enfermo. El valor p corresponde a la significancia de la prueba Mann Whitney. Las diferencias significativas (p < 0.05) se muestran en negrita. El valor p\* corresponde a la significancia resultado de la prueba U de Mann Whitney entre fenotipos con peso normal, .p\*\* corresponde a la significancia resultado de la prueba U de Mann Whitney entre fenotipos con obesidad y p\*\*\* corresponde a la significancia obtenida de la prueba Kruskal-Wallis entre todos los fenotipos. Los valores p que indican diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05) para cada prueba se muestran en negrita. IMC= índice de masa corporal, ICC= índice cintura cadera, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa.

## 7.2 Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738-SOX6 y rs9282541-ABCA1.

Se obtuvieron las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* para la población total, cumpliendo con el objetivo específico número 2 (tabla 16). Esta determinación se llevó a cabo por discriminación alélica con el equipo QuantStudio™ y software v.1.3 (Thermo Fisher SCIENTIFIC, s.f.-b) como se muestra en las figura 10 y 11.

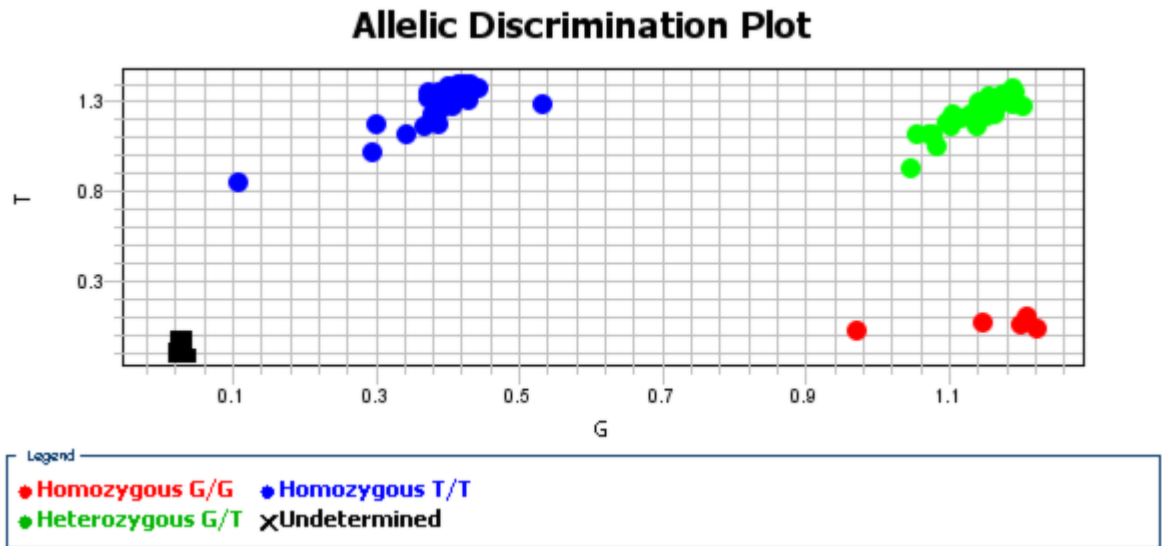
Ambos SNPs se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg al tener una  $p=0.709$  y  $0.614$  respectivamente, confirmando que la distribución de los genotipos se encuentra en equilibrio en la población.

El alelo de mayor frecuencia para el rs7108738 fue T (78.4%) y el de menor frecuencia (Minor Allele Frequency, MAF) fue G (21.6%), y para el rs9282541 el alelo de mayor frecuencia fue G (92.8%) y el MAF fue A (7.2%). El genotipo más frecuente para el rs7108738 fue el homocigoto TT (61.9%) y para el rs9282541 fue el homocigoto GG (86.3%).

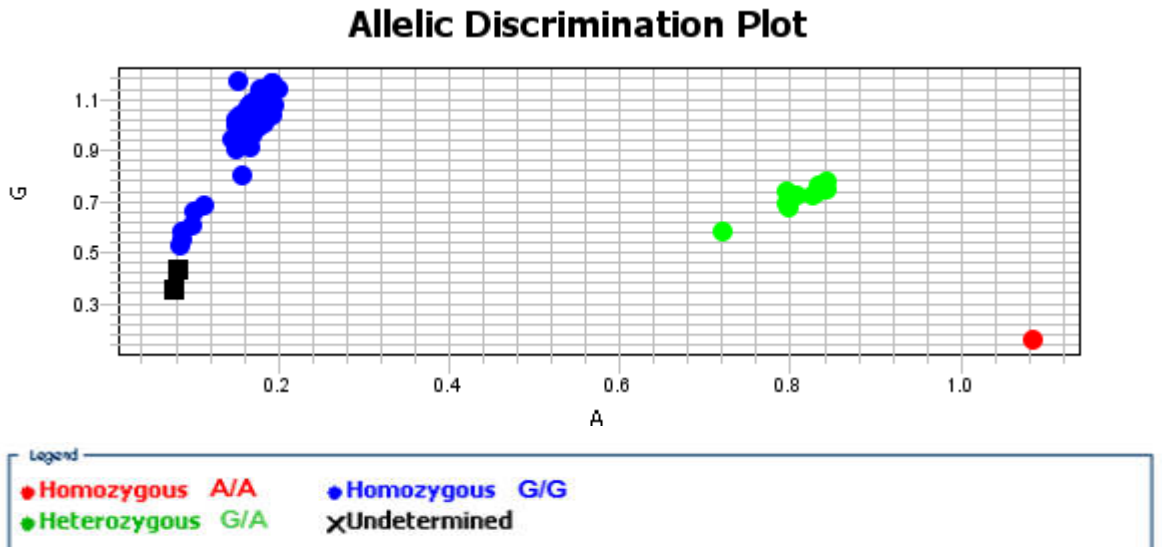
**Tabla 16. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738-SOX6 y rs9282541-ABCA1 en la población.**

	Genotipo	N	%	p HWE
<b>rs7108738-SOX6</b>	TT	172	61.9	0.709
	TG	92	33.1	
	GG	14	5.0	
	T	436	78.4	
	G	120	21.6	
<b>rs9282541-ABCA1</b>	GG	240	86.3	0.614
	GA	36	12.9	
	AA	2	0.7	
	G	516	92.8	
	A	40	7.2	

N= 278. Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo y de cada alelo en la población total. El valor de p corresponde al resultado de la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg. HWE= Hardy-Weinberg Equilibrium



**Figura 10. Gráficas de discriminación alélica del polimorfismo rs7108738-SOX6.** Gráficas de discriminación alélica utilizando el Software v1.3. Los puntos rojos y azules hacen referencia a los genotipos homocigotos, mientras que los verdes corresponden a los genotipos heterocigotos. Los controles negativos (NTC) ( ) corresponden a los pocillos donde se agregó agua.



**Figura 11. Gráficas de discriminación alélica del polimorfismo rs9282541-ABCA1.** Gráficas de discriminación alélica utilizando el Software v1.3. Los puntos rojos y azules hacen referencia a los genotipos homocigotos, mientras que los verdes corresponden a los genotipos heterocigotos. Los controles negativos (NTC) ( ) corresponden a los pocillos donde se agregó agua.

La tabla 17 muestra las frecuencias genotípicas de los polimorfismos en cada uno de los fenotipos obtenidos, así como los valores p resultado de las pruebas Chi<sup>2</sup> y de la prueba exacta de Fisher para determinar si existe diferencia entre las frecuencias genotípicas por los fenotipos.

La única diferencia estadísticamente significativa se encontró entre las frecuencias genotípicas y alélicas del rs7108738 entre los fenotipos “con peso normal” (p= 0.042 y p= 0.012), donde el fenotipo NWO+MONW fue aquel con mayor frecuencia del genotipo ancestral TT (66.1%), mientras que en el fenotipo NWL se encontró con mayor proporción del genotipo TG (41.3%) y GG (10.9%). Para los fenotipos con sobrepeso y obesidad se encontró que las proporciones de los 3 genotipos fueron muy similares, por lo que no hubo valor estadísticamente significativo (p = 1.00).

De igual manera, no se encontraron valores estadísticamente significativos para el rs9282541, es decir, la proporción de los genotipos y alelos en los grupos “con peso normal” (p= 1.00) y con obesidad (p= 0.415) fueron de igual manera muy similares. Solamente se encontraron 2 personas con el genotipo AA, una mujer con clasificación en el fenotipo NWO+MONW y la segunda mujer en MHO, mientras que en NWL y MUO fue ausente dicho genotipo.

**Tabla 17. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738-SOX6 en los fenotipos de estudio.**

	Genotipo	NWL N= 46	NWO+MONW N=118	<sup>1</sup> p	MHO N=68	MUO N=46	<sup>2</sup> p	<sup>3</sup> p
<b>rs7108738</b> <b>SOX6</b>	TT	22 (47.8)	78 (66.1)		43 (63.2)	29 (63.0)		
	TG	19 (41.3)	36 (30.5)	<b>0.046**</b>	22 (32.4)	15 (32.6)	1.00**	0.355**
	GG	5 (10.9)	4 (3.4)		3 (4.4)	2 (4.3)		
	T	63 (68.5)	192 (81.4)		108 (79.4)	73 (79.3)		
	G	29 (31.5)	44 (18.6)	<b>0.012*</b>	28 (20.6)	19 (20.7)	0.991*	0.082*

N= 278. Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo presentes en los fenotipos de estudio. <sup>1</sup>p= valor de p del análisis entre los fenotipos “con peso normal”, <sup>2</sup>p= valor p del análisis entre los fenotipos “con obesidad” y <sup>3</sup>p= valor de p del análisis entre todos los fenotipos. NWL= peso normal magro, NWO= peso normal obeso, MONW= peso normal metabólicamente enfermo. MHO= con obesidad metabólicamente sano, MUO= con obesidad metabólicamente enfermo. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

\*= resultado de la prueba Chi<sup>2</sup>

\*\*= resultado de la prueba exacta de Fisher.

### 7.3 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con los fenotipos de obesidad

De acuerdo con el objetivo específico 3 se realizaron diferentes análisis de asociación, el primero de estos fue el análisis de regresión logística multinomial ajustando por edad y actividad física para conocer si existe alguna asociación de los polimorfismos estudiados con los 4 fenotipos de interés. El análisis se llevó a cabo tomando siempre en cuenta el grupo NWL y el genotipo homocigoto ancestral (TT para rs7108738 y GG para rs9282541) como referencia. Para ambos SNPs se realizó este análisis utilizando el modelo de herencia dominante.

Se encontró asociación entre los genotipos GG+GT del rs7108738 con el fenotipo NWO+MONW (OR= 0.457, CI: 0.224/0.933, p=0.032) (tabla 18). Mientras que no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el análisis con el rs9282541, por lo que no se encontró asociación de riesgo de este SNP fenotipos de obesidad (ver tabla 3 del apéndice de tablas).

**Tabla 18. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con los fenotipos de obesidad bajo el modelo dominante.**

FENOTIPOS DE OBESIDAD	Genotipo N (%)		OR (95% CI)	Valor p
	TT	TG + GG		
NWL	22 (47.83)	24 (52.17)	Referencia	-
NWO + MONW	78 (66.10)	40 (33.90)	<b>0.457 (0.224/0.933)</b>	<b>0.032</b>
MHO	43 (63.24)	25 (36.76)	0.559 (0.247/1.265)	0.163
MUO	29 (63.04)	17 (36.96)	0.554 (0.213/1.440)	0.226

Grupo de referencia son aquellos con NWL y genotipo TT. Los datos se muestran como frecuencias (N) y porcentajes (%). Análisis bajo el modelo de herencia dominante (TT, TG+GG). Se muestran los valores de odds ratio (OR), intervalos de confianza (95% CI) y valor p de cada fenotipo utilizando regresión logística multinomial ajustado por edad y actividad física. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

#### 7.4 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas

De forma similar, se realizó un análisis de regresión logística binaria ajustando por edad y actividad física para conocer si existe la asociación de riesgo de tener sobrepeso/obesidad, porcentaje de grasa elevado o alteraciones metabólicas: obesidad abdominal (circunferencia de cintura elevada), hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hipoalfalipoproteinemia (colesterol HDL bajo) utilizando el modelo de herencia dominante, teniendo el genotipo homocigoto ancestral como referencia (TT para rs7108738 y GG para el rs9282541). Los resultados se muestran como odds ratio (OR), intervalo de confianza y valor p.

Se encontró asociación entre GT+GG del rs7108738 con el riesgo de porcentaje de grasa elevado (> 30%) (OR= 0.479, CI: 0.249/0.918, p= 0.027) y obesidad abdominal ( $\geq$  80 cm) (OR= 0.548, CI: 0.315/0.954, p= 0.034) (tabla 19) pero no con sobrepeso y obesidad por IMC. Curiosamente se obtuvo también una asociación de riesgo con hiperglucemia (OR= 2.359, CI: 1.128/4.933, p= 0.023). Para el rs9282541 no se encontró ninguna asociación de riesgo o protección para el riesgo de sobrepeso u obesidad, porcentaje de grasa elevado o alguna alteración metabólica (ver tabla 5 del apéndice de tablas).

**Tabla 19. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y obesidad abdominal.**

Riesgo de alteraciones metabólicas	Genotipo N (%)		OR (95% CI)	Valor p
	TT	TG + GG		
<b>% Grasa Corporal Total</b>				
<b>Normal (&lt; 30%)</b>	27 (49.09)	28 (50.91)	1	
<b>Alto (<math>\geq</math> 30%)</b>	136 (66.66)	68 (33.33)	0.479 (0.249/0.918)	<b>0.027</b>
<b>Obesidad abdominal</b>				
<b>No (cintura &lt; 80 cm)</b>	69 (54.33)	58 (45.67)	1	
<b>Si (cintura <math>\geq</math> 80 cm)</b>	103 (68.21)	48 (31.79)	0.548 (0.315/0.954)	<b>0.034</b>

Grupo de referencia son aquellos sanos (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, grasa corporal total <30%, circunferencia de cintura <80 cm) y genotipo TT. Los datos se muestran como frecuencias (N) y porcentajes (%). Análisis bajo el modelo de herencia dominante (TT, TG+GG). Se muestran los valores de odds ratio (OR), intervalos de confianza (95% CI) y valor p de cada fenotipo utilizando regresión logística binaria ajustado por edad y actividad física. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.



## 7.5 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con las variables de estudio en la población total

El siguiente análisis fue regresión lineal (ajustando por edad y actividad física) para conocer si existe una relación entre los SNPs con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población total empleando los modelos de herencia aditivo, dominante y recesivo para el rs7108738 y los modelos aditivos y dominante para el rs9282541.

Los resultados se muestran en medianas y percentiles 25 y 75 correspondientes a cada una de las variables de interés divididas por los genotipos TT, TG y GG del rs7108738 y GG, GA y AA para el rs9282541, junto con los resultados del análisis de regresión lineal múltiple: valor  $r^2$ ,  $\beta$ ,  $\beta$  estandarizada, intervalo de confianza (95%) y valor p para cada uno de los modelos de herencia utilizados.

Se encontró asociación significativa entre el rs7108738 con pliegue tricípital ( $\beta$  estandarizada= -0.133,  $p= 0.021$ ) y pliegue abdominal ( $\beta$  estandarizada= -0.166,  $p=0.005$ ) con el modelo de herencia aditivo, por lo que al observar los valores  $\beta$  y  $\beta$  estandarizada se aprecia que las mujeres con uno o ambos alelos recesivos (GT o GG) tienen menor grasa corporal que aquellas con ambos alelos ancestrales (TT).

Al utilizar el modelo de herencia dominante se tuvo asociación con pliegue tricípital ( $\beta$  estandarizada= -0.128,  $p=0.025$ ), pliegue suprailíaco ( $\beta$  estandarizada= -0.120,  $p= 0.048$ ), pliegue abdominal ( $\beta$  estandarizada= -0.160,  $p=0.008$ ), tejido graso total ( $\beta$  estandarizada= -0.111,  $p=0.042$ ), grasa en tronco ( $\beta$  estandarizada= -0.108,  $p= 0.048$ ) y masa grasa ( $\beta$  estandarizada= -0.109,  $p=0.048$ ), lo cual de igual manera, indica que las mujeres con al menos un alelo recesivo (GT o GG) tienen menor grasa corporal con respecto a las mujeres con genotipo homocigoto ancestral (TT) (ver tabla 20). Para el modelo recesivo no se encontró asociación con ninguna de las variables analizadas.

Para el rs9282541, tanto para el modelo de herencia aditivo y dominante se encontró asociación con colesterol HDL ( $p=0.028$  y  $p=0.001$  respectivamente), colesterol total ( $0.004$  y  $p=0.002$  respectivamente) y colesterol LDL ( $p=0.029$  y  $p=0.019$ ). Lo cual indica que las mujeres con uno o ambos alelos recesivos (AG o AA) presentan menores niveles de colesterol en sangre (tabla 21).

**Tabla 20. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables de estudio en la población total.**

	TT N=172	TG N=92	GG N=14	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO inferior/superior	p	MODELO
<b>Pliegue Tricipital (mm)</b>	23.87 (19.04 – 27.94)	23.00 (16.00 – 26.07)	19.80 (18.60 – 23.00)	<b>0.221</b> <b>0.220</b>	<b>-1.391</b> <b>-1.625</b>	<b>-0.133</b> <b>-0.128</b>	<b>-2.567/-0.215</b> <b>-3.048/-0.203</b>	<b>0.021</b> <b>0.025</b>	<b>ADITIVO</b> <b>DOMINANTE</b>
<b>Pliegue Supraíliaco (mm)</b>	24.87 (17.30 – 29.87)	21.13 (16.27 – 25.93)	24.04 (15.90 – 29.43)	<b>0.129</b>	<b>-1.960</b>	<b>-0.120</b>	<b>-3.902/-0.017</b>	<b>0.048</b>	<b>DOMINANTE</b>
<b>Pliegue Abdominal (mm)</b>	26.00 (21.30 – 31.04)	23.94 (19.65 – 29.23)	21.17 (18.50 – 26.43)	<b>0.162</b> <b>0.159</b>	<b>-1.853</b> <b>-2.156</b>	<b>-0.166</b> <b>-0.160</b>	<b>-3.154/-0.552</b> <b>-3.733/-0.578</b>	<b>0.005</b> <b>0.008</b>	<b>ADITIVO</b> <b>DOMINANTE</b>
<b>Tejido Graso Total (%)</b>	40.10 (34.50 – 45.70)	37.80 (31.00 – 44.00)	33.00 (28.60 – 51.10)	0.246 <b>0.248</b>	-1.384 <b>-1.844</b>	-0.102 <b>-0.111</b>	-2.842/0.075 <b>-3.617/-0.071</b>	0.063 <b>0.042</b>	ADITIVO <b>DOMINANTE</b>
<b>Grasa en Tronco (%)</b>	42.30 (34.30 – 48.40)	37.60 (30.10 – 46.60)	35.10 (28.40 – 52.70)	0.239 <b>0.242</b>	-1.596 <b>-2.183</b>	-0.096 <b>-0.108</b>	-3.374/0.182 <b>-4.344/-0.023</b>	0.078 <b>0.048</b>	ADITIVO <b>DOMINANTE</b>
<b>Masa grasa (kg)</b>	23.34 (18.90 – 31.46)	21.37 (15.04 – 28.35)	16.73 (13.92 – 36.83)	0.232 <b>0.235</b>	-1.529 <b>-2.216</b>	-0.091 <b>-0.109</b>	-3.335/0.276 <b>-4.409/-0.023</b>	0.097 <b>0.048</b>	ADITIVO <b>DOMINANTE</b>

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio (con significancia estadística) por genotipos presentes en la población total (TT, TG, GG). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo y dominante, ajustando por edad y actividad física.

**Tabla 21. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables de estudio en la población total.**

	GG N=240	AG + AA N=38	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO inferior/superior	p	MODELO
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	50.69 (40.48 – 58.97)	45.74 (36.92 – 53.14)	<b>0.076</b> <b>0.077</b>	<b>-4.513</b> <b>-0.247</b>	<b>-0.130</b> <b>-0.199</b>	<b>-8.539/-0.487</b> <b>-0.391/-0.102</b>	<b>0.028</b> <b>0.001</b>	<b>ADITIVO</b> <b>DOMINANTE</b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	155.00 (129.94–183.51)	137.21 (117.99–156.85)	<b>0.032</b> <b>0.036</b>	<b>-20.493</b> <b>-22.679</b>	<b>-0.187</b> <b>7.358</b>	<b>-34.289/-6.698</b> <b>-37.175/-8.184</b>	<b>0.004</b> <b>0.002</b>	<b>ADITIVO</b> <b>DOMINANTE</b>
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	87.40 (63.20 – 112.30)	75.23 (49.58 – 93.06)	<b>0.017</b> <b>0.020</b>	<b>-14.768</b> <b>-16.676</b>	<b>-0.142</b> <b>-0.152</b>	<b>-27.971/-1.565</b> <b>-30.554/-2.798</b>	<b>0.029</b> <b>0.019</b>	<b>ADITIVO</b> <b>DOMINANTE</b>

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio (con significancia estadística) por genotipos presentes en la población total (GG, GA+AA). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo y dominante, ajustando por edad y actividad física.

## 7.6 Comparación entre los genotipos de los SNPs rs7108738 y rs9282541

Se realizó una comparación entre los resultados (representados en medianas y percentiles 25 y 75) de cada una de las variables de interés dividida por los genotipos de ambos SNPs (rs7108738: TT vs GT vs GG, TT vs GT+GG y TT+GT vs GG y del rs9282541: GG vs GA vs AA, GG vs GA+AA y GG+GA vs AA) para conocer si existen diferencias entre estos, complementando los resultados obtenidos con regresión lineal. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para las comparaciones entre dos grupos y Kruskal Wallis para la comparación entre los 3 genotipos.

Los resultados para los genotipos del rs7108738 se muestran en la tabla 22. Se encontró solamente una diferencia estadísticamente significativa con pliegue abdominal ( $p=0.016$ ) en la comparación entre los 3 genotipos, mientras que en la comparación del grupo TT vs TG+GG se encontró una diferencia con pliegue suprailíaco ( $p= 0.027$ ), pliegue abdominal ( $p=0.006$ ), triglicéridos ( $p= 0.032$ ), tejido graso ( $p= 0.034$ ), región grasa ( $p= 0.031$ ), grasa en tronco ( $p= 0.030$ ), masa grasa ( $p=0.017$ ), índice de masa grasa ( $p=0.024$ ) y cociente piernas total ( $p= 0.050$ ), indicando que aquellos con al menos un alelo G presentaron menor grasa corporal.

En cuanto al rs9282541, al comparar entre los 3 genotipos se encontró diferencia estadísticamente significativa con presión sistólica ( $p= 0.034$ ), colesterol HDL ( $p= 0.027$ ) y colesterol total ( $p=0.019$ ), asimismo, al comparar entre el genotipo GG vs GA+AA se obtuvo diferencias con presión sistólica ( $p=0.016$ ), colesterol HDL ( $p=0.007$ ), colesterol total ( $p=0.006$ ) y colesterol LDL ( $p= 0.037$ ), representando que aquellas mujeres con genotipo AG o genotipo AA tienen menor concentración de colesterol HDL y mayor presión sanguínea que aquellas con genotipo GG (tabla 23).

**Tabla 22. Comparación de variables de estudio entre los genotipos del polimorfismo rs7108738-SOX6 en la población total.**

	<b>TT</b> <b>N=172</b>	<b>TG</b> <b>N=92</b>	<b>GG</b> <b>N=14</b>	<b>M. aditivo</b> <b>p*</b>	<b>M. dominante</b> <b>p**</b>
<b>Pliegue Tricipital (mm)</b>	23.87 (19.04 – 27.94)	23.00 (16.00 – 26.07)	19.80 (18.60 – 23.00)	0.059	<b>0.022</b>
<b>Pliegue Suprailíaco (mm)</b>	24.87 (17.30 – 29.87)	21.13 (16.27 – 25.93)	24.04 (15.90 – 29.43)	0.066	<b>0.027</b>
<b>Pliegue Abdominal (mm)</b>	26.00 (21.30 – 31.04)	23.94 (19.65 – 29.23)	21.17 (18.50 – 26.43)	<b>0.016</b>	<b>0.006</b>
<b>Tejido Graso Total (%)</b>	40.10 (34.50 – 45.70)	37.80 (31.00 – 44.00)	33.00 (28.60 – 51.10)	0.105	<b>0.034</b>
<b>Grasa en Tronco (%)</b>	42.30 (34.30 – 48.40)	37.60 (30.10 – 46.60)	35.10 (28.40 – 52.70)	0.094	<b>0.030</b>
<b>Masa grasa (kg)</b>	23.34 (18.90 – 31.46)	21.37 (15.04 – 28.35)	16.73 (13.92 – 36.83)	0.057	<b>0.017</b>
<b>IMG (kg/m<sup>2</sup>)</b>	9.13 (7.58 – 12.52)	8.56 (5.92 – 11.50)	6.96 (5.56 – 15.75)	0.077	<b>0.024</b>

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio (con significancia estadística) dividida por genotipos (TT, TG, GG) en la población total. IMG= índice de masa grasa.

El valor p\* corresponde al resultado de la prueba Kruskal Wallis para la comparación entre los 3 genotipos (modelo aditivo: TT, TG, GG), y el valor p\*\* es resultado de la prueba U de Mann Whitney para la comparación entre 2 grupos (modelo dominante: TT, TG+GG).

**Tabla 23. Comparación de variables de estudio entre los genotipos del polimorfismo rs9282541-ABCA1 en la población total.**

	<b>GG</b> <b>N=240</b>	<b>GA+AA</b> <b>N=38</b>	<b>M. dominante</b> <b>Valor p*</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>24.0 (21.0 – 38.0)</b>	<b>35.0 (21.0 – 45.0)</b>	<b>0.028</b>
<b>Presión Sistólica (mmHg)</b>	102.5 (97.0 – 112.0)	111.0 (100.0 – 120.0)	<b>0.016</b>
<b>Presión Diastólica (mmHg)</b>	68.0 (61.0 – 74.0)	72.0 (62.0 – 81.0)	0.085
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	50.69 (40.48 – 58.97)	45.74 (36.92 – 53.14)	<b>0.007</b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	155.00 (129.94 – 183.51)	137.21 (117.99 – 156.85)	<b>0.006</b>
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	87.40 (63.20 – 112.30)	75.23 (49.58 – 93.06)	<b>0.037</b>

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio (con significancia estadística) dividida por genotipos (GG, GA+AA) de la población total. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

El valor de p\* corresponde al resultado de la prueba U de Mann Whitney para la comparación entre 2 grupos (modelo dominante: GG, GA+AA).

## 7.7 Asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con las variables de estudio dividida por fenotipos

Nuevamente se realizó análisis de regresión lineal múltiple (de igual forma ajustando por edad y actividad física) con las variables de interés con la población dividida en los 4 fenotipos de interés bajo el modelo de herencia dominante. Para ninguno de los SNPs se realizó el análisis a través de los modelos aditivo y recesivo debido al número de participantes con el homocigoto recesivo al dividir a la población en los 4 fenotipos, y por consiguiente, los resultados obtenidos serían poco confiables y en algunos casos no serían posibles de llevar. Los resultados presentados en esta apartado se muestran en las tablas del apéndice: tablas 6a a 17.

Se muestran los valores de medianas y percentiles 25 y 75 correspondientes a cada una de las variables consideradas dividida en 2 grupos correspondientes a los genotipos TT y GT+GG del rs7108738, y a los genotipos GG y AG+AA para el rs9282541 que corresponden al modelo de herencia dominante.

En cuanto al rs7108738, en el análisis del fenotipo NWL solo se presentó una asociación estadísticamente significativa con la variable glucosa ( $\beta$  estandarizada= -0.363,  $p= 0.024$ ), indicando que las mujeres con genotipo GT+GG presentan menor glucemia en ayuno. Los resultados obtenidos en el grupo de mujeres con el fenotipo NWO+MONW, donde se encontró asociación con % de tejido graso ( $\beta$  estandarizada= -0.186,  $p= 0.040$ ), % de región grasa ( $\beta$  estandarizada= -0.184,  $p= 0.042$ ) y % de grasa en tronco ( $\beta$  estandarizada= -0.183,  $p= 0.049$ ), es decir, mujeres con el genotipo GT+GG presentaron menor porcentaje de grasa total y en tronco. En lo que respecta al análisis con el fenotipo MHO, se encontró asociación con peso ( $\beta$  estandarizada= -0.247,  $p= 0.039$ ), masa magra ( $\beta$  estandarizada= -0.264,  $p= 0.038$ ), masa libre de grasa ( $\beta$  estandarizada= -0.291,  $p= 0.022$ ), índice de masa magra ( $\beta$

estandarizada= -0.247,  $p= 0.039$ ) y el índice de masa libre de grasa ( $\beta$  estandarizada= -0.263,  $p= 0.028$ ), lo que indica que aquellas mujeres con el genotipo GT+GG presentaron menor peso y masa libre de grasa. Para el fenotipo MUO no se observaron diferencias estadísticamente significativas, es decir, la presencia del genotipo no parece tener un efecto estadísticamente significativo sobre las variables de interés.

Por otro lado, en el análisis con el rs9282541 solamente se observó una diferencia estadísticamente significativa en el fenotipo NWL con presión sistólica ( $\beta$  estandarizada= 0.303,  $p= 0.038$ ) y con la variable triglicéridos en el fenotipo MUO ( $\beta$  estandarizada= -0.397,  $p=0.037$ ), sin embargo, para los fenotipos NWO y MHO no se observó ninguna asociación.

## 8. DISCUSIÓN

Actualmente en México se estima una prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres mayores de 20 años de 76.8% (Romero-Martínez et al., 2019), y aproximadamente 52.7% de las mujeres en América latina presentan al menos una alteración metabólica (Betancourt-Núñez, 2018). Así, diversos autores han apoyado la existencia de los subgrupos o fenotipos de obesidad, utilizando indicadores para identificar individuos con riesgo incrementado de salud metabólica (Swainson, Batterham, Tsakrides, Rutherford & Hind, 2017), aunque son pocos los estudios que reporten la prevalencia de estos fenotipos de obesidad. La obesidad y sus subtipos, así como alteraciones metabólicas, son influenciados por la predisposición genética y factores del estilo de vida (Goodarzi, 2017; Ramos-Lopez, et al., 2019).

El factor de transcripción SOX6 está implicado en la adipogénesis (Leow, et al., 2016) y el transportador ABCA1 tiene función clave en la homeostasis del colesterol (Babashamsi, et al. 2019). Hasta el momento, el rs7108738-SOX6 no ha sido asociado con obesidad, mientras que el rs9282541-ABCA1 ha sido asociado con niveles bajos de colesterol HDL (Villalobos-Comparán, et al., 2017) y controversialmente con obesidad (Flores-Viveros, et al., 2019; Villarreal-Molina, et al., 2007); además, son pocos los estudios que reporten la prevalencia de estos fenotipos de obesidad y la asociación entre estos.

Así, el objetivo central del presente estudio fue evaluar la asociación entre los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 con los fenotipos de obesidad y variables de composición corporal y bioquímicas de la población de estudio.

Para cumplir con el objetivo uno primeramente se realizó el análisis de las características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal de la población, y posteriormente se clasificó a las mujeres en los fenotipos de obesidad utilizando los criterios descritos por De Lorenzo y colaboradores (2016) y los parámetros para alteraciones metabólicas de la definición mundial del consenso de la IDF (International Diabetes Federation, 2006).



En este estudio se tuvo una mediana de IMC de 24.04 kg/m<sup>2</sup>, circunferencia de cintura de 81.45 cm y porcentaje de grasa de 39.50%. Se encontró que la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 41% de las mujeres de acuerdo con los criterios del IMC, con respecto al 54.3% por circunferencia de cintura y 83.8% de acuerdo con el porcentaje de grasa (con punto de corte del 30%).

La frecuencia de sobrepeso y obesidad fueron menores a lo reportado en ENSANUT 2016 (75.6%) y por De Lorenzo et al. (2013) (58.9%), esto puede ser explicado por el rango de edad utilizado, ya que en este estudio se tuvo como punto de corte 50 años, mientras que en ENSANUT no se estableció punto de corte y De Lorenzo tuvieron hasta 88 años. Estos resultados así mismo son mayores a lo reportado por Velázquez-Alva et al. (2014) (25.7%) y Capers et al. (2016) (37.5%), donde Velázquez-Alva utilizó un rango de edad menor (18 a 30 años) y Capers incluyó mujeres no hispanas, siendo una población diferente a la de este estudio. El valor obtenido de %GCT en este estudio (39.5%) fue muy similar a lo reportado por De Lorenzo et al. (2013) (39.5%); para el resto de los estudios, este valor fue ligeramente mayor para Swainson et al. (2017), Velázquez-Alva et al. (2014) y Capers et al. (2016) y menor que en el estudio de Macias et al. (2014), donde tuvieron como rango de edad de 20 a 65 años, mayor que este estudio (tabla 24).

La mayoría de los estudios no reportan las frecuencias de sobrepeso y obesidad determinadas por los diferentes criterios, como lo son IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa. De estos estudios, únicamente ENSANUT reportó la prevalencia de obesidad abdominal, siendo de 87.7%; nuevamente, un valor mayor al de este estudio, mientras que en otro estudio conducido por Betancourt-Nuñez et al. (2018) reportaron una frecuencia de 26.8%, siendo menor; esta diferencia puede ser explicada nuevamente por el rango de edad, donde se incluyeron únicamente universitarios y profesionales de la salud menores de 29 años. De igual manera, únicamente De Lorenzo et al. (2013) reportó la frecuencia de obesidad utilizando el mismo punto de corte

de porcentaje de grasa corporal (30%) mediante DXA, teniendo un valor muy similar al de este estudio, 85.6%.

La mayoría de las diferencias pueden ser explicadas por diversos motivos, como ya se comentó anteriormente, el rango de edad, y otros criterios utilizados, como por ejemplo, en este estudio el reclutamiento fue de mujeres aparentemente sanas (es decir, con ausencia del diagnóstico de alguna enfermedad crónica), premenopáusicas y además, se eliminaron aquellas con obesidad mórbida debido a la relación de ésta con alteraciones metabólicas, así, hubo una restricción a personas del público en general en comparación con otros estudios.

A pesar de las diferencias entre las frecuencias reportadas, se tiene similitud al concluir que la proporción de personas clasificadas con obesidad por medio de diferentes indicadores como el IMC, %GC y circunferencia de cintura varía según la herramienta utilizada. Se pudo observar en el presente estudio, que según los criterios del IMC (OMS, 2018), se clasifica a menos participantes con obesidad, en comparación con los otros indicadores, apoyando lo reportado por Swainson et al (2017) (13), quienes concluyeron en su estudio que el número de adultos definidos con obesidad difiere dependiendo del método utilizado, y el uso de un único indicador puede carecer de precisión para identificar individuos con adiposidad alta y/o alteraciones metabólicas. Es decir, el uso único del IMC representa una limitante o método poco preciso. Pero, además, es de importancia la definición universal de los puntos de corte del %GC para obesidad. Así, la evaluación de composición corporal representa información valiosa para conocer con mejor precisión el estado de salud de un individuo.

Por otro lado, la presencia de alteraciones metabólicas fue baja con excepción de obesidad abdominal (54.3%), siendo la más frecuente, seguido de los niveles bajos de colesterol HDL (51.6%); este último se encuentra más elevado

que lo reportado por Betancourt-Nuñez et al. (2018) con una frecuencia de 30.4%, siendo la alteración metabólica más frecuente en su población.

Otro dato interesante encontrado, fue que el 16.9% de la población cumple con los criterios de síndrome metabólico de la IDF (International Diabetes Federation, 2006); Según Engin (2017), la prevalencia de síndrome metabólico varía entre el 20 y 45% en la población general. Así, el valor obtenido en esta población se consideró elevado, ya que el reclutamiento involucró mujeres aparentemente sanas, y, además, se considera que la población de estudio fue joven ( $\bar{x}$  = 25 años). Estos resultados dan una visión de la prevalencia de sobrepeso y obesidad por medio del IMC, porcentaje de grasa elevado, alteraciones metabólicas e incluso de síndrome metabólico en mujeres que se consideran “aparentemente sanas”, presentando alteraciones metabólicas sin su conocimiento y un alto riesgo a la salud.

Por lo anterior, cada vez más autores apoyan la presencia de subgrupos o fenotipos de obesidad; De Lorenzo et al. (2013) afirma que la predisposición genética caracteriza a los subtipos de obesidad conocidos “en riesgo” o “con síndrome metabólico”, y que además del IMC, el porcentaje de grasa y la distribución de ésta tiene un papel aún más significativo, pudiendo distinguir aquellas personas con IMC normal, pero con perfil metabólico alterado y grasa incrementada. Es conocido que el tejido adiposo tiene un papel significativo en diferentes enfermedades crónicas como la obesidad y enfermedades cardiovasculares, así como en factores de riesgo metabólicos.

**Tabla 24. Características generales y de composición corporal en diferentes estudios**

Indicadores de obesidad	Presente estudio	ENSANUT (2016)	De Lorenzo et al. (2013)	Swainson et al. (2017)	Velázquez-Alva et al. (2014)	Macias et al. (2014)	Capers et al. (2016)
<b>N</b>	278	~ 4 772	2 008	40	175	3 646	197
<b>Población</b>	Mujeres sanas de 18-50 años de Monterrey, NL	Mujeres mexicanas de +20 años	Mujeres sanas de 19-88 años del sur de Italia	Mujeres de un programa de detección de salud a nivel universitario	Estudiantes de 18-30 años de la universidad de Xochimilco	Trabajadoras de 20 a 65 años del área de la salud del edo. de Morelos y México	Mujeres americanas europeas premenopáusicas
<b>Edad media</b>	25	-	-	36.3	22.9	41	34.7
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.04	-	27.8	24.8	23.1	25.8	25.3
<b>Cintura (cm)</b>	81.45	-	-	78.7	-	88.0	-
<b>Grasa Corporal (%)</b>	39.5	-	39.5	34.0	35.36	43.0	34.4
<b>FRECUENCIA (%) DE:</b>							
<b>Sobrepeso y obesidad (IMC &gt;25 kg/m<sup>2</sup>) (%)</b>	41	75.6 (+20 años). 72.2 (20-49 años)	58.9	-	25.7	-	37.5

Los valores se muestran como porcentajes (%) para la frecuencia de sobrepeso y obesidad; Medias y medianas para edad, IMC, cintura y %GC. IMC= índice de masa corporal.

La prevalencia de los fenotipos de obesidad en esta población fue diferente a la de otros estudios, se observó al 16.5% con peso normal magro, 41.4% con peso normal con obesidad, 1.1% con peso normal metabólicamente enfermo, 24.5% con obesidad metabólicamente sano y 16.5% con obesidad metabólicamente enfermo. Fanghänel-Salmón et al. (2015) encontró que, de 5725 mujeres mexicanas del centro del país y con edad mínima de 35 años, 2085 se clasificaron con peso normal (36.41%), 2369 con sobrepeso (41.37%) y 1271 con obesidad (22.20%) (63.57% en conjunto con sobrepeso y obesidad). Hubo 136 mujeres con peso normal dismetabólicas (2.323% de la población), 2752 con fenotipo MHO (48.06%) y 888 como dismetabólicas o MUO (15.51%), teniendo mayor frecuencia del fenotipo MHO y MONW. Lu et al. (2019) encontró una frecuencia del fenotipo MONW de 12.03% (229 mujeres del total de 1904) en población china, la cual fue mayor a la del presente estudio. Y Rastovic et al. (2016) clasificaron la salud metabólica por medio de diferentes métodos a 42 mujeres con obesidad premenopáusicas y con edad muy similar a este estudio (19-51 años). Al utilizar los criterios de la IDF como el de este estudio, 63.64% de las mujeres fueron clasificadas con MHO, el resto como MUO. La diferencia con este trabajo es que corresponde únicamente en mujeres con obesidad ( $IMC >30 \text{ kg/m}^2$ ), pero al comparar la proporción de mujeres únicamente con MHO y MUO del presente estudio, se observaron resultados muy similares.

Algunos estudios afirman que el fenotipo MHO es una etapa transicional. Por ejemplo, Hwang et al. (2015) encontraron en su estudio que después de un seguimiento de 10 años, casi 64.7% (55 de 85) de los sujetos que en la muestra original presentaron fenotipo MHO pasaron a ser MUO.

Los estudios anteriores utilizaron los mismos criterios de síndrome metabólico para conocer la prevalencia de los fenotipos de obesidad que en este estudio, sin embargo, se deben tomar en cuenta algunas diferencias como por ejemplo el límite de edad o criterios de inclusión y exclusión diferentes, teniendo algunas diferencias entre las poblaciones. Algunos estudios (este y los

mencionados anteriormente) definen como metabólicamente sano a la ausencia del síndrome metabólico, mientras que otros consideran una clasificación intermedia entre sano y dismetabólico (Fanghänel-Salmón, et al., 2015), otros tienen diferencias como los puntos de corte para hiperglucemia ( $\geq 110$  mg/dL) y circunferencia de cintura ( $> 88$  cm para mujeres) e incluso, existen definiciones donde se considera la resistencia a la insulina (valor HOMA) o indicadores de inflamación (Tsatsoulis & Paschou, 2020).

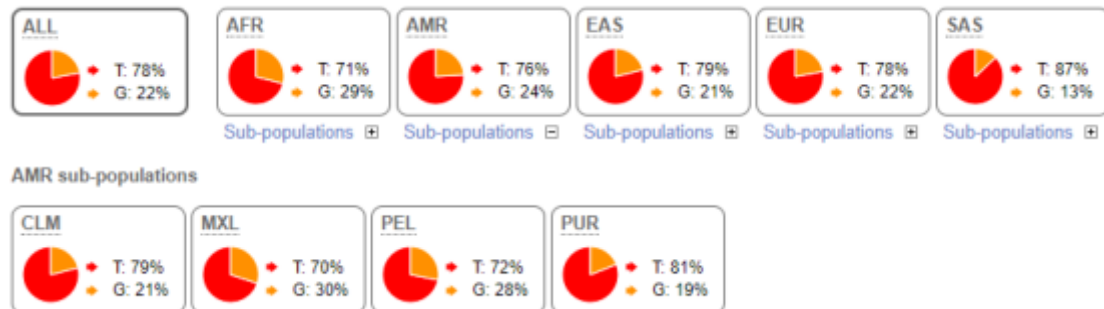
Perez-Campos et al (2020) establece en su estudio que, aunque exista aún una falta de definición para la clasificación de los fenotipos de obesidad, en todos estos, se tiene un exceso de grasa, pero aún se requiere encontrar los mejores marcadores para distinguir cada fenotipo. Es por esto, que se realizó la comparación de las características entre fenotipos. Al realizar este análisis, se observaron diferencias significativas en la mayoría de las variables, permitiendo distinguir que cada fenotipo presenta características definidas y diferentes entre sí. Por ejemplo, en los fenotipos con peso normal, a pesar de ambos grupos tener valores de IMC menores de  $25 \text{ kg/m}^2$ , se tiene diferencias significativas en la mayoría de las variables de antropometría y composición corporal, incluyendo el IMC. De manera similar en los fenotipos con sobrepeso y obesidad, donde se presentaron diferencias significativas en la mayoría de las variables, incluyendo la edad, siendo mayor en el grupo con el fenotipo MUO, así como los valores de las determinaciones metabólicas: la mediana de glucosa se encuentra casi en el límite de  $100 \text{ mg/dL}$ , triglicéridos por encima del punto límite, así como valores aún menores de HDL.

Es por esto, que es de gran relevancia utilizar más de un indicador para el diagnóstico de esta enfermedad, así como el análisis de composición corporal y bioquímico. Esta información puede ser útil para la detección de anomalías metabólicas y subtipos/fenotipos de obesidad.

Posteriormente para cumplir con el objetivo dos se realizó la determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738-SOX6 y

rs9282541-*ABCA1* en la población total estudiada y dividida por fenotipos de obesidad. Se compararon los resultados obtenidos con lo reportado por otros estudios en distintas poblaciones mediante  $\chi^2$  (tabla 25).

De acuerdo a las frecuencias encontradas del rs7108738-*SOX6* en este estudio, se puede sugerir que estos resultados son muy similares con lo reportado por el proyecto del 1000 genomas y al alfa Project en diferentes poblaciones (Figura 12) (Ensembl, s.f.-a; NCBI, s.f.). Únicamente se observó una diferencia significativa con población de Los Ángeles (n= 64) con ancestría mexicana al comparar las frecuencias alélicas, esta diferencia se encuentra en el límite de la significancia ( $p= 0.042$ ), sin embargo, en la comparación con las frecuencias genotípicas no se encontró diferencia significativa ( $p= 0.050$ ). Estrada et al. (2012) y Yang et al. (2012) no reportaron frecuencias genotípicas, por lo que únicamente se realizó la comparación con las frecuencias alélicas, teniendo diferencias significativas al comparar con los resultados obtenidos, sin embargo, las frecuencias reportadas por estos autores son muy similares a lo reportado por el Alfa Project Global.



**Figura 12. Frecuencias alélicas del rs7108738 en el proyecto de 1000 Genomas.** (Ensembl, s.f.-a).

Al comparar los resultados de frecuencias genotípicas del rs9282541-*ABCA1*, de igual manera se encontró similar a lo reportado en población con ancestría mexicana y americana del Proyecto 1000 genomas (Tabla 26); sin embargo, al comparar las frecuencias alélicas se pueden observar diferencias

significativas con las demás poblaciones, con excepción de la población con ancestría mexicana del proyecto 1000 genomas y población latina del alfa Project (Ensembl s.f.b). La explicación de estas diferencias es muy sencilla, ya que curiosamente, se ha reportado privativo de ancestría amerindia la presencia del alelo A, por lo que la frecuencia de este polimorfismo en otras poblaciones es muy baja. Incluso, se encuentra en mayor frecuencia este polimorfismo en población mexicana en comparación con otras poblaciones de América como Colombia, Perú y Puerto Rico (Figura 13).



**Figura 13. Frecuencias alélicas del rs9282541 del proyecto de 1000 Genomas.** (Ensembl, s.f.-b).

Se conoce que la población mexicana está compuesta por amerindios y mestizos que tienen ascendencia genética variable amerindia, europea y africana. En otras palabras, la población mestizo-mexicana se originó como una mezcla entre los colonizadores españoles, europeos y africanos (Ojeda-Granados, Panduro, Gonzalez-Aldaco, Sepulveda-Villegas, Rivera-Iñiguez & Roman, 2017). Es por esto por lo que el análisis de diversos polimorfismos presentes en otras poblaciones es importante se analicen en población mexicana.

Con respecto a las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos estudiados divididas por los fenotipos de obesidad de la población, no se encontró algún estudio similar a la metodología empleada para la



categorización en los fenotipos, por lo cual no es posible la comparación directa de ésta. Por lo que se discutirá únicamente con los resultados obtenidos. La única diferencia significativa encontrada fue para el rs7108738 en la comparación de los fenotipos con peso normal, en la cual el fenotipo NWO+MONW tuvo mayor frecuencia del genotipo ancestral TT (66.1%) en comparación con el fenotipo NWL (47.8%), así como el fenotipo NWL tuvo mayor frecuencia de los genotipos TG y GG que el grupo NWO+MONW, posiblemente indicando un efecto “protector” ante adiposidad la presencia de alelo recesivo G, aunque esta diferencia se encuentra en el límite estadísticamente significativo ( $p=0.046$ ). Para el rs9282541-*ABCA1* no se encontró ningún resultado significativo.

**Tabla 25. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs7108738-SOX6 en diversos estudios.**

ESTUDIO	Población	N	Frecuencias genotípicas N (%)			Frecuencias alélicas N (%)		p*	p**
			TT	TG	GG	T	G		
<b>PRESENTE ESTUDIO</b>	Mujeres del norte del país residentes de Monterrey	278	172 (61.9)	92 (33.1)	14 (5.0)	436 (78.4)	120 (21.6)	-	-
<b>PROYECTO DE 1000 GENOMAS</b>	Ancestría mexicana residentes de LA, CA.	64	29 (45.3)	31 (48.4)	4 (6.2)	89 (69.5)	39 (30.5)	0.050	<b>0.042</b>
	Ancestría americana	347	201 (57.9)	127 (36.6)	19 (5.5)	529 (76.2)	165 (23.8)	0.606	0.395
	Todas las poblaciones (americana, africana, asiática, europea)	2 504	1 523 (60.8)	854 (34.1)	127 (5.1)	3 900 (77.9)	1 108 (22.1)	0.941	0.811
<b>ALFA PROJECT</b>	Americanos latinos	2 230	-	-	-	3 448 (77.3)	1 012 (22.7)	-	0.592
	Global (todas las poblaciones)	66 314	-	-	-	108 357 (81.7)	24 271 (18.3)	-	0.052
<b>ARTÍCULOS</b>									
<b>Estrada, et al., 2012</b>	GWAS Población de América del norte, Europa, Asia oriental y Australia	32 961	-	-	-	54 056 (82)	11 866 (18)	-	<b>0.032</b>
<b>Yang, et al., 2012</b>	Población caucásica de origen del norte de Europa	2 286	-	-	-	3 763 (82.3)	809 (17.7)	-	<b>0.028</b>
	Población caucásica de origen del norte de Europa	1 000	-	-	-	1 662 (83.1)	338 (16.9)	-	<b>0.012</b>
	Población china (ciudades Xi'an y Changsha)	1627	-	-	-	2 756 (84.7)	498 (15.3)	-	<b>&lt;0.001</b>

Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de los genotipos y alelos presentes en la población de estudio, así como en lo reportado por diferentes autores y bases de datos. El valor p\* corresponde al resultado de la comparación entre frecuencias genotípicas y el valor p\*\* corresponde a la comparación entre las frecuencias alélicas utilizando la prueba chi<sup>2</sup>. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

**Tabla 26. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs9282541-ABCA1 en diversos estudios.**

ESTUDIO	Población	N	Frecuencias genotípicas N (%)			Frecuencias alélicas N (%)		p*	p**
			GG	GA	AA	G	A		
<b>PRESENTE ESTUDIO</b>	Mujeres del norte del país residentes de Monterrey	278	240 (86.3)	36 (12.95)	2 (0.72)	516 (92.8)	40 (7.2)	-	-
<b>PROYECTO DE 1000 GENOMAS</b>	Ancestría mexicana residentes de LA, CA.	64	55 (85.9)	9 (14.1)	0 (0)	119 (93.0)	9 (7.0)	0.774	0.900
	Ancestría americana	347	319 (91.9)	27 (7.8)	1 (0.3)	665 (95.8)	29 (4.2)	0.073	<b>0.028</b>
	Todas las poblaciones (americana, africana, asiática, europea)	2 504	2 475 (98.84)	28 (1.1)	1 (0.003)	4 978 (99.4)	30 (0.6)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>ALFA PROJECT</b>	Americanos latinos	22	-	-	-	42 (95.0)	2 (5.0)	-	0.721
	Global (todas las poblaciones)	72 182	-	-	-	144 306 (99.96)	58 (0.04)	-	<b>&lt;0.001</b>
<b>ARTÍCULOS</b>									
<b>Villalobos-Comparán, et al., 2017</b>	Niños y adultos mestizos mexicanos de 4 cohortes del centro de México (CDMX, Hidalgo, Edo. México, Querétaro y Morelos)	4 574	-	-	-	8 233 (90.0)	915 (10.0)	-	<b>0.037</b>
<b>Flores-Viveros, et al., 2019</b>	Participantes entre 17 y 23 años de la Universidad Autónoma de Querétaro	665	510 (76.7)	127 (19.1)	18 (2.7)	1 167 (87.76)	163 (12.24)	<b>0.006</b>	<b>0.001</b>
<b>Acuña-Alonzo, et al., 2010</b>	Adultos de 36 grupos nativos americanos	4 405	3751 (85.2)	596 (13.5)	58 (1.3)	7 753 (88)	1 057 (12)	0.658	<b>0.0008</b>
	Adultos europeos y asiáticos	863	863 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1726 (100.0)	0 (0.0)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de los genotipos y alelos presentes en la población de estudio, así como en lo reportado por diferentes autores y bases de datos. El valor p\* corresponde al resultado de la comparación entre frecuencias genotípicas y el valor p\*\* corresponde a la comparación entre las frecuencias alélicas utilizando la prueba chi<sup>2</sup>. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

Para el objetivo número tres primeramente se realizó el análisis de regresión logística de los polimorfismos de interés con los fenotipos de obesidad seguido de regresión logística binaria para conocer si existe el riesgo de padecer sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado o alguna alteración metabólica individualmente, y posteriormente se realizó el análisis de asociación con las variables cuantitativas por medio de regresión linear en población total junto con un análisis de comparación entre genotipos, concluyendo con un análisis de regresión estratificado por los fenotipos de obesidad.

Actualmente no existen reportes de algún estudio de asociación similar al primer análisis de este estudio, que tiene como finalidad evaluar el riesgo de presentar algún fenotipo de obesidad en relación con los polimorfismos estudiados. En este estudio, únicamente se encontró una asociación del polimorfismo rs7108738 con el fenotipo NWO+MONW, representando que la presencia del alelo G tiene un efecto protector a pertenecer a este fenotipo peso normal con obesidad respecto al fenotipo de referencia NWL. Al evaluar la asociación del rs7108738 con el riesgo de tener alteraciones metabólicas u obesidad; se observó asociación con porcentaje de grasa y obesidad abdominal, de igual manera indicando un efecto protector. Mientras que curiosamente se encontró asociación de riesgo con hiperglucemia.

Hasta el momento, no se ha encontrado algún otro estudio de asociación del rs7108738 con obesidad; este polimorfismo ha sido estudiado principalmente con osteoporosis. En el análisis con población total del presente estudio, se pudo detectar asociación entre este polimorfismo con variables relacionadas a la masa grasa, como lo son % de tejido graso total, % de grasa en tronco, masa grasa total (kg) y pliegues cutáneos (tricipital, suprailíaco y abdominal), indicando que aquellas mujeres con los genotipos TG y GG presentan menores valores de todas estas variables en comparación con las mujeres con

el genotipo TT, indicando un posible efecto protector ante la adiposidad. Solamente se encontró un estudio donde analizaron otro polimorfismo del gen *SOX6* (rs7117858) donde lo asociaron con masa libre de grasa en población española (Correa, et al., 2018), teniendo resultados similares a los de este estudio. Sin embargo, existe deficiencia de estudios de asociación de SNPS del *SOX6* con fenotipos de obesidad, por lo que éste es el primero analizando diferentes variables de composición corporal, así como de alteraciones metabólicas.

Al momento de realizar el análisis segmentando a la población por los fenotipos de obesidad, se mantuvieron diferencias significativas en el fenotipo NWO+MONW con tejido graso total y grasa en tronco, y en el fenotipo MHO se observaron diferencias con otras variables relacionadas con la composición corporal, como fueron peso, masa magra, masa libre de grasa y el índice de masa libre de grasa. Observando que las mujeres con obesidad metabólicamente sano con genotipo GT y GG tuvieron un peso significativamente menor que aquellos con genotipo TT, y por consecuente tienen menor masa magra, masa libre de grasa e índice de masa libre de grasa.

Estos resultados nos permiten sugerir un posible efecto del *SOX6* en la composición corporal a través de la distribución de grasa. Estos valores de grasa disminuidos pueden estar asociados a través de un efecto en la disminución de la adipogénesis, ya que ha sido comprobado por Liu et al. (2009) la participación de la proteína codificada por este gen en la adipogénesis, provocando que variaciones genéticas en este gen pudiera generar una proteína defectuosa.

De manera general, estos resultados indican una asociación entre este SNP con la obesidad; es decir, la presencia de al menos un alelo de riesgo, puede ser un marcador de protección ante mayor adiposidad en población mexicana. Sin embargo, al no existir más estudios similares a este, es necesario realizar más estudios sobre esta asociación con otras poblaciones.

En cuanto al rs9282541, este polimorfismo se ha estudiado con obesidad y síndrome metabólico, pero pocos estudios han sido en población premenopáusicas. Se ha reportado este polimorfismo como único de ancestría amerindia, por lo que la mayoría de los estudios se encuentran en población americana (mexicana, colombiana, peruana, etc); sin embargo, se encontraron dos estudios en población asiática recientes (Wang, et al., 2019; Du, et al., 2019), y también fue reportado en otras poblaciones por el ALFA Project (NCBI, s.f. b).

En el análisis con la población total se observó que las mujeres con al menos un alelo de riesgo A presentan menores niveles de HDL en comparación con las mujeres con genotipo GG. De hecho, la mediana de colesterol HDL para el grupo con el genotipo GG fue de 50.69 mg/dL, el cual se encuentra dentro del límite normal, mientras que el valor para el grupo con genotipo GA y AA fue de 45.74 mg/dL, siendo un valor por debajo de lo recomendado para mujeres. Estos resultados son similares a los reportados por otros autores, donde han encontrado asociación con niveles de HDL, no obstante, en algunos de estos han encontrado asociación con obesidad o resistencia a insulina mientras que en el presente estudio no se encontró dicha asociación; Acuña-Alonzo et al. (2010) encontraron que los genotipos GA y AA estuvieron asociados fuertemente con bajos niveles de HDL y colesterol total en un conjunto de grupos nativos americanos, de hecho reportaron que la presencia única del alelo de riesgo explica ~4% de la variación en los niveles de HDL en su población, siendo la variación con mayor explicación por un solo SNP; también encontraron asociación con mayor IMC en grupos nativos mexicanos. Villalobos-Comparán et al. (2017) reportó hallazgos similares al de este estudio, ya que encontraron asociación con menores niveles de HDL, pero no con IMC ni cintura. Por otra parte, Flores-Viveros et al. (2019) encontraron asociación no solo con niveles bajos de HDL, sino también con obesidad y

síndrome metabólico en población de adultos jóvenes entre 17 y 23 años de Querétaro.

A pesar de encontrar asociación con la variable HDL de manera cuantitativa en este estudio, no se encontró asociación con riesgo a hipoalfalipoproteinemia, posiblemente por la baja frecuencia del alelo A encontrado. Otros estudios donde han evaluado la asociación del rs9282541 con riesgo a enfermedad cardiovascular o incluso diabetes han tenido hallazgos similares con asociación con niveles de HDL y riesgo incrementado a estas enfermedades (Jacobó-Albavera, et al., 2015; Ochoa-Guzmán, et al., 2020; Villarreal-Molina, et al., 2012; Wang, et al., 2019).

Las posibles diferencias en resultados pueden deberse al rango de edad utilizado, ya que en nuestra población se incluyen mujeres premenopáusicas con mediana de edad de 25 años y en otras poblaciones incluyeron mujeres postmenopáusicas; pero a pesar de esto, existen similitudes entre estos estudios.

Al dividir a la población en los fenotipos se encontraron diferencias significativas con otras variables, por ejemplo, en el fenotipo NWL se encontró asociación con presión sistólica, donde aquellas mujeres con GA y AA tuvieron niveles ligeramente mayores, aunque aún ambos valores se encuentran dentro del rango normal (< 135 mmHg). También se observó asociación con menores niveles de colesterol total, de igual manera que Villarreal-Molina et al. (2012) y Acuña-Alonzo et al. (2010).

Estos resultados pueden ser explicados debido a que este SNP puede afectar la transcripción de la proteína, conduciendo a una menor producción de esta, lo cual se reflejaría en una disminución en el eflujo del colesterol de las células y menor formación de colesterol HDL, así como en favorecer el colesterol intracelular (Acuña-Alonzo, et al., 2010). Estos resultados permiten suponer que la presencia de alelo A puede ser un marcador de riesgo para niveles bajos de HDL en población mexicana.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, se fortalece la hipótesis planteada, donde se planteó que los polimorfismos rs7108738 y rs9282541 están asociados con fenotipos de obesidad y variables de composición corporal y bioquímicas en la población de monterrey, por lo que estos SNPs pueden ser propuestos como marcadores genéticos para obesidad y alteraciones metabólicas.

Este estudio tiene sus limitaciones y fortalezas. Como parte de las limitaciones fueron el tamaño de la muestra, la muestra no fue seleccionada de manera “aleatoria” en la población general, pues consistió principalmente de mujeres entre 18 y 50 años aparentemente sanas, por lo que la prevalencia de síndrome metabólico fue pequeña y estos resultados no pueden ser aplicados a población en general. Otra limitante es que, debido al diseño transversal, no es posible explorar relación causal entre los polimorfismos y la composición corporal y síndrome metabólico.

Como fortalezas de este estudio se tienen mediciones precisas de composición corporal con el equipo DXA, utilizando criterios de medición precisos y puntos de corte presentados para predecir el estado de obesidad. Hasta donde sabemos, el presente estudio es el primero en demostrar estos resultados en población de monterrey, NL. Con estos hallazgos, se desea contribuir al conocimiento de composición corporal, la obesidad y sus subtipos, así como de marcadores genéticos para obesidad y alteraciones metabólicas.



## 9. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos de este estudio, se concluye lo siguiente:

La frecuencia de obesidad difiere al utilizar los diferentes indicadores reportados. El IMC es el indicador más utilizado, mientras que utilizar más de un indicador, es de relevancia para la práctica profesional.

La población se compone de un gran número de individuos con alteraciones metabólicas con ausencia de su conocimiento. La frecuencia de estas fueron más elevadas a lo esperado al tratarse de un reclutamiento de mujeres “sanas”.

Se identificaron los 4 fenotipos de obesidad, donde el fenotipo de mayor frecuencia fue el NWO, seguido del MHO, y el de menor frecuencia fue el MONW. Cada fenotipo presenta características definidas y diferentes entre sí.

Este trabajo es el primer reporte sobre las frecuencias genotípicas y alélicas de estos polimorfismos en mujeres del noroeste de México. Las frecuencias genotípicas fueron similares a lo reportado en otras poblaciones para ambos polimorfismos.

Se encontró mayor frecuencia del alelo T del polimorfismo del gen *SOX6* en el fenotipo NWO+MONW que en el fenotipo NWL. Así mismo, se encontró que la presencia del alelo G representa una asociación de menor riesgo a pertenecer al fenotipo NWO+MONW, siendo un marcador de protección ante adiposidad en fenotipos con IMC <25 kg/m<sup>2</sup>.

Por primera vez se encontraron asociaciones significativas del polimorfismo rs7108738 con variables antropométricas y de composición corporal relacionadas a adiposidad. Además, se encontraron asociaciones del rs9282541 con alteraciones metabólicas relacionadas a niveles de colesterol HDL en población total. Estas asociaciones permanecieron significativas en algunas de las variables al segmentar a la población por los fenotipos de obesidad.

Con los resultados de este estudio, se sugiere que estos polimorfismos podrían ser utilizados como marcadores genéticos ante la adiposidad y niveles bajos de HDL-c. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales.

## 10. REFERENCIAS

- Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J., Villarreal-Molina, T., Arellano-Campos, O., Hünemeier, T., Moreno-Estrada, A., Ortiz-López, M.A., Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Villalobos-Comparan, M., Jacobo-Albavera, L., Ramírez-Jiménez, S., Sikora, M., Zhang, L-H., Pape, T., Granados-Silvestre, M.A., Montufar-Robles, I., Gómez-Trejo, C., ... Canizales-Quinteros, S. (2010). A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*, 19(14), 2877-2885. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq173>
- Babashamsi, M. M., Koukhaloo, S. Z., Halalkhor, S., Salimi, A., & Babashamsi, M. (2019). ABCA1 and metabolic syndrome; a review of the ABCA1 role in HDL-VLDL production, insulin-glucose homeostasis, inflammation and obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1529-1534. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.004>
- Bakhtiari, A., Hajian-Tilaki, K., & Ghanbarpour, A. (2018). Metabolic syndrome and different obesity phenotypes in the elderly women population: Iran's Health System on aging. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 9(3), 252–259. <https://doi.org/10.22088/cjim.9.3.252>
- Banack, H. R., Wactawski-Wende, J., Hovey, K. M., & Stokes, A. (2017). Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? *The Journal of The North American Menopause Society*, 25(3), 307–313. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000989>
- BECKMAN COULTER SYNCHRON System(s) (2015-a). Glucose Chemistry Information Sheet. [https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/B31851/%25%25/EN\\_GLUH.pdf](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/B31851/%25%25/EN_GLUH.pdf)
- BECKMAN COULTER SYNCHRON System(s) (2015-b). Triglycerides Chemistry Information Sheet.

[https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/A18554/%25%25/EN\\_TG.pdf](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/A18554/%25%25/EN_TG.pdf)

BECKMAN COULTER SYNCHRON System(s) (2015-c). Cholesterol Chemistry Information Sheet.

[https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/A18476/%%%/EN\\_CHOL.pdf](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/A18476/%%%/EN_CHOL.pdf)

BECKMAN COULTER SYNCHRON System(s) (2015-d). LDL Cholesterol Chemistry Information Sheet.

[https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/A18513/%%%/EN\\_LDLD.pdf](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/A18513/%%%/EN_LDLD.pdf)

BECKMAN COULTER SYNCHRON System(s) (2015-e). HDL Cholesterol Chemistry Information Sheet.

[https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/B48208/%%%/EN\\_HDL.pdf](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/B48208/%%%/EN_HDL.pdf)

Betancourt Núñez, A., Márquez Sandoval, F., Babio, N., & Vizmanos, B. (2018). Metabolic syndrome components in young health professionals; LATIN America METabolic Syndrome (LATINMETS) Mexico study. *Nutrición Hospitalaria*, 35(4), 864-873. <https://doi.org/10.20960/nh.1694>

Cámara de Diputados del H. Congreso de la Union. (2017). Ley General De Protección De Datos Personales En Posesión De Sujetos Obligados, 1–52. <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGPDPPSO.pdf>

Capers, P. L., Kinsey, A. W., Miskell, E. L., & Affuso, O. (2016). Visual Representation of Body Shape in African-American and European American Women: Clinical Considerations. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*, 9 (S1), 63-70. <https://doi.org/10.4137/cmwh.s37587>

Chang, C.-S., Lu, Y.-J., Chang, H.-H., Hsu, S.-H., Kuo, P.-H., Shieh, C.-C., Yao, W.-J., Hsu, M.-C., Young, K.-C., Lin, W.-Y., Huang, K.-C., Wu, C.-H. & Tsai, Y.-S. (2016). Role of adiponectin gene variants, adipokines and hydrometry-based percent body fat in metabolically healthy and abnormal obesity. *Obesity Research and Clinical Practice*, 12(1), 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.05.003>

- Cheng, M., Mei, B., Zhou, Q., Zhang, M., Huang, H., Han, L., & Huang, Q. (2018). Computational analyses of obesity associated loci generated by genome-wide association studies. *PLoS ONE*, *13*(7), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199987>
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*, *7*(4), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
- Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue : an endocrine organ. *Archives of Medical Science*, 193–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
- Correa-Rodríguez, M., Schmidt-RioValle, J., & Rueda-Medina, B. (2018). SOX6 rs7117858 polymorphism is associated with osteoporosis and obesity-related phenotypes. *European Journal of Clinical Investigation*, *48*(10), 1–7. <https://doi.org/10.1111/eci.13011>
- De Lorenzo, A., Bianchi, A., Maroni, P., Iannarelli, A., Di Daniele, N., Iacopino, L. & Di Renzo, L. (2013). Adiposity rather than BMI determines metabolic risk. *International Journal of Cardiology*. *166* (1); 111-117. [https://doi.org/10.1016.j.ijcard.2011.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.006)
- De Lorenzo, A., Soldati, L., Sarlo, F., Calvani, M., Di Lorenzo, N., & Di Renzo, L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(2), 681–703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.681>
- Du, W., Hu, Z., Wang, L., Li, M., Zhao, D., Li, H., Wei, J. & Zhang, R. (2019). ABCA1 Variants rs1800977 (C69T) and rs9282541 (R230C) Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes. *Public Health Genomics*. <https://doi.org/10.1159/000505344>
- Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Obesity and Lipotoxicity*. 1-17. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1)
- Ensembl Genome Browser. (s.f.-a). rs7108738 (SNP).

- [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?r=11:15688038-15689038;v=rs7108738;vdb=variation;vf=85084826](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=11:15688038-15689038;v=rs7108738;vdb=variation;vf=85084826)
- Ensembl Genome Browser. (s.f.-b). rs9282541 (SNP).  
[https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?r=9:104858054-104859054;v=rs9282541;vdb=variation;vf=687436879](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=9:104858054-104859054;v=rs9282541;vdb=variation;vf=687436879)
- Fanghänel-Salmón, G., Gutiérrez-Salmeán, G., Samaniego, V., Meaney, A., Sánchez-Reyes, L., Navarrete, U., Alcocer, L., Olivares-Corichi, I., Najera, N., Ceballos, G. & Meaney, E. (2015). *Nutrición Hospitalaria*. 32 (1): 182-188. <http://doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.8646>
- Fenech, M., El-Sohemy, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T.-A. C., Tai, E. S., Milner, J., Koh, W.-P., Xie, L., Zucker, M., Buckley, M., Cosgrove, L., Lockett, T., Fung, K.y.C. & Head, R. (2011). Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4(2), 69–89. <https://doi.org/10.1159/000327772>
- Flores-Viveros, K. L., Aguilar-Galarza, B. A., Ordóñez-Sánchez, M. L., Anaya-Loyola, M. A., Moreno-Celis, U., Vázquez-Cárdenas, P., & García-Gasca, T. (2019). Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obesity Research and Clinical Practice*, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.10.012>
- GE Healthcare Lunar (2015). Radiodensitómetro óseo con software enCORE. Manual de usuario.
- Goodarzi, M. O. (2017). Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(3), 223–236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)
- Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 461–465. <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/83/2/461S/4650268>

- Hwang, Y.-C., Hayashi, T., Fujimoto, W. Y., Kahn, S. E., Leonetti, D. L., McNeely, M. J., & Boyko, E. J. (2015). Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *International Journal of Obesity*, 39(9), 1365-1370. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.75>
- International Diabetes Federation. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. [www.idf.org](http://www.idf.org)
- Jacobo-Albavera, L., Posadas-Romero, C., Vargas-Alarcón, G., Romero-Hidalgo, S., Posadas-Sánchez, R., González-Salazar, M. del C., Carnevale, A., Canizales-Quinteros, S., Medina-Urrutia, A., Antúnez-Argüelles, E., & Villarreal-Molina, T. (2015). Dietary fat and carbohydrate modulate the effect of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) R230C variant on metabolic risk parameters in premenopausal women from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *Nutrition & Metabolism*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0040-3>
- Kelly, T., Wilson, K. & Heymsfield, S. (2009). Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. *PLoS ONE* 4(9): e7038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>
- Kroll, C., Condeixa de França, P. H., & Mastroeni, M. F. (2018). Association between FTO gene polymorphism and excess body weight in women from before to after pregnancy: A cohort study. *American Journal of Human Biology*, 1–10. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23164>
- León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., Villalobos-Comparán, M., Villarreal-Molina, T., Romero-Hidalgo, S., López-Contreras, B., Gutiérrez-Vidal, R., Vega-Badillo, J., Jacobo-Albavera, L., Posadas-Romeros, C., Canizales-Román, A., Del Río-Navarro, B., Campos-Pérez, F., Acuña-Alonzo, V., Aguilar-Salinas, C. & Canizales-Quinteros, S. (2013). Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070640>
- Leow, S. C., Poschmann, J., Too, P. G., Yin, J., Joseph, R., McFarlane, C.,

- Dogra, S., Shabbir, A., Ingham, P., Prabhakar, S., Leow, M., Lee, Y.S., Ng, K.L., Chong, Y.S., Gluckman, P. & Stünkel, W. (2016). The transcription factor SOX6 contributes to the developmental origins of obesity by promoting adipogenesis. *The Company of Biologist*, 143(6), 950–961. <https://doi.org/10.1242/dev.131573>
- Liu, P., Ma, F., Lou, H. & Liu, Y. (2013). The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health*. 13:629.
- Liu, Y.-Z., Pei, Y.-F., Liu, J.-F., Yang, F., Guo, Y., Zhang, L., Liu, X.-G., Yan, H., Wang, L., Zhang, Y.-P., Levy, S., Recker, R. & Deng, H.-W. (2009). Powerful bivariate Genome-wide association analyses suggest the SOX6 gene influencing both obesity and osteoporosis phenotypes in males. *PLoS ONE*, 4(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006827>
- Lu, Y.-C., Lin, Y. C., Yen, A. M.-F., & Chan, W. P. (2019). Dual-energy X-ray absorptiometry-assessed adipose tissues in metabolically unhealthy normal weight Asians. *Scientific Reports*, 9(1), <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53557-9>
- Macias, N., Quezada, A. D., Flores, M., Valencia, M. E., Denova-Gutiérrez, E., Quiterio-Trenado, M., Gallegos-Carrillo, K., Barquera, S. & Salmerón, J. (2014). Accuracy of body fat percent and adiposity indicators cut off values to detect metabolic risk factors in a sample of Mexican adults. *BMC Public Health*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-341>
- Mahan, L. K., Escott-Stump, S., & Raymond, J. L. (2012). *Dietoterapia* (Elsevier).
- Mejía, G. A., & R., M. A. (2006). *Interpretación Clínica del Laboratorio*. Editorial Médica Panamericana.
- National Center for Biotechnology Information. (n. d.-a). *SOX6. SRY-box transcription factor 6 [Homo sapiens (human)] - Gene*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55553>
- National Center for Biotechnology Information. (n. d.-b). *ABCA1. ATP binding cassette subfamily A member 1 [Homo sapiens (human)] - Gene*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/19>

Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. Diario Oficial de la Federación, Estados Unidos Mexicanos.

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/087ecolssa.html>

- Ochoa-Guzmán, A., Moreno-Macías, H., Guillén-Quintero, D., Chávez-Talavera, O., Ordóñez-Sánchez, M. L., Segura-Kato, Y., Ortiz, V., Díaz-Díaz, E., Muñoz-Hernández, L., García, A., Pérez-Méndez, O., Zentella-Dehesa, A., Aguilar-Salinas, A. & Tusié-Luna, M. T. (2020). R230C but not -565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL - cholesterol levels. *Journal of Endocrinological Investigation*. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01187-8>
- Ojeda-Granados, C., Panduro, A., Gonzalez-Aldaco, K., Sepulveda-Villegas, M., Rivera-Iñiguez, I., & Roman, S. (2017). Tailoring Nutritional Advice for Mexicans Based on Prevalence Profiles of Diet-Related Adaptive Gene Polymorphisms. *Journal of Personalized Medicine*, 7(4), 16. <https://doi.org/10.3390/jpm7040016>
- OMS. (2018). Obesity and overweight. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Ortega-Meléndez, A. (2016). Asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres y su potencial efecto en el tratamiento con fibratos. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Park, S., Daily, J. W., Zhang, X., Jin, H. S., Lee, H. J., & Lee, Y. H. (2016). Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. *Nutrition and Metabolism*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0096-8>
- Peltz, G., Aguirre, M.T., Sanderson, M. & Fadden, M. (2010). The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol*. 22(5): 639-647. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21056>



- Perez-Campos, L., Andrade, G., Perez-Campos, E., Huerta, T., Canseco, S., Rodal Canales, F., Cabrera-Fuentes, H., Cruz, M., Pérez Santiago, A., Alpuche, J., Zenteno, E., Ruíz, H., Cruz, R., & Jeronimo, J. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*, *151*(1), 11-21. [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_1768\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1768_17)
- Phillips, M. C. (2018). Is ABCA1 a lipid transfer protein? *Journal of Lipid Research*, *59*, 749–763. <https://doi.org/10.1194/jlr.R082313>
- QIAGEN Sample and Assay Technologies. (2014). *Gentra® Puregene® Handbook*. [file:///C:/Users/India/Downloads/HB-0326-003-1090287\\_HB\\_Gentra\\_Puregene\\_1214.pdf](file:///C:/Users/India/Downloads/HB-0326-003-1090287_HB_Gentra_Puregene_1214.pdf)
- Ramos-Lopez, O., Milagro, F. I., Allayee, H., Chmurzynska, A., Choi, M. S., Curi, R., De Caterina, R., Ferguson, L.R., Goni, L., Kang, J.X., Kohlmeier, M., Marti, A., Moreno, L.A., Pérusse, L., Prasad, c., Qi, L., Reifen, R., Riezu-Boj, J., San-Cristobal, R., ... Martínez, J.A. (2017). Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, *10*(1–2), 43–62. <https://doi.org/10.1159/000477729>
- Rastovic, M., Galic, S., Barak, O., Stokic, E. & Vasiljev, R. (2016). Heart rate variability in metabolically healthy and metabolically unhealthy obese premenopausal women. *Endocrine care*. *12* (1): 35-42. doi: 10.4183/aeb.2016.35
- Rivera, J. Á., Colchero, M. A., Fuentes, M. L., González de Cosío, T., Aguilar, C. A., Hernández, G., & Barquera, S. (2018). *Obesidad en México. La obesidad en México. Estado de política pública y recomendaciones para su prevención y control*. <https://www.slaninternacional.org/publicaciones/docs/LaObesidad enMexico.pdf>
- Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Méndez Gómez-Humarán I, Gaona-Pineda EB, Gómez-Acosta LM, Rivera-Dommarco J Ángel, Hernández-Ávila M. (2017) Diseño metodológico de la Encuesta

- Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Publica Méx.* 59(3):299-305. <https://doi.org/10.21149/8593>.
- Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Rivera-Dommarco J. (2019) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018): metodología y perspectivas. *Salud Publica Mex.* 61(6):917-23. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11095>
- Secretaria de Salud [SSA]. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. (1988). <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
- Srivastava, A., Mittal, B., Prakash, J., Srivastava, P., Srivastava, N., & Srivastava, N. (2017). A multianalytical approach to evaluate the association of 55 SNPs in 28 genes with obesity risk in North Indian adults. *American Journal of Human Biology*, 29(2), 1–17. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22923>
- Stewart, A., Marfell-Jones, M., Olds, T., & Ridder, H. de. (2011). *Protocolo Internacional para la valoración antropométrica*. (S. I. para el A. de la Cineantropometría, ed.). ISAK.
- Swainson, M.G., Batterham, A.M., Tsakirides, C., Rutherford, Z.H. & Hind, K. (2017). Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PLoS ONE*, 12 (5): e0177175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177175>
- Tariq, A., Hochfeld, W. E., Myburgh, R., & Pepper, M. S. (2013). Adipocyte and adipogenesis. *European Journal of Cell Biology*, 92(6–7), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2013.06.001>
- The Human Protein Atlas. (s.f.). SOX6. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000110693-SOX6/cell>
- Thermo Fisher SCIENTIFIC. (s.f.-a). How TaqMan Assays Work. <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html>
- Thermo Fisher SCIENTIFIC. (s.f.-b). Applied Biosystems StepOne™. Real-Time

- PCR System. <https://www.thermofisher.com/nl/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays.html>.  
[http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/cms\\_053237.pdf](http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/cms_053237.pdf)
- Thermo Fisher SCIENTIFIC. (2010). Thermo Scientific NanoDrop Spectrophotometers. <https://www.thermofisher.com/document-connect/document-connect.html?url=https%3A%2F%2Fassets.thermofisher.com%2FTFS-Assets%2FCAD%2Fmanuals%2Fts-nanodrop-nucleicacid-olv-r2.pdf&title=TmFub0Ryb3AgTnVjbGVpYyBBY2lklEhhbmRib29r>
- Torresani, M. E., & Somoza, M. I. (2011). *Cuidado nutricional cardiometabólico*. Librería AKADIA.
- Tsatsoulis, A. & Paschou, S. (2020). Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies and Consequences. *Current Obesity Reports*. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0>
- Velazquez-Alva, M., Irigoyen-Camacho, M., Huerta-Huerta, R. & Delgadillo-Velazquez, J. (2014). A Comparison of Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Two Bioelectrical Impedance Analyzers to Measure Body Fat Percentage and Fat-Free Mass Index in a Group of Mexican Young Women. *Nutrición Hospitalaria*. 29 (5): 1038-46
- Villalobos-Comparán, M., Antuna-Puente, B., Villarreal-Molina, M. T., Canizales-Quinteros, S., Velázquez-Cruz, R., León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., González-Barrios, J.A., Merino-garcía, J.L., Thompson-Bonilla, M.R., Jarquin, D., Sánchez-Hernández- e., Rodríguez-Arellano, M.E., Posadas-Romero, c., Vargas-Alarcón, G., Campos-Pérez, F., Quiterio, M., Salmerón-Castro, J., Carnevale, A. & Romero-Hidalgo, S. (2017). Interaction between FTO rs9939609 and the Native American-origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican population. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0410-y>
- Villalobos-Comparán, M., Jiménez-Ortega, R. F., Estrada, K., Parra-Torres, A. Y., González-Mercado, A., Patiño, N., Castillejos-López, M., Quiterio, M., Fernández-López, J.C., Ibarra, B., Romero-Hidalgo, S., Salmerón, J. &

- Velázquez-Cruz, R. (2017). A pilot genome-wide association study in postmenopausal Mexican-Mestizo women implicates the RMND1/CCDC170 locus is associated with bone mineral density. *International Journal of Genomics*. <https://doi.org/10.1155/2017/5831020>
- Villarreal-Molina, M. T., Aguilar-Salinas, C. A., Rodríguez-Cruz, M., Riaño, D., Villalobos-Comparan, M., Coral-Vazquez, R., Menjivar, M., Yescas-Gomez-P., Königsoerg-Fainstein, M., Romero-Hidalgo, S., Tusie-Luna, M.T. & Canizales-Quinteros, S. (2007). The ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican Population:association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*, 56(July), 1881–1887. <https://doi.org/10.2337/db06-0905>.
- Wang, F., Ji, Y., Chen, X., Song, Y., Huang, S., Zhou, C., Huang, C., Chen, Z., Zhang, L. & Ge, J. (2019). ABCA1 variants rs2230806 (R219K), rs4149313 (M8831I), and rs9282541 (R230C ) are associated with susceptibility to coronary heart disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(e22896), 1–5. <https://doi.org/10.1002/jcla.22896>
- Wardlaw, G. M., Hampl, J. S., Silvestro, R. A., & Samperio, J. O. (2005). *Perspectivas en nutrición* (McGraw-Hill).
- Xi, B., Chandak, G. R., Shen, Y., Wang, Q., & Zhou, D. (2012). Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045731>
- Yang, T.L., Guo, Y., Liu, Y.-J., Shen, H., Liu, Y.-Z., Lei, S.-F., Li, J., Tian, Q. & Deng, H.-W. (2012). Genetic variants in the SOX6 gene are associated with bone mineral density in both Caucasian and Chinese populations. *Osteoporosis*. 23(2):781-787. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1626-x>

## 11. ANEXOS

### Anexo 1. Expediente (Historia clínica nutricional)



### HISTORIA CLÍNICA NUTRICIONAL

**Proyecto:** Polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* y su relación con fenotipos de obesidad en mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León.

Expediente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

<b>DATOS PERSONALES</b>	
Nombre	_____
Estado civil	_____ Teléfono _____
Domicilio	_____ _____
Edad	_____ Fecha de nacimiento _____
Correo electrónico	_____
Ocupación	_____ Número de hijos _____

<b>Lugar de nacimiento</b>	
Personal	_____
Abuelo paterno	_____
Abuela paterna	_____
Madre	_____
Abuelo materno	_____
Abuela materna	_____

## ANTECEDENTES DE SALUD / ENFERMEDAD

Enfermedad diagnosticada \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Intervenciones quirúrgicas \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Alergias \_\_\_\_\_ Especificar \_\_\_\_\_

Presión arterial \_\_\_\_\_

### Padecimiento actual

Gastritis (        )      Indigestión (        )      Náuseas (        )

Estreñimiento (        )      Pirosis (        )      Dentadura (        )

Colitis (        )      Diarrea (        )      Úlcera (        )

Otros: \_\_\_\_\_

	Personal	Familiar	Familiar. Patología.
Cardiopatías	(    )	(    )	_____
Diabetes Mellitus	(    )	(    )	_____
Hipertensión arterial	(    )	(    )	_____
Obesidad	(    )	(    )	_____
Hipercolesterolemia	(    )	(    )	_____
Hipertrigliceridemia	(    )	(    )	_____
Enfermedad hepática	(    )	(    )	_____
Enfermedad renal	(    )	(    )	_____
Trastornos hormonales	(    )	(    )	_____
Cáncer	(    )	(    )	_____
Osteoporosis y fracturas	(    )	(    )	_____
Hipertiroidismo	(    )	(    )	_____
Hiperparatiroidismo	(    )	(    )	_____
Síndrome de Cushing	(    )	(    )	_____
Insuficiencia renal	(    )	(    )	_____
Hepatopatías	(    )	(    )	_____
Enfermedad de Crohn	(    )	(    )	_____
Artritis reumatoide	(    )	(    )	_____
Otra _____			_____

### ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS

Número de embarazos \_\_\_\_\_ Partos \_\_\_\_\_ Cesáreas \_\_\_\_\_ Abortos \_\_\_\_\_  
Embarazo actual \_\_\_\_\_ (SDG) Anticonceptivos \_\_\_\_\_

### ANÁLISIS BIOQUÍMICOS

	Fecha	mg/dL
Glucosa	_____	_____
Triglicéridos	_____	_____
Colesterol total	_____	_____
Colesterol HDL	_____	_____
Colesterol LDL	_____	_____

### INDICADORES DIETÉTICOS

Número de comidas al día \_\_\_\_\_ ¿Quién la prepara? \_\_\_\_\_  
Desayuno ( ) Comida ( ) Cena ( ) Colaciones ( ) \_\_\_\_\_  
Tiempo que tarda en consumir la comida \_\_\_\_\_

¿Agrega sal a la comida ya preparada? \_\_\_\_\_  
¿Ha modificado su alimentación en los últimos 6 meses? (Trabajo, estudio) \_\_\_\_\_

Apetito: Bueno \_\_\_\_\_ Malo \_\_\_\_\_ Regular \_\_\_\_\_

¿Toma algún complemento/suplemento? \_\_\_\_\_ ¿cual? y ¿por qué?

¿Ha utilizado medicamentos para bajar de peso? \_\_\_\_\_ ¿cuál? \_\_\_\_\_

¿Ha llevado algún régimen dietético? \_\_\_\_\_

Duración \_\_\_\_\_ Cuánto se apegó a ella \_\_\_\_\_

Vasos de agua natural al día (L-J) \_\_\_\_\_ (V-D) \_\_\_\_\_

Otras: Leche \_\_\_\_\_ Jugo \_\_\_\_\_ Café \_\_\_\_\_ Otra \_\_\_\_\_

Alcohol: Cerveza \_\_\_\_\_ Otra \_\_\_\_\_

## INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Nombre \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

	Medición 1	Medición 2
<b>Peso</b>		
<b>Estatura</b>		
<b>IMC</b>		
<b>Circunferencia de cintura</b>		
<b>Circunferencia de cadera</b>		
<b>Índice cintura cadera</b>		
<b>Pliegue tricpital</b>		
<b>Pliegue bicipital</b>		
<b>Pliegue suprailíaco</b>		
<b>Pliegue subescapular</b>		
<b>Pliegue muslo medial</b>		
<b>Pliegue abdominal</b>		

<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>
¿Realiza actividad física o ejercicio? _____ ¿Cuál? _____
¿Con qué frecuencia? _____
¿Cuántos minutos? _____ ¿Desde cuándo? _____
Describe una lista de actividades que realiza al día:
_____
_____
_____
_____
_____



## Anexo 2. Carta de consentimiento informado



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**Dirigido a:** mujeres de 18 a 50 años residentes del área metropolitana de Monterrey, NL.

**Título del estudio:** “Polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* y su relación con fenotipos de obesidad en mujeres de 18 a 50 años del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León”

**Nombre del Investigador Principal:** Dr. Zacarías Jiménez Salas (Ced. Prof. 1284164).

**Fecha aprobación por el Comité de ética:** -

---

#### **Propósito del estudio:**

Evaluar la asociación de los polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs9282541 del gen *ABCA1* con los fenotipos de obesidad y variables de composición corporal y bioquímicas de la población estudiada.

En este estudio deseamos asociar estas variantes genéticas con diversos fenotipos de obesidad así como con el Índice Masa Corporal, porcentaje y distribución de grasa, riesgo a síndrome metabólico, entre otras.

Le pedimos participar en este estudio porque usted forma parte de la población de 18 a 50 años que residen en el área metropolitana de Monterrey, Nuevo León y cumple con el requisito de no presentar alguna enfermedad crónica diagnosticada como diabetes mellitus, enfermedades óseas o síndrome de ovario poliquístico.

Si usted decide participar en el estudio, es importante que considere la siguiente información. Siéntase libre de preguntar cualquier asunto que no le quede claro.

#### **Procedimientos realizados en el estudio:**

Su participación consistirá en:

- Contestar la Historia clínica nutricional: se le solicitará complete un cuestionario de la manera más atenta y honesta posible. Ésta tendrá una duración aproximada de 30 minutos.
- Permitir la extracción de 2 tubos de 5 mL de sangre: el primer tubo será para el análisis bioquímico de glucosa, triglicéridos y colesterol HDL y el segundo tubo será para extracción de ADN. Este procedimiento consiste en la toma de sangre venosa localizada en la parte interior del codo; esto se realiza en instalaciones cómodas e higiénicas; como primer paso se introducirá la aguja en el Vacutainer (corroborando de que se trata de una aguja nueva con sello), posteriormente se

desinfectará la zona del piquete y se destapará e introducirá la aguja en la zona mencionada, una vez dentro de la vena se empuja con firmeza el tubo con vacío y comenzará a succionar la sangre del paciente, una vez completado el primer tubo se sustituirá por el segundo tubo y una vez terminado esto, se retirará el tubo y torniquete y posteriormente se sacará la aguja del brazo poniendo una torunda con alcohol en el sitio de punción. El paciente doblará el brazo por 5 minutos.

- Evaluación de la composición corporal: en donde se debe acudir con ropa ligera y un ayuno de mínimo 10 horas. Las mediciones que se tomarán serán: estatura (con un estadiómetro SECA®), peso (Tanita® BC554), circunferencia de cintura y cadera (con una cinta Lufkin con graduación milimétrica) de acuerdo a protocolos estandarizados. Los valores de porcentaje y distribución de grasa, kilogramos de masa magra y masa grasa se obtendrán por medio de la absorciometría dual de rayos X o DXA (con un densitómetro Lunar PRODIGY Advance, General Electric). Se tomará una medición de cuerpo completo donde las participantes deben portar ropa ligera ajustada y despojarse de todo tipo de objetos metálicos; se toma una posición “boca arriba” en la mesa del equipo y en posición relajada y extremidades extendidas. Durante la medición se debe permanecer inmóvil.

Las muestras de ADN serán extraídas y analizadas por la candidata a máster en ciencias Diana Gual López en el Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) así como en el Instituto Nacional de Medicina Genómica en la Ciudad de México.

Una vez terminado este estudio, si usted está de acuerdo, la muestra se almacenará en un banco de sueros y ADN (biobanco), en el cual se almacenará en las condiciones adecuadas para realizar otros estudios en el futuro, relacionados con características genéticas que pudieran encontrarse asociadas a la salud nutricional. Este biobanco en el que se conservarán sus muestras pertenece al Laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la UANL. Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortales.

### **Riesgos del estudio:**

Usted puede sentir algunas inconveniencias o riesgos si decide participar en el estudio, por lo que le informamos de las posibles molestias o riesgos derivados de los procedimientos:

- En la toma de muestra de sangre: malestar, dolor y formación de hematoma en el sitio del piquete de la vena. En algunos casos pudiera ocasionar sensación de mareo o desmayo.
- En la evaluación de composición corporal, al ser un método simple, rápido y no invasivo no requiere preparación especial y se considera no tiene efectos secundarios y sus riesgos son considerados como mínimos. El DXA produce una pequeña exposición de radiación ionizante (sin embargo, es considerada una dosis segura a la salud).

Los procedimientos serán realizados y monitoreados por personal capacitado, y en caso de algún evento adverso se contará con el apoyo de los servicios médicos de la universidad.

**Confidencialidad de los datos:**

- Las muestras serán etiquetadas con un número de folio, evitando la vinculación con los datos personales de los participantes.
- En la creación de la base de datos y muestras se identificarán los datos de los sujetos por medio del folio asignado y no con su nombre, asegurando la confidencialidad y conservando el anonimato.
- Los datos genéticos no se incluirán en algún expediente clínico ni se le proporcionarán a su médico.

**Beneficios:**

- Los beneficios que usted obtendrá por participar en este estudio incluyen la evaluación de composición por medio del equipo DXA, análisis bioquímico (glucosa, triglicéridos y colesterol HDL) y toma de presión sanguínea sin ningún costo.
- En el examen genético usted no obtendrá algún beneficio directo o inmediato, pero al proporcionar las muestras para obtención de información genética los datos ayudarán a comprender mejor cómo las variantes genéticas pueden afectar la salud y de esta manera poder ayudar a más personas en el futuro. Con lo anterior se generará información para este y estudios posteriores.
- Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

**Participación Voluntaria/ Retiro del estudio:**

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de decidir qué muestras son las que está de acuerdo en proporcionar o de negarse a participar o de retirar su participación en el estudio en el momento en que desee. Podrá solicitar también que se retiren sus muestras del estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia, para ello le pedimos dirigirse al investigador/a responsable del estudio, Dr. Zacarías Jiménez Salas (cédula profesional 1284164) (correo electrónico: [zacarias.jimenezs@uanl.mx](mailto:zacarias.jimenezs@uanl.mx))

Agradecemos y apreciamos su interés por participar en esta investigación, así como el esfuerzo de acudir hasta las instalaciones del CINSP.

**Aviso de Privacidad:**

El investigador principal de este estudio, Dr. Zacarías Jiménez Salas., es responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que proporcione, los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los datos personales que le solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Usted puede solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo [zacarias.jimenezs@uanl.mx](mailto:zacarias.jimenezs@uanl.mx).

Si usted acepta participar en el estudio, se le entregará una copia de este documento que le pedimos sea amable de firmar.

**Por favor marque cada uno de los recuadros de abajo para indicar su decisión**

- Mis muestras/información genética puede ser utilizada solo para este estudio.
- Mis muestras/información genética puede ser utilizada para este estudio y para investigación futura.
- Mis muestras pueden ser almacenadas en un banco de muestras/ biobanco.
- Sí deseo conocer los resultados de la información generada en este estudio.

**Declaración de la persona que da el consentimiento**

- Se me ha leído esta Carta de consentimiento.
- Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.
- He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.
- Entiendo la información otorgada, estoy de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también estoy de acuerdo en permitir que la información de salud sea usada como se describió antes.

**PARTICIPANTE:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha/hora \_\_\_\_\_

**TESTIGO 1**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Relación con la participante: \_\_\_\_\_

Fecha/hora: \_\_\_\_\_

**TESTIGO 2**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Relación con la participante: \_\_\_\_\_

Fecha/hora: \_\_\_\_\_

**Nombre y firma del investigador o persona que obtiene el consentimiento:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha/hora \_\_\_\_\_

## APÉNDICE DE TABLAS

**Tabla suplementaria 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7108738-SOX6 y rs9282541-ABCA1 en los fenotipos de estudio.**

Genotipo		NWL N= 46	NWO+MONW N=118	<sup>1</sup> p	MHO N=68	MUO N=46	<sup>2</sup> p	<sup>3</sup> p
<b>rs7108738 SOX6</b>	TT	22 (47.8)	78 (66.1)		43 (63.2)	29 (63.0)		
	TG	19 (41.3)	36 (30.5)	<b>0.046**</b>	22 (32.4)	15 (32.6)	1.00**	0.355**
	GG	5 (10.9)	4 (3.4)		3 (4.4)	2 (4.3)		
	T	63 (68.5)	192 (81.4)	<b>0.012*</b>	108 (79.4)	73 (79.3)	0.991*	0.082*
	G	29 (31.5)	44 (18.6)		28 (20.6)	19 (20.7)		
<b>rs9282541 ABCA1</b>	GG	41 (89.1)	103 (87.3)		59 (86.8)	37 (80.4)		
	GA	5 (10.9)	14 (11.9)	1.00**	8 (11.8)	9 (19.6)	0.415**	0.771**
	AA	0 (0.0)	1 (0.8)		1 (1.5)	0 (0.0)		
	G	87 (94.6)	220 (93.2)	0.655*	126 (92.6)	83 (90.2)	0.515*	0.702*
	A	5 (5.4)	16 (6.8)		10 (7.4)	9 (9.8)		

N= 278. Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo presentes en los fenotipos de estudio. <sup>1</sup>p= valor de p del análisis entre los fenotipos “con peso normal”, <sup>2</sup>p= valor de p del análisis entre los fenotipos “con obesidad” y <sup>3</sup>p= valor de p del análisis entre todos los fenotipos. NWL= peso normal magro, NWO= peso normal obeso, MONW= peso normal metabólicamente enfermo. MHO= con obesidad metabólicamente sano, MUO= con obesidad metabólicamente enfermo.

Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

\*= resultado de la prueba Chi<sup>2</sup>

\*\*= resultado de la prueba exacta de Fisher

**Tabla suplementaria 2. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con los fenotipos de obesidad bajo el modelo dominante.**

FENOTIPOS DE OBESIDAD	Genotipo N (%)		OR (95% CI)	Valor p
	TT	TG + GG		
<b>NWL</b>	22 (47.83)	24 (52.17)	Referencia	-
<b>NWO + MONW</b>	78 (66.10)	40 (33.90)	<b>0.457 (0.224/0.933)</b>	<b>0.032</b>
<b>MHO</b>	43 (63.24)	25 (36.76)	0.559 (0.247/1.265)	0.163
<b>MUO</b>	29 (63.04)	17 (36.96)	0.554 (0.213/1.440)	0.226

Grupo de referencia son aquellos con NWL y genotipo TT. Los datos se muestran como frecuencias (N) y porcentajes (%). Análisis bajo el modelo de herencia dominante (TT, TG+GG). NWL= peso normal magro, NWO= peso normal obeso, MONW= peso normal metabólicamente enfermo. MHO= con obesidad metabólicamente sano, MUO= con obesidad metabólicamente enfermo. Se muestran los valores de odds ratio (OR), intervalos de confianza (95% CI) y valor p de cada fenotipo utilizando regresión logística multinomial ajustado por edad y actividad física. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

**Tabla suplementaria 3. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con los fenotipos de obesidad bajo el modelo dominante.**

Fenotipos de obesidad	Genotipo N (%)		OR (95% CI)	Valor p
	GG	GA + AA		
<b>NWL</b>	41 (89.13)	5 (10.87)	1	
<b>NWO + MONW</b>	103 (87.29)	15 (12.71)	0.984 (0.323/2.992)	0.977
<b>MHO</b>	59 (86.76)	9 (13.24)	0.669 (0.194/2.520)	0.584
<b>MUO</b>	37 (80.43)	9 (19.57)	0.835 (0.213/3.278)	0.796

Grupo de referencia son aquellos con NWL y genotipo GG. Los datos se muestran como frecuencias (N) y porcentajes (%). Análisis bajo el modelo de herencia dominante (GG, GA+AA). NWL= peso normal magro, NWO= peso normal obeso, MONW= peso normal metabólicamente enfermo. MHO= con obesidad metabólicamente sano, MUO= con obesidad metabólicamente enfermo. Se muestran los valores de odds ratio (OR), intervalos de confianza (95% CI) y valor p de cada fenotipo utilizando regresión logística multinomial ajustado por edad y actividad física.

**Tabla suplementaria 4. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas.**

Riesgo de alteraciones metabólicas	Genotipo N (%)		OR (95% CI)	Valor p
	TT	TG + GG		
<b>Sobrepeso y obesidad</b>				
< 25 kg/m <sup>2</sup>	100 (60.97)	64 (39.02)	1	
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	72 (63.16)	42 (36.84)	1.007 (0.573/1.770)	0.981
<b>% Grasa Corporal Total</b>				
Normal (< 30%)	27 (49.09)	28 (50.91)	1	
Alto (≥ 30%)	136 (66.66)	68 (33.33)	0.479 (0.249/0.918)	<b>0.027</b>
<b>Obesidad abdominal</b>				
No (cintura < 80 cm)	69 (54.33)	58 (45.67)	1	
Si (cintura ≥ 80 cm)	103 (68.21)	48 (31.79)	0.548 (0.315/0.954)	<b>0.034</b>
<b>Hipertensión</b>				
No (< 130/85 mmHg)	153 (62.20)	93 (37.80)	1	
Si (≥ 130/85 mmHg)	15 (60.0)	10 (40.0)	1.162 (0.476/2.839)	0.742
<b>Hipertrigliceridemia</b>				
No (≤ 150 mg/dL)	137 (60.62)	89 (39.38)	1	
Si (> 150 mg/dL)	23 (74.20)	8 (25.80)	0.552 (0.228/1.333)	0.186
<b>Hipoalfalipoproteinemia</b>				
No (≥ 50 mg/dL)	84 (62.69)	50 (37.31)	1	
Si (< 50 mg/dL)	87 (60.84)	56 (39.16)	1.132 (0.686/1.870)	0.627
<b>Hiperglucemia</b>				
No (< 100 mg/dL)	154 (64.17)	86 (35.83)	1	
Si (≥ 100 mg/dL)	18 (47.37)	20 (52.63)	2.359 (1.128/4.933)	<b>0.023</b>
<b>Síndrome metabólico</b>				
No (< 3 alteraciones)	143 (61.90)	88 (38.10)	1	
Si (≥ 3 alteraciones)	29 (61.70)	18 (38.30)	1.087 (0.521/2.269)	0.823
<b>Índice de masa grasa</b>				
Normal	76 (58.01)	55 (41.99)	1	
Elevado	87 (63.97)	49 (36.03)	0.646 (0.356/1.172)	0.150

Grupo de referencia son aquellos sanos (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, Porcentaje de grasa corporal total normal, circunferencia de cintura <80 cm, sin hipertensión, sin hipertrigliceridemia, sin hipoalfalipoproteinemia, sin hiperglucemia, sin síndrome metabólico e índice de masa grasa normal) y genotipo TT. Los datos se muestran como frecuencias (N) y porcentajes (%). Análisis bajo el modelo de herencia dominante (TT, TG+GG). Se muestran los valores de odds ratio (OR), intervalos de confianza (95% CI) y valor p de cada fenotipo utilizando regresión logística binaria ajustado por edad y actividad física. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

**Tabla suplementaria 5. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con sobrepeso y obesidad, porcentaje de grasa elevado y alteraciones metabólicas.**

Riesgo de alteraciones metabólicas	Genotipo		OR (95% CI)	Valor p
	GG	N (%) GA + AA		
<b>Obesidad</b>				
< 25 kg/m <sup>2</sup>	144 (87.80)	20 (12.20)	Referencia	
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	96 (84.21)	18 (15.79)	0.762 (0.338/1.718)	0.512
<b>% Grasa Corporal Total</b>				
Normal (< 30%)	48 (87.27)	7 (12.73)	Referencia	
Alto (≥ 30%)	176 (86.27)	28 (13.73)	0.698 (0.259/1.878)	0.476
<b>Obesidad abdominal</b>				
No (cintura < 80 cm)	111 (87.40)	16 (12.60)	Referencia	
Si (cintura ≥ 80 cm)	129 (85.43)	22 (14.57)	0.670 (0.295/1.521)	0.339
<b>Hipertensión</b>				
No (< 130/85 mmHg)	214 (86.99)	32 (13.01)	Referencia	
Si (≥ 130/85 mmHg)	20 (80.00)	5 (20.00)	0.970 (0.317/2.974)	0.958
<b>Hipertrigliceridemia</b>				
No (≤ 150 mg/dL)	195 (86.28)	31 (13.72)	Referencia	
Si (> 150 mg/dL)	29 (93.55)	2 (6.45)	0.265 (0.057/1.231)	0.090
<b>Hipoalfalipoproteinemia</b>				
No (≥ 50 mg/dL)	121 (90.30)	13 (9.70)	Referencia	
Si (< 50 mg/dL)	118 (82.52)	25 (17.48)	1.598 (0.762/3.352)	0.215
<b>Hiperglucemia</b>				
No (< 100 mg/dL)	209 (87.10)	31 (12.90)	Referencia	
Si (≥ 100 mg/dL)	31 (81.58)	7 (18.42)	0.998 (0.380/2.617)	0.996
<b>Síndrome metabólico</b>				
No (< 3 alteraciones)	202 (87.45)	29 (12.55)	Referencia	
Si (≥ 3 alteraciones)	38 (80.85)	9 (19.15)	0.915 (0.359/2.332)	0.853
<b>Índice de masa grasa</b>				
Normal	116 (88.55)	15 (11.45)	Referencia	
Elevado	107 (84.25)	20 (15.75)	0.841 (0.355/1.995)	0.695

Grupo de referencia son aquellos sanos (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, Porcentaje de grasa corporal total normal, circunferencia de cintura <80 cm, sin hipertensión, sin hipertrigliceridemia, sin hipoalfalipoproteinemia, sin hiperglucemia, sin síndrome metabólico e índice de masa grasa normal) y genotipo GG. Los datos se muestran como frecuencias (N) y porcentajes (%). Análisis bajo el modelo de herencia dominante (GG, GA+AA). Se muestran los valores de odds ratio (OR), intervalos de confianza (95% CI) y valor p de cada fenotipo utilizando regresión logística binaria ajustado por edad y actividad física.



**Tabla suplementaria 6a. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables antropométricas en la población total.**

	TT N=172	TG N=92	GG N=14	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO inferior/superior	p	MODELO
<b>Talla (metros)</b>	1.59	1.58	1.56	0.021	-0.007	-0.077	-0.019/0.004	0.196	ADITIVO
	(1.56 – 1.63)	(1.55 – 1.63)	(1.53 – 1.60)	0.018	-0.007	-0.057	-0.020/0.007	0.343	DOMINANTE
				0.021	-0.021	-0.082	-0.052/0.009	0.170	RECESIVO
<b>Peso (kg)</b>	62.43	60.53	58.87	0.022	-0.756	-0.079	-1.885/0.374	0.189	ADITIVO
	(54.20 – 71.83)	(52.43 – 68.07)	(49.23 – 70.70)	0.212	-2.766	-0.104	-5.570/0.038	0.053	DOMINANTE
				0.022	-2.066	-0.080	-5.094/0.962	0.180	RECESIVO
<b>Índice de Masa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.24	23.31	22.22	0.255	-0.464	-0.055	-1.335/0.407	0.295	ADITIVO
	(21.46 – 28.74)	(20.60 – 27.10)	(20.26 – 30.76)	0.256	-0.711	-0.069	-1.767/0.345	0.186	DOMINANTE
				0.252	0.131	0.006	-2.209/2.472	0.912	RECESIVO
<b>Circ. de cintura (cm)</b>	82.83	79.13	76.73	0.244	-1.630	-0.077	-3.813/0.552	0.143	ADITIVO
	(73.53 – 91.88)	(74.28 – 88.70)	(70.50 – 89.00)	0.245	-2.019	-0.079	-4.668/0.629	0.135	DOMINANTE
				0.239	-1.866	-0.033	-7.737/4.004	0.532	RECESIVO
<b>Índice Cintura Cadera</b>	0.83	0.82	0.79	0.104	-0.006	-0.046	-0.019/0.008	0.418	ADITIVO
	(0.77 – 0.88)	(0.78 – 0.87)	(0.75 – 0.87)	0.103	-0.005	-0.036	-0.022/0.011	0.533	DOMINANTE
				0.104	-0.015	-0.045	-0.052/0.022	0.427	RECESIVO
<b>Índice Cintura Talla</b>	0.52	0.49	0.49	0.270	-0.007	-0.054	-0.021/0.007	0.300	ADITIVO
	(0.47 – 0.57)	(0.46 – 0.57)	(0.45 – 0.59)	0.271	-0.010	-0.060	-0.027/0.007	0.242	DOMINANTE
				0.268	-0.004	-0.010	-0.041/0.033	0.846	RECESIVO
<b>Pliegue Tricipital (mm)</b>	23.87	23.00	19.80	<b>0.221</b>	<b>-1.391</b>	<b>-0.133</b>	<b>-2.567/-0.215</b>	<b>0.021</b>	<b>ADITIVO</b>
	(19.04 – 27.94)	(16.00 – 26.07)	(18.60 – 23.00)	<b>0.220</b>	<b>-1.625</b>	<b>-0.128</b>	<b>-3.048/-0.203</b>	<b>0.025</b>	<b>DOMINANTE</b>
				0.209	-2.035	-0.072	-5.233/1.163	0.211	RECESIVO
<b>Pliegue Suprailíaco (mm)</b>	24.87	21.13	24.04	0.124	-1.318	-0.097	-2.929/0.293	0.108	ADITIVO
	(17.30 – 29.87)	(16.27 – 25.93)	(15.90 – 29.43)	<b>0.129</b>	<b>-1.960</b>	<b>-0.120</b>	<b>-3.902/-0.017</b>	<b>0.048</b>	<b>DOMINANTE</b>
				0.115	0.165	0.005	-4.205/4.535	0.941	RECESIVO
<b>Pliegue Abdominal (mm)</b>	26.00	23.94	21.17	<b>0.162</b>	<b>-1.853</b>	<b>-0.166</b>	<b>-3.154/-0.552</b>	<b>0.005</b>	<b>ADITIVO</b>
	(21.30 – 31.04)	(19.65 – 29.23)	(18.50 – 26.43)	<b>0.159</b>	<b>-2.156</b>	<b>-0.160</b>	<b>-3.733/-0.578</b>	<b>0.008</b>	<b>DOMINANTE</b>
				0.142	-2.778	-0.092	-6.321/0.764	0.124	RECESIVO

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio dividido por genotipos (TT, TG, GG) en la población total. Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustando por edad y actividad física. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

**Tabla suplementaria 6b. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables bioquímicas y presión sanguínea en la población total.**

	<b>TT</b>	<b>TG</b>	<b>GG</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>β</b>	<b>β</b>	<b>INTERVALO</b>	<b>p</b>	<b>MODELO</b>
	<b>N=172</b>	<b>N=92</b>	<b>N=14</b>	<b>ajustado</b>	<b>β</b>	<b>Estandarizada</b>	<b>inferior/superior</b>		
<b>Presión Sistólica (mmHg)</b>	103.0	104.0	99.0	0.141	-0.519	-0.025	-2805/1.766	0.655	ADITIVO
	(98.0 – 114.0)	(98.0 – 112.0)	(94.0 – 114.0)	0.140	-0.084	-0.003	-2.868/2.700	0.953	DOMINANTE
				0.085	-1.113	-0.024	-6.391/4.166	0.678	RECESIVO
<b>Presión Diastólica (mmHg)</b>	69.0	69.0	65.5	0.085	-0.232	-0.013	-2.214/1.750	0.818	ADITIVO
	(61.0 – 75.0)	(62.0 – 74.0)	(63.0 – 72.0)	0.085	-0.111	-0.005	-2.525/2.302	0.928	DOMINANTE
				0.202	-1.477	-0.025	-7.710/4.756	0.641	RECESIVO
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	81.09	82.83	86.09	0.090	1.013	0.033	-2.511/4.536	0.572	ADITIVO
	(72.57 – 92.37)	(72.02 – 95.22)	(78.21 – 97.04)	0.089	0.606	0.016	-3.672/4.885	0.781	DOMINANTE
				0.092	4.323	0.052	-5.115/13.761	0.368	RECESIVO
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	84.50	71.97	81.06	0.185	-4.916	-0.065	-13.332/3.500	0.251	ADITIVO
	(66.00 – 112.82)	(57.52 – 99.76)	(69.68 – 97.00)	0.189	-8.386	-0.092	-18.599/1.827	0.107	DOMINANTE
				0.181	5.356	0.027	-17.184/27.896	0.640	RECESIVO
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	49.54	48.58	45.29	0.057	-0.646	-0.030	-3.174/1.883	0.615	ADITIVO
	(40.14 – 57.66)	(39.42 – 57.08)	(34.35 – 58.97)	0.057	-0.652	-0.025	-3.722/2.418	0.676	DOMINANTE
				0.057	-1.460	-0.025	-8.234/5.315	0.672	RECESIVO
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	155.00	152.85	139.14	0.002	-4.426	-0.068	-12.726/3.874	0.295	ADITIVO
	(127.70 – 187.00)	(129.62 – 175.32)	(126.67 – 166.92)	0.002	-4.963	-0.063	-15.001/5.075	0.331	DOMINANTE
				0.000	-7.512	-0.042	-29.953/14.928	0.510	RECESIVO
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	87.17	84.66	83.59	-0.002	-2.488	-0.040	-10.384/5.409	0.535	ADITIVO
	(64.58 – 116.60)	(60.93 – 105.20)	(63.07 – 93.77)	-0.002	-2.556	-0.034	-12.105/6.992	0.598	DOMINANTE
				-0.002	-5.384	-0.032	-26.708/15.941	0.619	RECESIVO

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio dividido por genotipos (TT, TG, GG) en la población total. Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustando por edad y actividad física. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

**Tabla suplementaria 6c. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables de composición corporal en la población total.**

	TT N=172	TG N=92	GG N=14	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO inferior/superior	p	MODELO
<b>Tejido Graso Total (%)</b>	40.10 (34.50 – 45.70)	37.80 (31.00 – 44.00)	33.00 (28.60 – 51.10)	0.246	-1.384	-0.102	-2.842/0.075	0.063	ADITIVO
				<b>0.248</b>	<b>-1.844</b>	<b>-0.111</b>	<b>-3.617/-0.071</b>	<b>0.042</b>	<b>DOMINANTE</b>
				0.236	-1.002	-0.027	-4.935/2.932	0.616	RECESIVO
<b>Grasa en Tronco (%)</b>	42.30 (34.30 – 48.40)	37.60 (30.10 – 46.60)	35.10 (28.40 – 52.70)	0.239	-1.596	-0.096	-3.374/0.182	0.078	ADITIVO
				<b>0.242</b>	<b>-2.183</b>	<b>-0.108</b>	<b>-4.344/-0.023</b>	<b>0.048</b>	<b>DOMINANTE</b>
				0.230	-0.882	-0.020	-5.674/3.910	0.717	RECESIVO
<b>Grasa Ginoide (%)</b>	47.10 (42.10 – 51.20)	46.00 (42.10 – 50.30)	43.30 (39.50 – 56.90)	0.193	-0.500	-0.045	-1.725/0.724	0.422	ADITIVO
				0.194	-0.731	-0.054	-2.220/0.758	0.335	DOMINANTE
				0.191	-0.052	-0.002	-3.337/3.233	0.975	RECESIVO
<b>Grasa Androide (%)</b>	46.30 (37.70 – 52.60)	40.60 (34.80 – 49.90)	41.60 (32.50 – 55.50)	0.206	-1.448	-0.080	-3.444/0.549	0.155	ADITIVO
				0.207	-1.946	-0.088	-4.375/0.483	0.116	DOMINANTE
				0.200	-0.967	-0.020	-6.339/4.405	0.723	RECESIVO
<b>Masa grasa (kg)</b>	23.34 (18.90 – 31.46)	21.37 (15.04 – 28.35)	16.73 (13.92 – 36.83)	0.232	-1.529	-0.091	-3.335/0.276	0.097	ADITIVO
				<b>0.235</b>	<b>-2.216</b>	<b>-0.109</b>	<b>-4.409/-0.023</b>	<b>0.048</b>	<b>DOMINANTE</b>
				0.223	-0.245	-0.005	-5.111//4.620	0.921	RECESIVO
<b>Masa magra (kg)</b>	35.75 (32.97 – 39.62)	35.41 (33.00 – 38.24)	36.08 (32.55 – 37.12)	0.100	-0.517	-0.064	-1.469/0.434	0.285	ADITIVO
				0.101	-0.699	-0.071	-1.857/0.459	0.236	DOMINANTE
				0.096	-0.328	-0.015	-2.884/2.227	0.801	RECESIVO
<b>Masa libre de grasa (kg)</b>	38.09 (35.06 – 42.29)	37.93 (35.18 – 41.00)	38.30 (34.47 – 39.61)	0.104	-0.584	-0.067	-1.603/0.434	0.260	ADITIVO
				0.105	-0.780	-0.073	-0.202/0.459	0.216	DOMINANTE
				0.100	-0.416	-0.018	-3.152/2.320	0.765	RECESIVO
<b>Índice de masa grasa (kg/m<sup>2</sup>)</b>	9.13 (7.58 – 12.52)	8.56 (5.92 – 11.50)	6.96 (5.56 – 15.75)	0.264	-0.446	-0.067	-1.145/0.254	0.211	ADITIVO
				0.267	-0.706	-0.088	-1.555/0.144	0.103	DOMINANTE
				0.260	0.219	0.012	-1.660/2.099	0.818	RECESIVO
<b>Índice de masa libre de grasa (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15.09 (14.05 – 16.28)	14.94 (13.90 – 16.05)	15.74 (14.65 – 16.33)	0.215	-0.089	-0.029	-0.426/0.248	0.603	ADITIVO
				0.216	-0.169	-0.045	-0.578/0.241	0.418	DOMINANTE
				0.215	0.179	0.022	-0.723/1.081	0.696	RECESIVO
<b>Cociente Androide/Ginoide</b>	0.95 (0.86 – 1.05)	0.92 (0.81 – 1.01)	0.95 (0.74 – 1.02)	0.112	-0.024	-0.093	-0.054/0.006	0.117	ADITIVO
				0.112	-0.029	-0.093	-0.066/0.007	0.116	DOMINANTE
				0.105	-0.031	-0.044	-0.111/0.050	0.458	RECESIVO

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables por genotipos (TT, TG, GG). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustando por edad y actividad física. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

**Tabla suplementaria 7a. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables antropométricas en la población total.**

	GG N=240	GA+AA N=38	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO inferior/superior	p	MODELO
<b>Talla (metros)</b>	1.59	1.57	0.018	-0.009	-0.057	-0.027/0.009	0.348	ADITIVO
	(1.56 – 1.63)	(1.53 – 1.62)	0.019	-0.011	-0.064	-0.030/0.009	0.290	DOMINANTE
			0.015	0.007	0.01	-0.072/0.086	0.862	RECESIVO
<b>Peso (kg)</b>	60.97	62.03	0.202	-1.013	-0.029	-4.738/2.711	0.593	ADITIVO
	(53.08 – 70.35)	(53.70 – 72.50)	0.203	1.675	-0.045	-5.700/2.350	0.413	DOMINANTE
			0.204	7.958	0.052	-8.252/24.168	0.335	RECESIVO
<b>Índice de Masa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.74	24.53	0.251	0.017	0.001	-1.382/1.416	0.981	ADITIVO
	(20.82 – 27.93)	(22.08 – 30.12)	0.252	-0.180	-0.012	-1.692/1.333	0.815	DOMINANTE
			0.255	3.241	0.055	-2.841/9.324	0.295	RECESIVO
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>	81.20	82.30	0.241	-1.576	-0.047	-5.082/1.930	0.377	ADITIVO
	(73.33 – 90.85)	(74.65 – 91.00)	0.241	-1.898	-0.053	-5.688/1.892	0.325	DOMINANTE
			0.238	0.893	0.006	-14.405/16.19	0.909	RECESIVO
<b>Índice Cintura Cadera</b>	0.82	0.83	0.103	-0.005	-0.027	-0.027/0.017	0.646	ADITIVO
	(0.77 – 0.87)	(0.76 – 0.88)	0.103	-0.005	-0.022	-0.029/0.019	0.702	DOMINANTE
			0.103	-0.022	-0.026	-0.118/0.074	0.649	RECESIVO
<b>Índice Cintura Talla</b>	0.51	0.53	0.269	-0.007	-0.033	-0.029/0.015	0.531	ADITIVO
	(0.46 – 0.57)	(0.47 – 0.58)	0.269	-0.008	-0.036	-0.032/0.016	0.493	DOMINANTE
			0.268	0.002	0.002	-0.095/0.098	0.975	RECESIVO
<b>Pliegue Tricipital (mm)</b>	23.00	24.87	0.204	-0.102	-0.006	-2.110/1.906	0.920	ADITIVO
	(17.87 – 27.33)	(17.20 – 30.00)	0.204	-0.346	-0.019	-2.460/1.767	0.747	DOMINANTE
			0.208	6.192	0.064	-4.674/17.059	0.263	RECESIVO
<b>Pliegue Suprailíaco (mm)</b>	23.70	23.60	0.116	-0.935	-0.041	-3.667/1.797	0.501	ADITIVO
	(16.53 – 28.93)	(17.27 – 29.20)	0.118	-1.376	-0.058	-4.250/1.499	0.347	DOMINANTE
			0.12	9.007	0.073	-5.788/23.802	0.232	RECESIVO
<b>Pliegue Abdominal (mm)</b>	25.33	25.80	0.135	-0.615	-0.033	-2.842/1.612	0.587	ADITIVO
	(20.47 – 29.93)	(19.87 – 30.13)	0.135	-0.797	-0.041	-3.141/1.547	0.504	DOMINANTE
			0.135	3.051	0.03	-9.03/15.133	0.619	RECESIVO

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio dividido por genotipos (GG, GA+AA) en población total. Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustando por edad y actividad física.

**Tabla suplementaria 7b. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables bioquímicas y presión sanguínea en la población total.**

	<b>GG N=240</b>	<b>AG + AA N=38</b>	<b>r<sup>2</sup> ajustado</b>	<b>β</b>	<b>β Estandarizada</b>	<b>INTERVALO inferior/superior</b>	<b>p</b>	<b>MODELO</b>
<b>P. Sistólica (mmHg)</b>	102.5	111.0	0.146	2.485	0.076	-1.191/6.161	0.184	ADITIVO
	(97.0 – 112.0)	(100.0 – 120.0)	0.149	3.296	0.093	-0.683/7.275	0.104	DOMINANTE
			0.142	-5.89	-0.042	-21.726/9.947	0.465	RECESIVO
<b>P. Diastólica (mmHg)</b>	68.0	72.0	0.088	1.618	0.059	-1.573/4.810	0.319	ADITIVO
	(61.0 – 74.0)	(62.0 – 81.0)	0.088	1.605	0.054	-1.856/5.067	0.362	DOMINANTE
			0.086	4.674	0.039	-9.058/18.406	0.503	RECESIVO
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	82.16	82.86	0.089	-0.689	-0.014	-6.337/4.959	0.810	ADITIVO
	(72.66 – 91.82)	(72.28 – 97.81)	0.090	-1.508	-0.028	-7.613/4.598	0.627	DOMINANTE
			0.092	11.394	0.053	-13.182/35.971	0.362	RECESIVO
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	81.65	82.99	0.187	-9.604	-0.079	-23.260/4.052	0.167	ADITIVO
	(63.28 – 109.18)	(65.66–111.01)	0.189	-12.052	-0.091	-26.947/2.843	0.112	DOMINANTE
			0.181	8.569	0.017	-48.097/65.236	0.766	RECESIVO
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	50.69	45.74	<b>0.076</b>	<b>-4.513</b>	<b>-0.130</b>	<b>-8.539/-0.487</b>	<b>0.028</b>	<b>ADITIVO</b>
	(40.48 – 58.97)	(36.92 – 53.14)	<b>0.077</b>	<b>-0.247</b>	<b>-0.199</b>	<b>-0.391/-0.102</b>	<b>0.001</b>	<b>DOMINANTE</b>
			0.057	-4.2	-0.028	-21.84/13.44	0.640	RECESIVO
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	155.00	137.21	<b>0.032</b>	<b>-20.493</b>	<b>-0.187</b>	<b>-34.289/-6.698</b>	<b>0.004</b>	<b>ADITIVO</b>
	(129.94–183.51)	(117.99–156.85)	<b>0.036</b>	<b>-22.679</b>	<b>7.358</b>	<b>-37.175/-8.184</b>	<b>0.002</b>	<b>DOMINANTE</b>
			-0.002	-0.83	-0.001	-77.101/75.441	0.983	RECESIVO
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	87.40	75.23	<b>0.017</b>	<b>-14.768</b>	<b>-0.142</b>	<b>-27.971/-1.565</b>	<b>0.029</b>	<b>ADITIVO</b>
	(63.20 – 112.30)	(49.58 – 93.06)	<b>0.020</b>	<b>-16.676</b>	<b>-0.152</b>	<b>-30.554/-2.798</b>	<b>0.019</b>	<b>DOMINANTE</b>
			-0.003	8.261	0.014	-64.181/80.703	0.822	RECESIVO

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio dividido por genotipos (GG, GA+AA) en población total. Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustando por edad y actividad física.

**Tabla suplementaria 7c. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables de composición corporal en la población total.**

	GG N=240	AG + AA N=38	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO inferior/superior	p	MODELO
<b>Tejido Graso Total (%)</b>	39.40	40.10	0.236	-0.499	-0.022	-2.938/1.940	0.687	ADITIVO
	(32.35 – 44.80)	(34.10 – 46.50)	0.237	-0.858	-0.037	-3.400/1.683	0.507	DOMINANTE
			0.241	9.552	0.074	-4.377/23.481	0.178	RECESIVO
<b>Grasa en Tronco (%)</b>	39.90	40.90	0.231	-0.732	-0.027	-3.702/2.239	0.628	ADITIVO
	(31.10 – 47.30)	(33.80 – 48.00)	0.231	-1.085	-0.038	-4.181/2.011	0.491	DOMINANTE
			0.233	8.754	0.056	-8.24/25.747	0.311	RECESIVO
<b>Grasa Ginoide (%)</b>	46.50	47.80	0.191	-0.458	-0.025	-2.494/1.578	0.658	ADITIVO
	(41.85 – 50.82)	(42.70 – 49.60)	0.192	-0.808	-0.043	-2.929/1.313	0.454	DOMINANTE
			0.199	9.351	0.09	-2.26/20.962	0.114	RECESIVO
<b>Grasa Androide (%)</b>	44.45	46.70	0.199	0.004	0.000	-3.327/3.336	0.998	ADITIVO
	(35.40 – 52.40)	(39.70 – 51.90)	0.200	-0.271	-0.009	-3.744/3.202	0.878	DOMINANTE
			0.202	8.318	0.048	-10.741/27.376	0.391	RECESIVO
<b>Masa grasa (kg)</b>	22.32	22.91	0.225	-1.204	-0.044	-4.217/1.809	0.432	ADITIVO
	(16.43 – 29.93)	(19.02 – 32.61)	0.226	-1.621	-0.057	-4.760/1.518	0.310	DOMINANTE
			0.227	9.433	0.06	-7.811/26.677	0.282	RECESIVO
<b>Masa magra (kg)</b>	35.76	35.01	0.099	-0.849	-0.064	-2.431/0.732	0.291	ADITIVO
	(32.64 – 39.22)	(33.48 – 36.34)	0.099	-0.812	-0.058	-2.461/0.837	0.333	DOMINANTE
			0.097	-3.347	-0.044	-12.417/5.722	0.468	RECESIVO
<b>Masa libre de grasa (kg)</b>	38.21	37.62	0.104	-0.950	-0.066	-2.643/0.742	0.270	ADITIVO
	(35.04 – 41.69)	(35.53 – 39.27)	0.103	-0.901	-0.060	-2.666/0.865	0.316	DOMINANTE
			0.102	-3.995	-0.049	-13.703/5.713	0.418	RECESIVO
<b>Índice de masa grasa (kg/m<sup>2</sup>)</b>	8.87	9.06	0.260	-0.224	-0.021	-1.390/0.941	0.705	ADITIVO
	(6.47 – 11.81)	(7.53 – 13.37)	0.261	-0.408	-0.036	-1.622/0.806	0.509	DOMINANTE
			0.266	4.961	0.08	-1.688/11.611	0.143	RECESIVO
<b>Índice de masa libre de grasa (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15.04	15.19	0.214	-0.073	-0.014	-0.633/0.486	0.797	ADITIVO
	(13.93 – 16.13)	(14.25 – 16.72)	0.214	-0.065	-0.012	-0.649/0.518	0.826	DOMINANTE
			0.214	-0.432	-0.015	-3.637/2.774	0.791	RECESIVO
<b>Cociente Androide/Ginoide</b>	0.94	0.96	0.104	0.012	0.029	-0.038/0.062	0.629	ADITIVO
	(0.82 – 1.03)	(0.91 – 1.03)	0.104	0.014	0.031	-0.039/0.066	0.604	DOMINANTE
			0.103	-0.012	-0.005	-0.299/0.276	0.936	RECESIVO

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de las variables de estudio dividido por genotipos (GG, GA+AA) en población total. Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo los modelos aditivo, dominante y recesivo, ajustando por edad y actividad física.

Tabla suplementaria 8. Comparación de variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal entre los genotipos del polimorfismo rs7108738-SOX6 en la población total.

	TT N=172	TG N=92	GG N=14	M. aditivo p*	M. dominante p**	M. recesivo p***
Edad (años)	25.0 (22.0 – 40.0)	24.5 (20.0 – 36.5)	24.5 (22.0 – 38.0)	0.436	0.211	0.941
Talla (metros)	1.59 (1.56 – 1.63)	1.58 (1.55 – 1.63)	1.56 (1.53 – 1.60)	0.217	0.295	0.100
Peso (kg)	62.43 (54.20 – 71.83)	60.53 (52.43 – 68.07)	58.87 (49.23 – 70.70)	0.156	0.056	0.412
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.24 (21.46 – 28.74)	23.31 (20.60 – 27.10)	22.22 (20.26 – 30.76)	0.242	0.092	0.644
Circ. de cintura (cm)	82.83 (73.53 – 91.88)	79.13 (74.28 – 88.70)	76.73 (70.50 – 89.00)	0.229	0.118	0.255
Índice Cintura Cadera	0.83 (0.77 – 0.88)	0.82 (0.78 – 0.87)	0.79 (0.75 – 0.87)	0.509	0.508	0.269
Índice Cintura Talla	0.52 (0.47 – 0.57)	0.49 (0.46 – 0.57)	0.49 (0.45 – 0.59)	0.361	0.161	0.506
Pliegue Tricipital (mm)	23.87 (19.04 – 27.94)	23.00 (16.00 – 26.07)	19.80 (18.60 – 23.00)	0.059	<b>0.022</b>	0.207
Pliegue Suprailíaco (mm)	24.87 (17.30 – 29.87)	21.13 (16.27 – 25.93)	24.04 (15.90 – 29.43)	0.066	<b>0.027</b>	0.942
Pliegue Abdominal (mm)	26.00 (21.30 – 31.04)	23.94 (19.65 – 29.23)	21.17 (18.50 – 26.43)	<b>0.016</b>	<b>0.006</b>	0.110
Presión Sistólica (mmHg)	103.0 (98.0 – 114.0)	104.0 (98.0 – 112.0)	99.0 (94.0 – 114.0)	0.537	0.767	0.265
Presión Diastólica (mmHg)	69.0 (61.0 – 75.0)	69.0 (62.0 – 74.0)	65.5 (63.0 – 72.0)	0.787	0.571	0.585
Glucosa (mg/dL)	81.09 (72.57 – 92.37)	82.83 (72.02 – 95.22)	86.09 (78.21 – 97.04)	0.534	0.640	0.267
Triglicéridos (mg/dL)	84.50 (66.00 – 112.82)	71.97 (57.52 – 99.76)	81.06 (69.68 – 97.00)	0.067	<b>0.032</b>	0.815
Colesterol HDL (mg/dL)	49.54 (40.14 – 57.66)	48.58 (39.42 – 57.08)	45.29 (34.35 – 58.97)	0.895	0.668	0.754
Colesterol total (mg/dL)	155.00 (127.70–187.00)	152.85 (129.62 –175.32)	139.14 (126.67 –166.92)	0.552	0.325	0.463
Colesterol LDL (mg/dL)	87.17 (64.58 – 116.60)	84.66 (60.93 – 105.20)	83.59 (63.07 – 93.77)	0.759	0.492	0.638
Tejido Graso Total (%)	40.10 (34.50 – 45.70)	37.80 (31.00 – 44.00)	33.00 (28.60 – 51.10)	0.105	<b>0.034</b>	0.509
Grasa en Tronco (%)	42.30 (34.30 – 48.40)	37.60 (30.10 – 46.60)	35.10 (28.40 – 52.70)	0.094	<b>0.030</b>	0.620
Grasa Ginoide (%)	47.10 (42.10 – 51.20)	46.00 (42.10 – 50.30)	43.30 (39.50 – 56.90)	0.597	0.313	0.680
Grasa Androide (%)	46.30 (37.70 – 52.60)	40.60 (34.80 – 49.90)	41.60 (32.50 – 55.50)	0.170	0.066	0.866
Masa grasa (kg)	23.34 (18.90 – 31.46)	21.37 (15.04 – 28.35)	16.73 (13.92 – 36.83)	0.057	<b>0.017</b>	0.432
Masa magra (kg)	35.75 (32.97 – 39.62)	35.41 (33.00 – 38.24)	36.08 (32.55 – 37.12)	0.602	0.321	0.896
Masa libre de grasa (kg)	38.09 (35.06 – 42.29)	37.93 (35.18 – 41.00)	38.30 (34.47 – 39.61)	0.634	0.343	0.855
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	9.13 (7.58 – 12.52)	8.56 (5.92 – 11.50)	6.96 (5.56 – 15.75)	0.077	<b>0.024</b>	0.587
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	15.09 (14.05 – 16.28)	14.94 (13.90 – 16.05)	15.74 (14.65 – 16.33)	0.393	0.528	0.334
Cociente Androide/Ginoide	0.95 (0.86 – 1.05)	0.92 (0.81 – 1.01)	0.95 (0.74 – 1.02)	0.228	0.089	0.783

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable en la población dividida por genotipos (TT, TG, GG). El valor p\* corresponde al resultado de la prueba Kruskal Wallis para la comparación entre los 3 genotipos, y el valor p\*\* y p\*\*\* es resultado de la prueba U de Mann Whitney para la comparación entre 2 grupos. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

Tabla suplementaria 9. Comparación de variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal entre los genotipos del polimorfismo rs9282541-ABCA1 en la población total.

	GG N=240	GA+AA N=38	M. aditivo Valor p*
Edad (años)	<b>24.0 (21.0 – 38.0)</b>	<b>35.0 (21.0 – 45.0)</b>	<b>0.028</b>
Talla (metros)	1.59 (1.56 – 1.63)	1.57 (1.53 – 1.62)	0.137
Peso (kg)	60.97 (53.08 – 70.35)	62.03 (53.70 – 72.50)	0.424
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23.74 (20.82 – 27.93)	24.53 (22.08 – 30.12)	0.173
Circunferencia de cintura (cm)	81.20 (73.33 – 90.85)	82.30 (74.65 – 91.00)	0.511
Índice Cintura Cadera	0.82 (0.77 – 0.87)	0.83 (0.76 – 0.88)	0.654
Índice Cintura Talla	0.51 (0.46 – 0.57)	0.53 (0.47 – 0.58)	0.319
Pliegue Tricipital (mm)	23.00 (17.87 – 27.33)	24.87 (17.20 – 30.00)	0.266
Pliegue Suprailíaco (mm)	23.70 (16.53 – 28.93)	23.60 (17.27 – 29.20)	0.964
Pliegue Abdominal (mm)	25.33 (20.47 – 29.93)	25.80 (19.87 – 30.13)	0.790
Presión Sistólica (mmHg)	102.5 (97.0 – 112.0)	111.0 (100.0 – 120.0)	<b>0.016</b>
Presión Diastólica (mmHg)	68.0 (61.0 – 74.0)	72.0 (62.0 – 81.0)	0.085
Glucosa (mg/dL)	82.16 (72.66 – 91.82)	82.86 (72.28 – 97.81)	0.536
Triglicéridos (mg/dL)	81.65 (63.28 – 109.18)	82.99 (65.66 – 111.01)	0.852
Colesterol HDL (mg/dL)	50.69 (40.48 – 58.97)	45.74 (36.92 – 53.14)	<b>0.007</b>
Colesterol total (mg/dL)	155.00 (129.94 – 183.51)	137.21 (117.99 – 156.85)	<b>0.006</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	87.40 (63.20 – 112.30)	75.23 (49.58 – 93.06)	<b>0.037</b>
Tejido Graso Total (%)	39.40 (32.35 – 44.80)	40.10 (34.10 – 46.50)	0.438
Grasa en Tronco (%)	39.90 (31.10 – 47.30)	40.90 (33.80 – 48.00)	0.528
Grasa Ginoide (%)	46.50 (41.85 – 50.82)	47.80 (42.70 – 49.60)	0.764
Grasa Androide (%)	44.45 (35.40 – 52.40)	46.70 (39.70 – 51.90)	0.437
Masa grasa (kg)	22.32 (16.43 – 29.93)	22.91 (19.02 – 32.61)	0.547
Masa magra (kg)	35.76 (32.64 – 39.22)	35.01 (33.48 – 36.34)	0.780
Masa libre de grasa (kg)	38.21 (35.04 – 41.69)	37.62 (35.53 – 39.27)	0.879
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	8.87 (6.47 – 11.81)	9.06 (7.53 – 13.37)	0.396
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	15.04 (13.93 – 16.13)	15.19 (14.25 – 16.72)	0.287
Cociente Androide/Ginoide	0.94 (0.82 – 1.03)	0.96 (0.91 – 1.03)	0.241

N= 278. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable en la población dividida por genotipos (GG, GA+AA). El valor de p\* corresponde al resultado de la prueba U de Mann Whitney para la comparación entre 2 grupos. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.



**Tabla suplementaria 10. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población con el fenotipo NWL, bajo el modelo de herencia dominante.**

	TT N=22	TG+GG N=24	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO Inferior/superior	Valor p
Talla (metros)	1.60 (1.58 – 1.63)	1.62 (1.58 – 1.66)	0.047	0.001	0.013	-0.033/0.036	0.936
Peso (kg)	50.14 (46.43 – 52.35)	51.33 /47.44 – 56.41)	0.347	0.051	0.006	-2.539/2.657	0.964
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19.42 (18.39 – 20.29)	19.18 (18.37 – 21.41)	0.190	0.013	0.004	-0.938/0.964	0.978
Circ. de cintura (cm)	68.48 (65.40 – 71.75)	70.83 (68.50 – 75.48)	0.061	1.792	0.187	-1.191/4.775	0.232
Índice Cintura Cadera	0.76 (0.75 – 0.81)	0.78 (0.74 – 0.82)	-0.061	0.002	0.016	-0.035/0.038	0.923
Índice Cintura Talla	0.43 (0.41 – 0.45)	0.45 (0.43 – 0.46)	0.017	0.013	0.217	-0.006/0.032	0.178
Pliegue Tricipital (mm)	16.27 (14.00 – 17.50)	14.90 (13.73 – 16.00)	0.034	-1.470	-0.282	-3.204/0.263	0.094
Pliegue Suprailíaco (mm)	13.40 (10.13 – 18.00)	15.07 (9.00 – 16.40)	-0.041	-1.620	-0.151	-5.314/2.074	0.380
Pliegue Abdominal (mm)	19.67 (14.73 – 22.00)	17.34 (14.00 – 19.50)	-0.030	-1.629	-0.197	-4.465/1.207	0.252
Pliegue Suprailíaco (mm)	13.40 (10.13 – 18.00)	15.07 (9.00 – 16.40)	-0.041	-1.620	-0.151	-5.314/2.074	0.380
Pliegue Abdominal (mm)	19.67 (14.73 – 22.00)	17.34 (14.00 – 19.50)	-0.030	-1.629	-0.197	-4.465/1.207	0.252
P. Sistólica (mmHg)	96.5 (88.0 – 101.0)	96.0 (94.0 – 103.0)	0.035	1.020	0.055	-4.965/7.005	0.732
P. Diastólica (mmHg)	64.0 (59.0 – 67.0)	64.0 (58.0 – 69.0)	0.086	1.129	0.074	-3.599/5.857	0.632
Glucosa (mg/dL)	<b>82.50 (71.63 – 88.00)</b>	<b>77.00 (62.79 – 84.02)</b>	<b>0.062</b>	<b>-11.49</b>	<b>-0.363</b>	<b>-21.369/-1.614</b>	<b>0.024</b>
Triglicéridos (mg/dL)	71.43 (55.14 – 81.28)	62.23 (54.63 – 92.24)	0.104	-3.928	-0.070	-21.929/14.073	0.661
Colesterol HDL (mg/dL)	54.22 (46.47 – 59.00)	58.55 (48.33 – 65.90)	-0.058	2.370	0.110	-4.778/9.518	0.507
Colesterol total (mg/dL)	142.93 (128.28–166.37)	146.77 (121.00–175.32)	-0.053	1.887	0.027	-22.442/26.217	0.876
Colesterol LDL (mg/dL)	74.57 (64.40 – 102.06)	84.77 (57.68 – 99.00)	-0.065	1.043	0.016	-21.230/23.316	0.925
Tejido Graso Total (%)	27.90 (26.80 – 29.10)	28.40 (25.00 – 28.60)	-0.063	-0.426	-0.098	-2.005/1.154	0.588
Grasa en Tronco (%)	26.10 (22.40 – 28.60)	26.10 (23.60 – 28.40)	-0.056	-0.160	-0.025	-2.491/2.171	0.890
Masa grasa (kg)	13.42 (11.72 – 14.26)	13.01 (12.61 – 14.55)	0.218	-0.346	-0.099	-1.434/0.742	0.524
Masa magra (kg)	34.37 (32.30 – 35.76)	36.34 (34.01 – 39.38)	0.346	-0.100	-0.014	-2.087/1.887	0.920
Masa libre de grasa (kg)	36.45 (34.24 – 38.22)	38.55 (36.13 – 42.66)	0.363	-0.133	-0.018	-2.215/1.949	0.898
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	5.21 (4.64 – 5.52)	5.00 (4.87 – 5.52)	0.097	-0.141	-0.113	-0.557/0.275	0.498
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	14.31 (13.91 – 14.77)	14.47 (13.68 – 15.49)	0.186	-0.114	-0.046	-0.898/0.669	0.769
C. Androide/Ginoide	0.68 (0.62 – 0.78)	0.79 (0.63 – 0.90)	-0.037	0.011	0.036	-0.101/0.123	0.840

N= 46. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (TT, TG+GG). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal. IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

Tabla suplementaria 11. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población NWO-MONW, bajo el modelo de herencia dominante.

	TT N=78	TG + GG N=40	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO Inferior/superior	Valor p
Talla (metros)	1.59 (1.56 – 1.63)	1.58 (1.56 – 1.63)	-0.007	-0.008	-0.063	-0.032/0.016	0.522
Peso (kg)	57.15 (53.35 – 62.30)	54.57 (51.02 – 59.40)	0.058	-1.819	-0.135	-4.349/0.711	0.157
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.83 (21.25 – 24.03)	21.80 (20.60 – 23.11)	0.107	-0.442	-0.120	-1.118/0.234	0.198
Circ. de cintura (cm)	78.98 (72.80 – 84.10)	76.30 (74.18 – 80.40)	0.109	-0.743	-0.050	-3.437/1.950	0.586
Índice Cintura Cadera	0.82 (0.76 – 0.86)	0.82 (0.78 – 0.85)	0.064	0.007	0.054	-0.016/0.029	0.566
Índice Cintura Talla	0.49 (0.46 – 0.52)	0.49 (0.47 – 0.50)	0.156	-0.002	-0.024	-0.018/0.014	0.786
Pliegue Tricipital (mm)	21.80 (18.60 – 26.00)	21.43 (18.33 – 24.93)	0.106	-0.052	-0.006	-1.784/1.680	0.952
Pliegue Suprailíaco (mm)	23.27 (17.00 – 27.33)	21.17 (18.93 – 26.70)	0.000	-0.025	-0.002	-2.459/2.410	0.984
Pliegue Abdominal (mm)	24.67 (21.00 – 28.60)	22.34 (20.00 – 26.84)	0.034	-1.579	-1.540	-3.569/0.410	0.119
P. Sistólica (mmHg)	102.0 (97.0 – 111.0)	102.0 (95.0 – 108.0)	0.006	-0.289	-0.013	-4.692/4.114	0.897
P. Diastólica (mmHg)	69.0 (62.0 – 76.0)	65.0 (62.0 – 72.0)	0.005	-2.074	-0.107	-5.850/1.703	0.279
Glucosa (mg/dL)	79.00 (70.68 – 88.00)	78.82 (72.53 – 90.01)	-0.013	2.742	0.096	-2.821/8.305	0.331
Triglicéridos (mg/dL)	77.68 (63.97 – 92.19)	66.85 (59.36 – 89.61)	0.090	-5.256	-0.086	-16.559/6.046	0.359
Colesterol HDL (mg/dL)	54.10 (42.73 – 61.00)	51.27 (43.52 – 56.63)	-0.007	-2.389	-0.092	-7.462/2.684	0.353
Colesterol total (mg/dL)	159.82 (125.46 – 192.61)	141.87 (122.42 – 168.63)	0.014	-12.43	-0.148	-28.849/3.982	0.136
Colesterol LDL (mg/dL)	90.71 (65.72 – 115.79)	79.31 (58.08 – 104.80)	0.007	-8.974	-0.114	-24.370/6.422	0.250
Tejido Graso Total (%)	<b>38.50 (34.30 – 40.30)</b>	<b>34.40 (31.90 – 39.65)</b>	<b>0.198</b>	<b>-1.733</b>	<b>-0.186</b>	<b>-3.383/-0.082</b>	<b>0.040</b>
Grasa en Tronco (%)	<b>38.80 (34.30 – 42.40)</b>	<b>34.80 (31.40 – 39.15)</b>	<b>0.156</b>	<b>-2.195</b>	<b>-0.183</b>	<b>-4.382/-0.009</b>	<b>0.049</b>
Grasa Ginoide (%)	45.50 (43.00 – 49.30)	45.55 (43.15 – 48.75)	0.121	0.396	0.044	-1.260/2.052	0.637
Grasa Androide (%)	41.70 (37.70 – 47.80)	39.90 (36.15 – 45.30)	0.094	-1.285	-0.085	-4.127/1.557	0.372
Masa grasa (kg)	20.54 (18.48 – 22.91)	19.03 (15.68 – 21.75)	0.156	-1.518	-0.180	-3.056/0.020	0.053
Masa magra (kg)	33.48 (31.42 – 36.07)	33.18 (31.41 – 35.86)	0.003	-0.245	-0.034	-1.689/1.199	0.737
Masa libre de grasa (kg)	35.41 (33.59 – 38.58)	35.55 (33.71 – 38.32)	-0.002	-0.181	-0.024	-1.707/1.345	0.814
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	8.27 (7.53 – 0.95)	7.42 (6.40 – 8.85)	0.225	-0.530	-0.162	-1.100/0.040	0.068
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	14.29 (13.57 – 15.13)	14.24 (13.62 – 15.01)	0.052	0.071	0.032	-0.357/0.499	0.744
C. Androide/Ginoide	0.92 (0.82 – 0.99)	0.88 (0.81 – 0.95)	0.022	-0.032	-0.129	-0.081/0.017	0.194

N= 118. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (TT, TG+GG). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

Tabla suplementaria 12. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población MHO, bajo el modelo de herencia dominante.

	TT N=43	TG + GG N=25	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO Inferior/superior	Valor p
Talla (metros)	1.59 (1.56 – 1.63)	1.57 (1.54 – 1.60)	0.070	-0.018	-0.174	-0.043/0.007	0.146
Peso (kg)	<b>74.08 (66.50 – 81.40)</b>	<b>67.70 (63.80 – 71.60)</b>	<b>0.084</b>	<b>-5.164</b>	<b>-0.247</b>	<b>-10.059/-0.269</b>	<b>0.039</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.69 (26.92 – 31.74)	27.41 (25.87 – 29.29)	0.042	-1.337	-0.191	-3.014/0.340	0.116
Circ. de cintura (cm)	90.70 (85.35 – 100.05)	89.00 (86.15 – 92.90)	0.033	-2.524	-0.122	-7.478/2.431	0.313
Índice Cintura Cadera	0.85 (0.80 – 0.90)	0.85 (0.79 – 0.89)	-0.034	-0.004	-0.024	-0.042/0.034	0.847
Índice Cintura Talla	0.57 (0.54 – 0.63)	0.57 (0.53 – 0.59)	0.025	-0.010	-0.081	-0.041/0.020	0.507
Pliegue Tricipital (mm)	28.67 (24.33 – 32.47)	27.57 (23.57 – 29.77)	0.175	-1.997	-0.174	-4.752/0.757	0.152
Pliegue Suprailíaco (mm)	29.33 (25.20 – 32.93)	25.97 (22.87 – 31.07)	0.055	-1.982	-0.138	-5.670/1.706	0.286
Pliegue Abdominal (mm)	31.20 (26.20 – 34.20)	29.13 (25.33 – 33.00)	0.070	-1.825	-0.146	-5.023/1.372	0.257
P. Sistólica (mmHg)	109.0 (101.0 – 117.0)	104.0 (101.0 – 116.0)	-0.031	-0.689	-0.036	-5.503/4.125	0.776
P. Diastólica (mmHg)	69.0 (61.0 – 75.0)	71.0 (66.0 – 76.0)	0.007	1.198	0.063	-3.456/5.853	0.609
Glucosa (mg/dL)	78.54 (72.69 – 90.79)	83.29 (76.08 – 96.77)	0.026	4.269	0.141	-3.019/11.556	0.246
Triglicéridos (mg/dL)	94.00 (73.97 – 124.00)	81.65 (58.47 – 104.11)	0.086	-15.80	-0.217	-33.509/1.897	0.079
Colesterol HDL (mg/dL)	48.00 (39.46 – 55.00)	46.54 (35.00 – 55.00)	0.025	-0.799	-0.032	-6.805/5.207	0.791
Colesterol total (mg/dL)	153.22 (131.73 – 182.40)	153.00 (126.00 – 199.83)	-0.025	5.285	0.065	-16.343/26.913	0.626
Colesterol LDL (mg/dL)	82.20 (63.20 – 116.60)	84.30 (73.06 – 126.68)	-0.016	9.683	0.125	-10.919/30.284	0.350
Tejido Graso Total (%)	44.80 (42.00 – 48.50)	44.80 (42.40 – 48.40)	0.244	0.477	0.042	-2.022/2.975	0.704
Grasa en Tronco (%)	47.10 (43.10 – 52.40)	47.85 (43.60 – 51.20)	0.209	0.335	0.026	-2.557/3.227	0.817
Grasa Ginoide (%)	50.60 (46.70 – 53.30)	50.95 (46.50 – 53.70)	0.169	0.300	0.027	-2.270/2.869	0.816
Grasa Androide (%)	51.70 (45.60 – 54.80)	51.35 (48.30 – 55.10)	0.150	0.521	0.038	-2.709/3.750	0.748
Masa grasa (kg)	32.01 (26.45 – 39.64)	29.68 (26.06 – 34.08)	0.149	-1.747	-0.108	-5.559/2.065	0.363
Masa magra (kg)	<b>39.24 (36.16 – 41.00)</b>	<b>36.32 (34.10 – 39.70)</b>	<b>0.043</b>	<b>-2.350</b>	<b>-0.264</b>	<b>-4.572/-0.129</b>	<b>0.038</b>
Masa libre de grasa (kg)	<b>41.70 (38.34 – 44.22)</b>	<b>38.88 (36.04 – 42.41)</b>	<b>0.065</b>	<b>-2.858</b>	<b>-0.291</b>	<b>-5.285/-0.431</b>	<b>0.022</b>
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	12.84 (11.13 – 14.60)	11.90 (10.51 – 14.00)	0.117	-0.386	-0.064	-1.827/1.056	0.594
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	<b>16.59 (15.48 – 17.49)</b>	<b>15.88 (15.34 – 16.66)</b>	<b>0.158</b>	<b>-0.898</b>	<b>-0.263</b>	<b>-1.697/-0.099</b>	<b>0.028</b>
C. Androide/Ginoide	1.02 (0.92 – 1.07)	1.01 (0.96 – 1.06)	-0.027	0.003	0.013	-0.052/0.058	0.918

N= 68. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (TT, TG+GG). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

Tabla suplementaria 13. Asociación del polimorfismo rs7108738-SOX6 con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en la población MUO, bajo el modelo de herencia dominante.

	TT N=29	TG + GG N=17	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO Inferior/superior	Valor p
Talla (metros)	1.59 (1.55 – 1.62)	1.56 (1.55 – 1.61)	0.058	-0.016	-0.140	-0.051/0.019	0.355
Peso (kg)	75.60 (69.85 – 83.22)	74.85 (71.05 – 78.45)	-0.051	-2.012	-0.095	-8.762/4.739	0.551
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.12 (27.44 – 33.46)	30.87 (27.61 – 31.71)	-0.033	-0.105	-0.013	-2.626/2.416	0.933
Circ. de cintura (cm)	96.60 (90.00 – 103.95)	95.00 (92.20 – 100.10)	-0.006	-4.015	-0.189	-10.633/2.603	0.228
Índice Cintura Cadera	0.87 (0.84 – 0.93)	0.89 (0.82 – 0.93)	0.027	-0.026	-0.167	-0.074/0.022	0.277
Índice Cintura Talla	0.59 (0.56 – 0.68)	0.61 (0.57 – 0.64)	0.013	-0.020	-0.142	-0.064/0.023	0.357
Pliegue Tricipital (mm)	27.40 (25.00 – 30.60)	28.93 (24.53 – 32.20)	-0.028	-0.375	-0.041	-3.934/3.184	0.831
Pliegue Suprailíaco (mm)	29.87 (26.00 – 36.00)	28.80 (23.60 – 34.27)	-0.017	-1.250	-0.088	-6.765/4.265	0.646
Pliegue Abdominal (mm)	29.80 (26.07 – 31.33)	30.40 (25.20 – 34.53)	-0.093	0.147	0.016	-3.619/3.912	0.937
P. Sistólica (mmHg)	114.0 (103.5 – 131.0)	121.0 (115.0 – 125.0)	0.008	2.696	0.098	-5.931/11.323	0.531
P. Diastólica (mmHg)	73.5 (63.0 – 83.5)	81.0 (69.0 – 89.0)	0.012	4.750	0.186	-3.225/12.725	0.236
Glucosa (mg/dL)	92.63 (80.54 – 103.72)	102.15 (95.47 – 110.53)	0.132	-2.840	-0.052	-18.492/12.812	0.716
Triglicéridos (mg/dL)	156.56 (104.56 – 199.07)	149.06 (104.11 – 197.16)	-0.075	-11.85	-0.101	-55.914/32.210	0.587
Colesterol HDL (mg/dL)	36.75 (28.67 – 43.50)	37.69 (33.52 – 42.18)	-0.061	0.703	0.040	-4.976/6.382	0.804
Colesterol total (mg/dL)	170.85 (134.00 – 183.72)	167.04 (154.84 – 183.51)	-0.023	1.314	0.018	-26.772/29.399	0.924
Colesterol LDL (mg/dL)	100.18 (77.00 – 130.10)	96.86 (84.89 – 120.40)	-0.045	1.311	0.018	-27.946/30.567	0.928
Tejido Graso Total (%)	46.80 (43.15 – 50.25)	47.80 (45.90 – 51.90)	-0.039	1.633	0.181	-1.375/4.641	0.278
Grasa en Tronco (%)	50.30 (46.70 – 52.25)	51.70 (47.50 – 55.70)	0.010	1.954	0.220	-0.926/4.835	0.177
Grasa Ginoide (%)	51.00 (47.85 – 53.90)	54.20 (49.40 – 57.00)	-0.013	2.212	0.211	-1.227/5.652	0.201
Grasa Androide (%)	54.75 (51.90 – 56.60)	55.50 (51.40 – 58.10)	-0.009	1.120	0.125	-1.823/4.063	0.446
Masa grasa (kg)	35.24 (29.64 – 41.55)	35.78 (32.95 – 38.83)	-0.068	0.836	0.053	-4.462/6.134	0.751
Masa magra (kg)	39.78 (36.64 – 43.41)	36.97 (36.24 – 41.88)	-0.030	-2.378	-0.196	-6.409/1.652	0.239
Masa libre de grasa (kg)	42.61 (38.94 – 46.15)	39.60 (39.07 – 44.41)	-0.039	-2.280	-0.178	-6.539/1.979	0.285
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	14.03 (11.56 – 15.85)	14.70 (13.37 – 15.81)	-0.049	0.913	0.153	-1.085/2.910	0.361
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	16.10 (15.72 – 18.67)	16.70 (16.07 – 18.02)	0.055	-0.186	-0.045	-1.488/1.116	0.774

N= 46. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (TT, TG+GG). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa.

Tabla suplementaria 14. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en la población con fenotipo NWL bajo el modelo de herencia dominante.

	GG N=41	GA+AA N=5	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO Inferior/superior	Valor p
Talla (metros)	1.60 (1.58 – 1.65)	1.62 (1.61 – 1.62)	0.064	-0.023	-0.127	-0.074/0.029	0.387
Peso (kg)	50.83 (46.67 – 54.13)	51.95 (51.28 – 53.30)	0.347	0.035	0.002	-3.880/3.949	0.986
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19.28 (18.39 – 20.29)	20.41 (19.44 – 20.61)	0.205	0.632	0.120	-0.788/2.051	0.374
Circ. de cintura (cm)	69.75 (65.40 – 72.00)	71.75 (68.00 – 72.40)	0.029	0.161	0.010	-4.411/4.733	0.944
Índice Cintura Cadera	0.78 (0.74 – 0.82)	0.75 (0.75 – 0.76)	-0.048	-0.019	-0.110	-0.074/0.035	0.478
Índice Cintura Talla	0.44 (0.41 – 0.46)	0.44 (0.42 – 0.45)	-0.021	0.007	0.075	-0.022/0.036	0.623
Pliegue Tricipital (mm)	15.20 (13.73 – 16.80)	15.83 (14.47 – 18.17)	-0.035	0.524	0.058	-2.340/3.388	0.713
Pliegue Suprailíaco (mm)	13.87 (9.67 – 17.00)	14.17 (9.30 – 20.47)	-0.057	1.283	0.070	-4.657/7.222	0.665
Pliegue Abdominal (mm)	17.93 (14.53 – 20.67)	18.57 (16.10 – 22.34)	-0.054	1.509	0.106	-3.069/6.086	0.509
Presión Sistólica (mmHg)	<b>95.5 (94.0 – 101.5)</b>	<b>100.0 (100.0 – 111.0)</b>	<b>0.129</b>	<b>9.003</b>	<b>0.303</b>	<b>0.507/17.499</b>	<b>0.038</b>
Presión Diastólica (mmHg)	63.5 (58.5 – 68.0)	65.0 (61.0 – 75.0)	0.113	4.191	0.174	-2.771/11.154	0.231
Glucosa (mg/dL)	79.32 (69.00 – 85.34)	71.63 (71.55 – 76.44)	-0.057	-3.080	-0.061	-18.879/12.720	0.696
Triglicéridos (mg/dL)	70.00 (55.00 – 82.24)	54.89 (47.32 – 90.68)	0.100	-2.011	-0.021	-30.802/26.780	0.888
Colesterol HDL (mg/dL)	55.10 (49.00 – 62.34)	46.10 (45.38 – 50.28)	-0.033	-6.403	-0.185	-17.045/4.238	0.231
Colesterol total (mg/dL)	147.67 (128.28 – 176.00)	135.80 (117.53 – 145.53)	-0.019	-21.799	-0.180	-59.991/16.392	0.255
Colesterol LDL (mg/dL)	84.88 (58.80 – 101.96)	74.90 (53.38 – 79.95)	-0.042	-16.275	-0.148	-51.530/18.879	0.355
Tejido Graso Total (%)	27.90 (25.20 – 28.60)	29.10 (28.80 – 29.40)	-0.004	1.687	0.251	-0.450/3.825	0.118
Grasa en Tronco (%)	25.90 (23.10 – 28.40)	27.70 (27.30 – 29.50)	-0.001	2.265	0.227	-0.897/5.426	0.155
Grasa Ginoide (%)	37.10 (35.00 – 38.70)	41.20 (38.00 – 42.50)	0.038	3.016	0.297	-0.149/6.180	0.061
Grasa Androide (%)	26.90 (22.40 – 33.60)	31.70 (31.40 – 33.30)	-0.004	4.364	0.227	-1.749/10.476	0.157
Masa grasa (kg)	13.00 (12.40 – 14.11)	14.34 (14.26 – 15.08)	0.238	0.895	0.166	-0.600/2.390	0.233
Masa magra (kg)	35.14 (32.55 – 37.64)	35.50 (34.82 – 35.75)	0.350	-0.651	-0.060	-3.411/2.108	0.635
Masa libre de grasa (kg)	37.47 (34.47 – 39.90)	37.61 (36.94 – 38.24)	0.365	-0.580	-0.051	-3.474/2.314	0.687
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	5.00 (4.61 – 5.44)	5.75 (5.43 – 5.82)	0.165	0.520	0.271	-0.037/1.078	0.066
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	14.37 (13.68 – 14.82)	14.57 (14.08 – 14.90)	0.188	0.236	0.062	-0.853/1.325	0.664
Cociente Androide/Ginoide	0.72 (0.61 – 0.87)	0.76 (0.74 – 0.78)	-0.023	0.059	0.123	-0.096/0.214	0.444
Cociente Androide/Ginoide	0.72 (0.61 – 0.87)	0.76 (0.74 – 0.78)	-0.023	0.059	0.123	-0.096/0.214	0.444

N= 46. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (GG, GA+AA). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa. Se muestran en negritas los valores estadísticamente significativos.

**Tabla suplementaria 15. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en la población con fenotipo NWO-MONW bajo el modelo de herencia dominante.**

	<b>GG N=103</b>	<b>GA+AA N=15</b>	<b>r<sup>2</sup> ajustado</b>	<b>β</b>	<b>β Estandarizada</b>	<b>INTERVALO Inferior/superior</b>	<b>Valor p</b>
Talla (metros)	1.59 (1.55 – 1.63)	1.59 (1.56 – 1.63)	-0.008	0.008	0.047	-0.025/0.041	0.619
Peso (kg)	56.05 (52.08 – 61.15)	55.93 (53.28 – 60.30)	0.041	0.252	0.013	-3.206/3.710	0.885
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.49 (20.81 – 23.64)	22.47 (21.12 – 24.03)	0.094	0.077	0.015	-0.845/0.999	0.869
Circ. de cintura (cm)	77.65 (73.00 – 82.70)	79.00 (73.95 – 82.45)	0.107	-0.200	-0.010	-3.853/3.453	0.914
Índice Cintura Cadera	0.81 (0.77 – 0.85)	0.82 (0.76 – 0.88)	0.062	0.005	0.028	-0.026/0.035	0.757
Índice Cintura Talla	0.49 (0.46 – 0.51)	0.50 (0.47 – 0.53)	0.157	-0.005	-0.036	-0.026/0.017	0.680
Pliegue Tricipital (mm)	21.80 (18.83 – 25.47)	21.53 (17.13 – 26.53)	0.113	-1.091	-0.084	-3.469/1.287	0.365
Pliegue Suprailíaco (mm)	22.90 (17.90 – 27.33)	22.67 (17.47 – 25.00)	0.004	-0.978	-0.057	-4.328/2.373	0.564
Pliegue Abdominal (mm)	23.94 (20.74 – 28.00)	25.20 (19.87 – 29.53)	0.015	0.837	0.059	-1.933/3.607	0.550
Presión Sistólica (mmHg)	102.0 (97.0 – 109.0)	101.0 (95.0 – 113.0)	0.007	1.173	0.036	-4.974/7.320	0.706
Presión Diastólica (mmHg)	68.0 (62.0 – 73.0)	70.5 (62.0 – 80.0)	-0.001	1.890	0.068	-3.402/7.182	0.481
Glucosa (mg/dL)	80.40 (72.29 – 89.08)	74.23 (67.00 – 89.75)	-0.008	-4.660	-0.116	-12.176/2.856	0.222
Triglicéridos (mg/dL)	71.82 (60.27 – 91.00)	72.89 (65.66 – 100.00)	0.083	1.019	0.012	-14.395/16.433	0.896
Colesterol HDL (mg/dL)	53.96 (43.10 – 60.88)	50.75 (40.45 – 54.00)	0.008	-6.039	-0.162	-12.990/0.912	0.088
Colesterol total (mg/dL)	154.75 (127.11–180.76)	137.21 (117.96–161.00)	0.016	-18.113	-0.154	-40.589/4.363	0.113
Colesterol LDL (mg/dL)	86.93 (62.01 – 111.47)	74.30 (49.58 – 98.40)	0.011	-13.937	-0.127	-35.008/7.135	0.193
Tejido Graso Total (%)	37.80 (33.70 – 40.20)	38.25 (34.10 – 39.70)	0.174	-1.232	-0.092	-3.560/1.096	0.297
Grasa en Tronco (%)	37.10 (33.00 – 42.10)	37.40 (33.80 – 40.80)	0.129	-1.163	-0.067	-4.250/1.924	0.457
Grasa Ginoide (%)	45.60 (43.10 – 49.20)	44.25 (42.60 – 49.20)	0.133	-1.512	-0.118	-3.798/0.774	0.193
Grasa Androide (%)	40.70 (36.20 – 47.60)	40.85 (37.90 – 46.70)	0.087	-0.413	-0.019	-4.377/3.551	0.837
Masa grasa (kg)	20.33 (17.07 – 22.95)	20.41 (19.02 – 21.58)	0.134	-1.061	-0.078	-3.227/1.106	0.334
Masa magra (kg)	33.19 (31.57 – 36.05)	33.65 (30.88 – 35.01)	0.004	0.477	0.045	-1.529/2.484	0.638
Masa libre de grasa (kg)	35.41 (33.78 – 38.41)	35.78 (32.91 – 37.45)	-0.001	0.514	0.046	-1.606/2.633	0.632
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	7.87 (6.82 – 8.98)	8.06 (7.53 – 9.02)	0.210	-0.448	-0.095	-1.248/0.352	0.269
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	14.17 (13.62 – 15.07)	14.66 (13.52 – 15.17)	0.052	0.100	0.032	-0.494/0.695	0.738
Cociente Androide/Ginoide	0.90 (0.81 – 0.99)	0.94 (0.91 – 0.97)	0.011	0.024	0.068	-0.044/0.092	0.482

N= 118. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (GG, GA+AA). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa.

**Tabla suplementaria 16. Asociación del polimorfismo rs9282541-ABCA1 con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en la población con fenotipo MHO bajo el modelo de herencia dominante.**

	<b>GG N=59</b>	<b>GA+AA N=9</b>	<b>r<sup>2</sup> ajustado</b>	<b>β</b>	<b>β Estandarizada</b>	<b>INTERVALO Inferior/superior</b>	<b>Valor p</b>
<b>Talla (metros)</b>	1.58 (1.55 – 1.62)	1.55 (1.52 – 1.58)	0.073	-0.028	-0.183	-0.063/0.008	0.127
<b>Peso (kg)</b>	71.38 (64.68 – 79.95)	67.33 (62.17 – 73.98)	0.042	-4.303	-0.145	-11.445/2.839	0.233
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.59 (1.56 – 1.62)	1.55 (1.52 – 1.59)	0.009	-0.686	-0.069	-3.120/1.747	0.575
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>	28.87 (26.39 – 30.85)	27.39 (26.68 – 30.12)	0.023	-2.032	-0.069	-9.139/5.076	0.570
<b>Índice Cintura Cadera</b>	89.00 (85.35 – 97.60)	91.00 (86.15 – 97.00)	-0.026	0.019	0.089	-0.035/0.073	0.477
<b>Índice Cintura Talla</b>	0.85 (0.79 – 0.89)	0.87 (0.85 – 0.93)	0.019	-0.001	-0.007	-0.045/0.042	0.954
<b>Pliegue Tricipital (mm)</b>	0.57 (0.54 – 0.61)	0.58 (0.57 – 0.61)	0.143	0.234	0.014	-3.891/4.359	0.910
<b>Pliegue Suprailíaco (mm)</b>	28.00 (23.77 – 31.00)	28.93 (24.13 – 31.07)	0.040	-1.473	-0.070	-6.937/3.990	0.591
<b>Pliegue Abdominal (mm)</b>	28.10 (24.57 – 32.40)	29.27 (23.53 – 32.20)	0.067	-2.442	-0.136	-7.077/2.192	0.295
<b>Presión Sistólica (mmHg)</b>	106.0 (100.0 – 115.0)	112.0 (104.0 – 120.0)	-0.001	4.820	0.175	-1.947/11.587	0.160
<b>Presión Diastólica (mmHg)</b>	69.0 (62.0 – 75.0)	70.0 (64.0 – 80.0)	0.005	-1.093	-0.040	-7.742/5.556	0.744
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	0.36 (0.33 – 0.38)	0.35 (0.35 – 0.39)	0.009	2.522	0.059	-7.967/13.012	0.633
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	80.72 (71.49 – 92.22)	83.29 (77.82 – 88.76)	0.040	-6.620	-0.064	-32.688/19.449	0.613
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	89.00 (68.06–117.92)	88.82 (67.45 – 125.86)	0.032	-3.075	-0.087	-11.615/5.465	0.475
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	49.54 (38.97 – 55.83)	46.23 (35.00 – 54.00)	0.034	-29.331	-0.247	-60.191/1.529	0.062
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	83.75 (70.87–119.12)	75.13 (48.48 – 84.05)	0.014	-23.897	-0.211	-53.732/5.938	0.114
<b>Tejido Graso Total (%)</b>	30.53 (25.80 – 34.20)	28.80 (25.80 – 30.13)	0.243	0.425	0.028	-2.976/3.826	0.803
<b>Grasa en Tronco (%)</b>	43.35 (39.50 – 47.50)	42.60 (41.10 – 45.80)	0.208	0.050	0.003	-3.886/3.985	0.980
<b>Grasa Ginoide (%)</b>	12.50 (11.02 – 14.57)	11.50 (11.30 – 13.93)	0.168	-0.212	-0.014	-3.708/3.285	0.904
<b>Grasa Androide (%)</b>	50.95 (46.50 – 53.60)	48.50 (47.80 – 50.70)	0.148	0.030	0.002	-4.367/4.426	0.989
<b>Masa grasa (kg)</b>	46.90 (43.60 – 52.00)	48.00 (42.00 – 49.40)	0.147	-2.140	-0.097	-7.332/3.052	0.413
<b>Masa magra (kg)</b>	31.07 (26.34 – 37.34)	29.82 (26.36 – 32.61)	0.014	-2.469	-0.204	-5.536/0.598	0.113
<b>Masa libre de grasa (kg)</b>	39.05 (36.09 – 41.00)	35.53 (34.27 – 36.34)	0.022	-2.802	-0.209	-6.177/0.574	0.102
<b>IMG (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15.44 (14.39 – 15.95)	14.78 (14.26 – 15.70)	0.115	-0.371	-0.045	-2.334/1.592	0.707
<b>IMLG (kg/m<sup>2</sup>)</b>	41.53 (38.24 – 44.22)	37.84 (36.04 – 39.02)	0.101	-0.560	-0.120	-1.683/0.563	0.322
<b>Cociente Androide/Ginoide</b>	51.65 (46.30 – 55.10)	51.90 (48.30 – 54.50)	-0.027	0.004	0.014	-0.071/0.079	0.916

N= 68. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (GG, GA+AA). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa.

Tabla suplementaria 17. Asociación del polimorfismo rs9282541-*ABCA1* con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en la población con el fenotipo MUO, bajo el modelo de herencia dominante.

	GG N=37	GA+AA N=9	r <sup>2</sup> ajustado	β	β Estandarizada	INTERVALO Inferior/superior	Valor p
Talla (metros)	1.58 (1.55 – 1.62)	1.55 (1.53 – 1.57)	0.047	-0.014	-0.102	-0.059/0.030	0.522
Peso (kg)	75.45 (69.80 – 82.68)	74.90 (72.50 – 80.80)	-0.059	0.799	0.031	-7.860/9.457	0.853
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.12 (27.09 – 33.10)	31.20 (30.16 – 33.46)	-0.027	0.809	0.083	-2.403/4.020	0.614
Circ. de cintura (cm)	96.6 (92.20 – 101.60)	95.00 (87.35 – 103.50)	-0.027	-3.290	-0.127	-11.834/5.254	0.441
Índice Cintura Cadera	0.87 (0.83 – 0.93)	0.85 (0.80 – 0.94)	0.031	-0.036	-0.188	-0.097/0.025	0.243
Índice Cintura Talla	0.61 (0.56 – 0.65)	0.62 (0.56 – 0.64)	0.001	-0.017	-0.098	-0.073/0.039	0.546
Pliegue Tricipital (mm)	27.07 (24.00 – 30.60)	32.07 (30.60 – 32.20)	0.019	2.685	0.226	-2.016/7.386	0.252
Pliegue Suprailíaco (mm)	29.87 (24.20 – 35.07)	29.80 (23.60 – 30.60)	-0.022	-0.953	-0.051	-8.428/6.522	0.796
Pliegue Abdominal (mm)	29.80 (26.07 – 33.40)	30.40 (22.60 – 31.07)	-0.025	-3.274	-0.268	-8.205/1.656	0.185
Presión Sistólica (mmHg)	114.5 (103.5 – 127.5)	122.0 (116.0 – 133.0)	0.007	3.198	0.096	-7.768/14.164	0.559
Presión Diastólica (mmHg)	73.5 (63.0 – 84.5)	81.0 (74.0 – 88.0)	-0.004	4.416	0.143	-5.798/14.630	0.388
Glucosa (mg/dL)	94.62 (81.00 – 103.72)	103.23 (97.81 – 110.53)	0.138	-6.328	-0.096	-26.261/13.605	0.525
Triglicéridos (mg/dL)	<b>158.00 (109.00–199.07)</b>	<b>107.79 (93.22–116.00)</b>	<b>0.058</b>	<b>-59.573</b>	<b>-0.397</b>	<b>-115.428/-3.718</b>	<b>0.037</b>
Colesterol HDL (mg/dL)	38.08 (32.70 – 43.92)	33.52 (25.40 – 39.04)	-0.011	-5.037	-0.237	-12.114/2.041	0.158
Colesterol total (mg/dL)	170.85 (147.53–195.93)	140.52 (128.47–175.59)	0.068	-29.270	-0.311	-65.612/6.972	0.109
Colesterol LDL (mg/dL)	99.60 (77.90 – 131.94)	84.89 (79.48 – 120.27)	-0.027	-13.426	-0.138	-52.638/25.785	0.489
Tejido Graso Total (%)	47.15 (43.30 – 51.10)	47.20 (44.10 – 50.40)	-0.073	-0.136	-0.012	-4.155/3.883	0.946
Grasa en Tronco (%)	51.00 (47.00 – 53.40)	48.80 (45.20 – 54.20)	-0.039	-0.550	-0.050	-4.429/3.329	0.775
Grasa Ginoide (%)	51.85 (48.40 – 55.90)	49.30 (48.50 – 54.20)	-0.059	-0.307	-0.024	-4.932/4.317	0.894
Grasa Androide (%)	55.20 (52.40 – 57.00)	54.60 (50.60 – 58.10)	-0.023	0.545	0.049	-3.352/4.442	0.778
Masa grasa (kg)	36.15 (29.32 – 41.07)	33.20 (32.95 – 42.02)	-0.070	0.803	0.041	-6.168/7.774	0.817
Masa magra (kg)	38.96 (36.57 – 42.13)	41.33 (36.12 – 45.25)	-0.070	-0.424	-0.028	-5.824/4.975	0.874
Masa libre de grasa (kg)	41.53 (39.07 – 44.78)	43.92 (38.47 – 47.79)	-0.071	-0.442	-0.028	-6.129/5.245	0.876
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	14.58 (11.52 – 15.84)	14.37 (13.37 – 17.95)	-0.065	0.665	0.090	-1.982/3.313	0.614
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	41.53 (39.07 – 44.78)	43.92 (38.47 – 47.79)	-0.071	-0.442	-0.028	-6.129/5.245	0.876
Cociente Androide/Ginoide	1.04 (1.00 – 1.08)	1.07 (0.96 – 1.13)	-0.041	0.012	0.055	-0.064/0.088	0.753

N= 46. Se muestran las medianas y percentiles (25-75) de cada variable dividida por genotipos (GG, GA+AA). Se muestran los valores de r<sup>2</sup> ajustado, β, β estandarizada, intervalos de confianza y valor p correspondiente al resultado de la prueba de asociación regresión lineal bajo el modelo de herencia dominante, ajustando por edad y actividad física. IMC= índice de masa corporal, IMG= índice de masa grasa e IMLG= índice de masa libre de grasa



## RESUMEN CURRICULAR

Lic. Nutrición Diana Cristina Gual López

Candidata para el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición

Tesis: POLIMORFISMOS rs7108738 DEL GEN SOX6 Y rs9282541 DEL GEN ABCA1 Y SU RELACIÓN CON FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES DE 18 A 50 AÑOS DEL ÁREA METROPOLITANA DE MONTERREY, NUEVO LEÓN.

Campo de estudio: Genética y composición corporal.

Datos personales

Lugar de nacimiento: Torreón, Coahuila, México.

Fecha de nacimiento: 02 de enero de 1994

Estado civil: unión libre

Nombre del padre: José Alberto Gual Chaírez

Nombre de la madre: María Cristina López Rodríguez

Formación académica:

Licenciatura en Nutrición. Egresada de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Juárez del Estado de Durango (2011-2015). Certificación Antropometrista ISAK nivel 1 (2018).

Experiencia profesional:

Asesoría y evaluación nutricia. Estancias de investigación en el Instituto de Medicina Genómica. Becaría CONACYT 2018-2020 para la Maestría en Ciencias en Nutrición de la UANL. Docencia en 2 unidades de aprendizaje en el semestre agosto 2020 – enero 2021 (Evaluación e intervención en pacientes con sobrepeso y obesidad y nutrigenética y nutrigenómica).

Participación en congresos:

Aceptación de 3 (Conferencia FINUT 2020, Congreso Nacional AMMFEN y Reunión Internacional de Ciencias Médicas)

## PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS

### PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN PÓSTER EN LA CONFERENCIA FINUT 2020



PRESENTACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN LA XX REUNIÓN INTERNACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS



PARTICIPACIÓN EN EL 6° ENCUENTRO ESTUDIANTIL “Las ciencias ómicas en la práctica clínica” del INMEGEN



La Dirección de Enseñanza y Divulgación  
otorga la presente **CONSTANCIA** a

**Diana Cristina Gual López**

por participar con su proyecto de investigación  
en la **Primera Etapa** del

**6° Encuentro  
Estudiantil**

**Las ciencias ómicas  
en la práctica clínica**

Ciudad de México, a 25 de septiembre de 2020:

Folio:  
INMG/DED/SFA/6EE-20

**Dr. Oscar Arias Carrión**  
Director de Enseñanza y Divulgación

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Oscar Arias Carrión', written over the printed name and title.

# CARTEL CONGRESO NACIONAL AMMFEN 2020 (PENDIENTE DE PRESENTAR)



## Polimorfismos rs7108738 del gen *SOX6* y rs627174 del gen *LRP5* y su relación con fenotipos de obesidad en mujeres de Monterrey, NL.

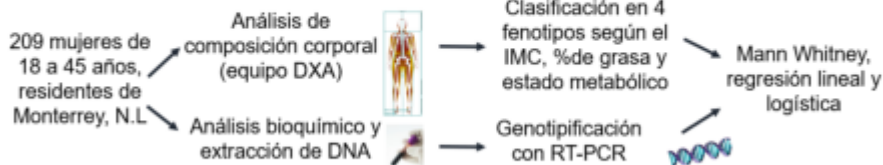
Gual López D<sup>1</sup>, Jiménez Satas Z<sup>1</sup>, Ramírez López E<sup>1</sup>, Velázquez Cruz R<sup>2</sup>, Martínez-Báez A<sup>1</sup>, Briones Rodríguez A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Laboratorio de Genética.  
<sup>2</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo.

### Antecedentes y Objetivos

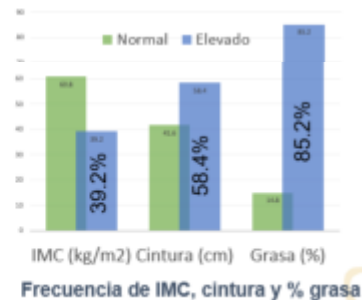
Se han propuesto que variaciones genéticas en los genes *LRP5* y *SOX6* pudieran estar asociadas con fenotipos de obesidad. Esto se debe a que estos genes participan en la vía WNT/  $\beta$ -catenina (regulación del metabolismo de los adipocitos)<sup>(1,2)</sup>. Nuestro objetivo es evaluar la asociación entre los polimorfismos rs7108738-*SOX6* y rs627174-*LRP5* con fenotipos de obesidad, composición corporal y determinaciones bioquímicas en mujeres.

### Métodos



### Resultados

La frecuencia del alelo menor para el rs627174-C fue de 0.189; y 0.23 para el rs7108738-G. Para el rs7108738 se observó una asociación con cintura (OR= 0.505 CI: 0.2719-0.9387  $p=0.031$ ) y diferencia entre medianas en % grasa androide ( $p < 0.033$ ) bajo el modelo dominante.



### Conclusiones

En la población se presentó una alta frecuencia de porcentaje de grasa elevado y de alteraciones metabólicas. Los hallazgos del rs7108738 con cintura y distribución de grasa androide disminuida sugieren un efecto protector para obesidad.



### Bibliografía

- [1] Zhang, L., Zhang, M., Wang, G., Shen, Y., Wu, D., Wang, C., ... Hu, D. (2017). Association of type 2 diabetes mellitus with the interaction between low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (*LRP5*) polymorphisms and overweight and obesity in rural Chinese adults. *Journal of Diabetes*, 9(11), 994-1002.
- [2] Leow, S. C., Poschmann, J., Too, P. G., Yin, J., Joseph, R., McFarlane, C., ... Stunkel, W. (2016). The transcription factor *SOX5* contributes to the developmental origins of obesity by promoting adipogenesis. *The Company of Biologist*, 143(6), 950-961.

### Palabras clave

Obesidad, SNPs, polimorfismos, alteraciones metabólicas.



**P093**

**POLYMORPHISMS rs7108738 IN THE GENE  
SOX6 AND rs627174 IN THE GENE LRP5 AND  
THEIR ASSOCIATION WITH OBESITY  
PHENOTYPES IN ADULT WOMEN FROM  
MONTERREY, N.L.**

*D. Gual-López<sup>1</sup>, Z. Jiménez-Salas<sup>1</sup>, R. Velázquez-Cruz<sup>3</sup>, E.  
Ramírez-López<sup>2</sup>, B. Rivera-Paredes<sup>4</sup>, A. Martínez-Báez<sup>5</sup>.*

<sup>1</sup>Molecular Biology and Genetics Laboratory. Autonomous University of Nuevo Leon. Monterrey, Mexico; <sup>2</sup>Body Composition Laboratory. Autonomous University of Nuevo Leon. Monterrey, Mexico, <sup>3</sup>Bone Metabolism Genomics Laboratory. National Institute of Genomic Medicine. Mexico City, Mexico, <sup>4</sup>Center for Research in Policies, Population and Health. School of Medicine. National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico; <sup>5</sup>Chemical Food Laboratory. Autonomous University of Nuevo Leon. Monterrey, Mexico.

Nutrition in the prevention and treatment of chronic  
diseases

FINUT Virtual Conference 2020

Ann Nutr Metab 2020;76(suppl 4):1–232

## OTROS DOCUMENTOS

### CERTIFICACIÓN ISAK 1



## PRIMER ESTANCIA EN INMEGEN



Ciudad de México a 23 de julio de 2019  
Oficio No: INMG-DED-SFA-207-2019  
Asunto: Carta de término de estancia de verano

**A quien corresponda  
Presente**

Por este medio hago constar que la estudiante Diana Cristina Gual López, estudiante de Posgrado en Ciencias en Nutrición de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha concluido satisfactoriamente una estancia académica de verano en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, ubicado en Periférico Sur No. 4809, Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, Alcaldía Tlalpan, en México, Ciudad de México.

La alumna colaboró en el Consorcio Oncogenómica y Enfermedades Óseas, bajo la tutoría del Dr. Rafael Velázquez Cruz, Investigador en Ciencias Médicas del Instituto. El periodo de su estancia fue del 24 de junio al 23 de julio de 2019.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, le envío un cordial saludo.

Atentamente

Lic. Ana Laura Escobedo Ramos  
Subdirectora de Formación Académica



C.c.p. Dr. Rafael Velázquez Cruz.- Investigador en Ciencias Médicas del Inmegen y Tutor de la alumna.-Presente.  
Expediente del alumno.



## SEGUNDA ESTANCIA EN INMEGEN



Ciudad de México a 31 de enero de 2020  
Oficio No: INMG-DED-SFA-044-2020  
Asunto: Carta de término a estancia académica de verano

Dr. Manuel López Cabanillas Lomelf  
Director de la Facultad de Salud Pública y Nutrición  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Presente

Estimado Dr. Cabanillas:

Por este medio hago constar que la estudiante Diana Cristina Gual López, estudiante de Posgrado en Ciencias en Nutrición de la Facultad de Salud Pública, ha concluido satisfactoriamente una estancia académica de verano en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, ubicado en Periférico Sur No. 4809, Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, Alcaldía Tlalpan, en México, Ciudad de México.

La alumna colaboró en el Consorcio Oncogenómica y Enfermedades Óseas, bajo la tutoría del Dr. Rafael Velázquez Cruz, Investigador en Ciencias Médicas del Instituto. El periodo de su estancia fue del 13 al 31 de enero de 2020, con un horario de lunes a viernes 9:00 a 18:30 horas, realizando actividades que se requieren para el proceso de sus tesis de maestría.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, le envío un cordial saludo.

Atentamente



Lic. Ana Laura Escobedo Ramos  
Subdirectora de Formación Académica

C.c.p. Dr. Rafael Velázquez Cruz.- Investigador en Ciencias Médicas del Inmegen y Tutor del alumno.-Presente.  
Expediente del alumno.

Periférico Sur 4809, Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, Tlalpan, CDMX  
Tel: (55) 5350 1900 www.inmegen.gob.mx



**2020**  
LEONA VICARIO  
SECRETARÍA DE SALUD

## PARTICIPACIÓN EN TALLER “REVISIÓN SISTEMÁTICA”



Otorga a:


**LN. Diana Cristina Gual López**

La presente

## CONSTANCIA

Por su participación como asistente al Taller “Revisión Sistemática” llevado a cabo el día miércoles 27 de marzo en las instalaciones de la Facultad, con una duración de 6 horas.

“Alere Flammam Veritatis”  
Monterrey, Nuevo León, a 27 de marzo de 2019

  
**DRA. BLANCA E. GONZÁLEZ MARTÍNEZ**  
Subdirectora de Investigación, Innovación y  
Posgrado

  
**NUT. EDUARD BALADIA RODRÍGUEZ**  
Profesor Invitado