



**CULTURA**  
SECRETARÍA DE CULTURA



ESCUELA NACIONAL DE ANTROPOLOGÍA E HISTORIA

*LA VARIANTE V370A DEL GEN EDAR Y SU ASOCIACIÓN CON  
CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS EN POBLACIÓN  
MEXICANA*

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
*LICENCIADA EN ANTROPOLOGÍA FÍSICA*

PRESENTA

*CLAUDIA QUIROZ LÓPEZ*

DIRECTOR DE TESIS: *Lic. Víctor Acuña Alonzo*

ASESOR DE TESIS: *Mtro. Miguel Ángel Contreras Sieck*

CIUDAD DE MÉXICO

2023

## **Agradecimientos**

La presente investigación pudo lograrse gracias a la ayuda, colaboración y soporte de una serie de instituciones, personas y grupos de trabajo que se mencionan a continuación:

A la Escuela Nacional de Antropología e Historia por su colaboración invaluable en la realización del Proyecto CANDELA, del cual se deriva la muestra utilizada en esta investigación. Su generosidad al facilitar acceso a recursos y datos ha sido fundamental para el desarrollo de este trabajo, fortaleciendo así la calidad y relevancia de los proyectos de investigación en esta institución.

Al profesor Víctor Acuña Alonzo y al Mtro. Miguel Ángel Contreras Sieck por su destacado papel como director y asesor de esta tesis. Su dedicación y apoyo, manifestados a través del tiempo y la valiosa retroalimentación proporcionada, fueron fundamentales en la realización de esta tesis.

A cada miembro del laboratorio de Fisiología, Bioquímica y Genética de la Escuela Nacional de Antropología e Historia. Desde las etapas tempranas de mi formación, me brindaron la oportunidad invaluable de colaborar como becaria en su equipo, lo que no solo enriqueció mis conocimientos, sino que también cultivó mi profundo interés por el apasionante campo de la Genética Antropológica.

Al equipo de trabajo del Sohail Lab del Centro de Ciencias Genómicas de la UNAM, bajo la dirección de la Dra. Mashaal Sohail por brindarme la oportunidad de colaborar en el proyecto "Más allá de los grupos continentales" ha sido esencial en mi formación científica, proporcionándome valiosas habilidades en el manejo de herramientas bioinformáticas y análisis genéticos, fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Finalmente (pero no menos importante) a mi invaluable grupo de apoyo en la vida: familiares y amigos. Sin su amor incondicional y comprensión, este trabajo no hubiera sido posible. Su constante respaldo ha sido la fuerza para culminar este importante capítulo académico.

# Índice de contenido

<b>1. Introducción .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Planteamiento del problema .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Justificación.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Objetivo general.....</b>	<b>10</b>
4.1 Objetivos específicos .....	11
<b>5. Marco teórico-conceptual .....</b>	<b>11</b>
5.1. La antropología molecular como un subcampo de la antropología física.....	12
5.2. La selección natural y sus formas de operar .....	13
5.3. Historia genética de las poblaciones nativas americanas .....	15
5.4. Composición genética de la población mexicana actual.....	18
5.5. Aproximación a la ancestría genética de los individuos .....	20
5.5.1. Ancestría Genética .....	20
5.5.2. Métodos para la estimación de la ancestría genética.....	21
5.5.3. Ancestría y salud .....	22
5.6. Adaptación humana reciente .....	23
5.6.1. Gen EDAR .....	24
5.6.2. EDARV370A como ventaja a la salud materno-infantil en climas árticos.....	28
5.6.3. Asociación de la variante EDARV370A con características del SM.....	31
5.7. Definición de Síndrome Metabólico .....	32
5.7.1. Obesidad.....	34
5.7.2. Niveles elevados de glucosa (Hiperglucemia) .....	36
5.7.3. Niveles elevados de triglicéridos (hipertrigliceridemia) .....	37
5.7.4. Niveles bajos de colesterol HDL (c-HDL).....	37
5.7.5. Prevalencia de SM en México y el mundo.....	38
5.7.6. Factores socioeconómicos asociados a SM.....	39
5.8. Perspectiva evolutiva sobre la presencia de desordenes metabólicos en poblaciones contemporáneas	41
5.8.1. Genotipo ahorrador vs genotipo derivador.....	41
5.8.2. La termorregulación como ventaja adaptativa al cambio climático.....	44
5.8.3. Introgresión genética entre homínidos arcaicos y humanos modernos .....	46
5.9. Estudios de asociación genética.....	47
5.9.1. Generalidades de los estudios de casos y controles .....	48
5.9.2. Conjuntos de datos genómicos de población mexicana .....	49
<b>6. Metodología de la Investigación .....</b>	<b>52</b>
6.1.2. Características de la muestra de Proyecto CANDELA-México .....	52
6.2. Características bioquímicas.....	52
6.3. Características antropométricas .....	53
6.4. Información socioeconómica .....	53
6.5. Datos genéticos .....	54

6.5.1. Obtención del material genético y genotipado.....	54
6.6. Estimación de la ancestría global.....	54
6.7. Extracción de las variantes de EDAR.....	55
6.8. Análisis cuantitativo de los fenotipos metabólicos.....	55
6.8.1. Clasificación de la muestra de acuerdo a los fenotipos metabólicos asociados a SM.....	55
6.9. Clasificación de la muestra de acuerdo a su IMC.....	57
6.10. Análisis estadístico.....	58
<b>7. Resultados.....</b>	<b>61</b>
7.1. Estadísticos descriptivos.....	61
7.2. Caracterización socioeconómica de la muestra (Indicador Socioeconómico).....	64
7.3. Caracterización de la muestra de acuerdo a los fenotipos metabólicos.....	64
7.3.1. Obesidad abdominal.....	65
7.3.2. Niveles de glucosa.....	67
7.3.3. Niveles de triglicéridos.....	68
7.3.4. Niveles de lipoproteínas de alta densidad.....	70
7.3.5. Presencia de Síndrome Metabólico.....	71
7.4. Evaluación del índice de masa corporal.....	72
7.5. Análisis de correlación.....	74
7.6. Calculo del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW).....	77
7.7. Análisis de asociación entre la variante EDARV370A y los fenotipos metabólicos.....	78
<b>8. Discusión.....</b>	<b>83</b>
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>91</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>93</b>
Anexo I. Ficha fenotípica.....	117
Anexo II. Cuestionario estructurado para la estimación del indicador socioeconómico.....	118
Anexo III. Poblaciones de referencia para el calculo de ancestría nativa americana.....	119
Anexo IV. Tablas de resultados.....	120

## Índice de tablas

Tabla 1. Algunas definiciones de síndrome metabólico. ....	33
Tabla 2. Variantes genéticas asociadas al genotipo ahorrador. ....	42
Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de SM establecidos por la IDF (2005). ....	56
Tabla 4. Recodificación de las variables metabólicas numéricas a categóricas. ....	57
Tabla 5. Clasificación del IMC de acuerdo a la OMS ....	57
Tabla 6. Resumen de las variables utilizadas en el análisis de asociación genética. ....	60
Tabla 7. Edad promedio de los participantes de acuerdo al sexo ....	61
Tabla 8. Edad promedio de los participantes de acuerdo al grupo de edad ....	61
Tabla 9. Valores promedio para los tres componentes de ancestría global (africano, europeo y nativo americano).....	62
Tabla 10. Valores promedio para los tres componentes de ancestría global para cada grupo de edad ....	63
Tabla 11. IS promedio de acuerdo al sexo y grupo de edad. ....	64
Tabla 12. Valores promedio de las variables metabólicas entre los participantes. ....	65
Tabla 13. Comparación de valores promedio de las variables metabólicas/socioeconómicas entre el grupo de ancestría nativa americana <60% y ≥60%. ....	65
Tabla 14. Evaluación del IMC entre los participantes.....	73
Tabla 15. Correlaciones de Spearman entre las variables metabólicas/socioeconómicas y las tres proporciones de ancestría global.....	75
Tabla 16. Correlaciones de Spearman entre los fenotipos metabólicos y las variables sexo, edad e IS ....	76
Tabla 17. Frecuencias alélicas y cálculo del EHW para la variante rs3827760. ....	77
Tabla 18. Comparación de los valores promedio de las variables metabólicas y de ANA observado entre los genotipos de la variante rs3827760.....	79
Tabla 19. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y obesidad abdominal. ....	80
Tabla 20. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y niveles elevados de glucosa.....	81
Tabla 21. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 con niveles elevados de triglicéridos.....	81
Tabla 22. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y niveles bajos de c-HDL. ....	82
Tabla 23. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y la presencia de sobrepeso u obesidad ....	83
Tabla 24. Poblaciones nativas americanas de referencia utilizadas en la estimación de la ancestría genética global (n=408).....	119
Tabla 25. Prevalencia de los fenotipos metabólicos asociados a SM en la muestra y de acuerdo al sexo. ....	120
Tabla 26. Prevalencia de los fenotipos metabólicos asociados a SM en cada grupo de edad. ....	121
Tabla 27. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el grupo de hombres y mujeres.....	121
Tabla 28. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en el grupo de hombres y mujeres.....	122
Tabla 29. Frecuencias y porcentajes para cada puntaje de IS en cada grupo de edad. ....	122
Tabla 30. Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov (n>50) para las variables metabólicas, socioeconómicas y de ancestría. ....	123
Tabla 31. Resumen del análisis de asociación entre la variante rs3827760 y los fenotipos metabólicos, ajustando por sexo y edad. ....	123
Tabla 32. Resumen del análisis de asociación entre la variante rs3827760 y los fenotipos metabólicos, ajustando por sexo, edad e IS.....	124
Tabla 33. Resumen del análisis de asociación en el grupo de individuos con proporción de ANA<60%. ....	124
Tabla 34. Resumen del análisis de asociación en el grupo de individuos con proporción de ANA≥60%. ....	125
Tabla 35. Resumen del análisis de asociación en el grupo de mujeres.....	125
Tabla 36. Resumen del análisis de asociación en el grupo de hombres. ....	125
Tabla 37. Resumen del análisis de asociación en el grupo de individuos con proporción de ANA≥60% incorporando el indicador socioeconómico (IS) como covariable. ....	126

## Índice de figuras

Figura 1. Rutas migratorias sobre el poblamiento de América inferidas a través del análisis de datos genómicos. ....	17
Figura 2. Distribución geográfica de ancestría nativa americana (azul) y europea (naranja) basada en estimaciones individuales para la muestra de México. ....	19
Figura 3. Ejemplos de adaptación local humana reciente. ....	24
Figura 4. Componentes moleculares de la vía de señalización de EDAR. ....	25
Figura 5. Frecuencias alélicas actuales de EDARV370A. ....	26
Figura 6. Fenotipos asociados a EDARV370A. ....	27
Figura 7. Histograma de ancestría global para cada participante. ....	62
Figura 8. Histograma de ancestría global promedio entre los participantes de acuerdo al grupo de edad. ....	63
Figura 9. Prevalencia de obesidad abdominal en el grupo de hombres y mujeres. ....	66
Figura 10. Prevalencia de obesidad abdominal para cada grupo de edad. ....	66
Figura 11. Prevalencia de niveles elevados de glucosa en el grupo de hombres y mujeres. ....	68
Figura 12. Prevalencia de niveles elevados de glucosa para cada grupo de edad. ....	68
Figura 13. Prevalencia de niveles elevados de triglicéridos en el grupo de hombres y mujeres. ....	69
Figura 14. Prevalencia de niveles elevados de triglicéridos para cada grupo de edad. ....	69
Figura 15. Prevalencia de niveles bajos de c-HDL en el grupo de hombres y mujeres. ....	70
Figura 16. Prevalencia de niveles bajos de c-HDL para cada grupo de edad. ....	71
Figura 17. Prevalencia de SM en el grupo de hombres y mujeres. ....	72
Figura 18. Prevalencia de SM para cada grupo de edad. ....	72
Figura 19. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en el grupo de hombres y mujeres. ....	73
Figura 20. Prevalencia de obesidad y sobrepeso para cada grupo de edad. ....	74

# 1. Introducción

La mayoría de las investigaciones sobre el poblamiento de América coinciden en que la diferenciación genética de las actuales poblaciones Nativas Americanas probablemente ocurrió en la extensión de tierra expuesta durante el último máximo glacial conocida como Beringia. Este proceso ocurrió a través de los grupos humanos que migraron a este sitio procedentes de diversas regiones de Asia hace aproximadamente 23 mil años (Amorim et al., 2017). El asentamiento de estos grupos en Beringia implicó la interacción con condiciones climáticas extremas y distintos recursos dietéticos, lo que dio lugar a posibles escenarios de adaptación genética e intensificó la selección sobre la variación genómica presente en esa población (Fumagalli et al., 2015).

La variación genética que se observa en el gen *EDAR*<sup>1</sup> es un claro ejemplo de aquel proceso adaptativo, ya que gracias a exploraciones genómicas recientes se encontró que alberga fuertes señales de selección positiva en poblaciones nativas americanas<sup>2</sup> y del este de Asia (Bryk et al., 2008; Hlusko et al., 2018). Particularmente la variante *EDARV370A*<sup>3</sup> experimentó una intensa selección en estas poblaciones durante los últimos 30 mil años (Bryk et al., 2008; Coletta et al., 2021) y se ha encontrado asociación de esta variante con una variedad de efectos pleiotrópicos<sup>4</sup> de muchas estructuras ectodérmicas como el grosor y forma del cabello, la densidad de las glándulas sudoríparas y un conjunto de variantes morfológicas dentales (Adhikari, Fuentes-Guajardo, et al., 2016; Kataoka et al., 2021; Tan et al., 2013). Algunas hipótesis sugieren que la presencia de este alelo representó una ventaja adaptativa durante los movimientos poblacionales a través de Beringia, implicando un posible aislamiento genético debido al difícil acceso que representaron las condiciones glaciales (Coletta et al., 2021; Hlusko et al., 2018).

---

<sup>1</sup> El gen del receptor de ectodisplasina A (*EDAR*) codifica para un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral involucrado en el desarrollo embrionario de tejidos ectodérmicos, incluidos el cabello, las glándulas sudoríparas, las glándulas mamarias y los dientes (Coletta et al., 2021).

<sup>2</sup> Categorías de población y ancestría genética propuestas con la intención de sustituir las categorías raciales producto de un constructo sociopolítico y carentes de bases biológicas. Aunque el uso de estos conceptos genéticos presenta limitaciones al no capturar adecuadamente la diversidad genética humana y la historia demográfica (Lewis et al., 2021), son de relevancia en investigación biomédica debido a que muchas enfermedades presentan factores de riesgo genético influenciado por la ancestría.

<sup>3</sup> La variante humana *EDARV370A* (rs3827760) codifica un cambio en la secuencia de aminoácidos, resultando en la sustitución de valina por alanina en la posición 370 de la proteína (Stoneking, 2017).

<sup>4</sup> Fenómeno en el que un solo gen contribuye a múltiples rasgos fenotípicos.

Un aspecto importante a considerar es la alta frecuencia de la variante *EDARV370A* en muchas poblaciones indígenas de América aunado a una alta prevalencia de características asociadas al síndrome metabólico (SM). El SM es un conjunto de anomalías metabólicas que aumentan el riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2, es un trastorno multifactorial con un componente genético significativo (Stančáková & Laakso, 2014), algunos estudios han sugerido que los individuos con un componente nativo americano podrían presentar variantes genéticas que contribuyan a estas alteraciones (Mendoza-Caamal et al., 2020). Por otro lado, el SM también se encuentra fuertemente influenciado por una serie de factores ambientales y de estilo de vida como la edad, el sexo, la dieta, la inactividad física, el nivel socioeconómico, entre otras características.

Dentro del contexto actual en México, la gran mayoría de la población presenta un importante componente ancestral nativo americano debido al reciente mestizaje ocurrido durante el proceso de colonización (Adhikari, Mendoza-Revilla, et al., 2016) y en las últimas décadas se han presentado cambios drásticos en el estilo de vida, principalmente en la ingesta calórica excesiva y un estilo de vida sedentario, observándose un aumento en la prevalencia de enfermedades metabólicas.

En los últimos 15 años se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios de asociación del genoma (GWAS) principalmente en poblaciones de ancestría europea, con el fin de identificar loci<sup>5</sup> genéticos vinculados con fenotipos metabólicos (Lind, 2019). Recientemente Coletta et al. (2021) encontraron asociación de la variante *EDARV370A* con características del SM (niveles de triglicéridos, glucosa, colesterol VLDL, etc.) en una cohorte de ancestría nativa americana residente en los Estados Unidos, esta investigación representa la primera evidencia de la asociación de *EDARV370A* con fenotipos metabólicos en esta población, sin embargo, el estudio presentó limitaciones que podrían intervenir en la interpretación de estas asociaciones.

---

<sup>5</sup> Por *loci* se refiere al plural de “*locus*” el cual es considerado un lugar específico en el cromosoma donde se localiza un gen u otra secuencia de ADN

Tanto las recientes evidencias genéticas, así como la alta prevalencia de enfermedades metabólicas en México, y la falta de representación de las poblaciones con ancestría nativa americana en las bases de datos genómicas, resultan ser un incentivo para el diseño de estudios de asociación genética en busca de componentes genéticos y ambientales que contribuyan al desarrollo de fenotipos metabólicos en la población mexicana. Es por eso que la finalidad de este trabajo es conocer si la variante *EDARV370A* contribuye en la presencia de fenotipos metabólicos en la población mexicana mediante un estudio de asociación, evaluando el riesgo entre los individuos de mayor ancestría nativa americana y contemplando otras variables que intervienen en la presencia de estos fenotipos como el sexo, la edad y el nivel socioeconómico.

## 2. Planteamiento del problema

Exploraciones en todo el genoma indican que la región genómica que contiene al gen *EDAR* ha experimentado un alto grado de selección natural a favor de la variante no-sinónima<sup>6</sup> *EDARV370A*, considerándola una variante importante en la contribución de fenotipos adaptativos (Bryk et al., 2008; Hlusko et al., 2018). Recientemente se presentaron las primeras evidencias que asocian a *EDARV370A* con fenotipos metabólicos en población de ancestría nativa americana, sin embargo, esta investigación ha presentado limitaciones que refieren a la imposibilidad de evaluar los componentes ancestrales de los individuos en la muestra, impidiendo explicar el sesgo que puede derivarse de la mezcla genética o la estratificación de la población, así como conocer si estas asociaciones son el producto de otros alelos característicos de esta ancestría (Coletta et al., 2021).

Por otro lado, los estudios de asociación genética en poblaciones latinoamericanas se han visto limitados debido a la falta de representatividad en los conjuntos de datos genómicos, es decir, gran parte de las muestras utilizadas para su realización corresponden a poblaciones de ancestría europea, observándose una pobre representación de las poblaciones africanas, nativas americanas, hispanas<sup>7</sup> o latinoamericanas (Landry et al., 2018), causando un rezago

---

<sup>6</sup> Variante derivada debido a una mutación que genera cambios estructurales o funcionales en la secuencia de la proteína resultante.

<sup>7</sup> Término usado en investigación genómica o epidemiológica para hacer referencia a individuos que tienen orígenes en países de habla hispana o que comparten una herencia cultural o lingüística común en la región de habla hispana.

en el desarrollo de mejores estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades que atañen a estas poblaciones como es el caso de las alteraciones metabólicas.

### **3. Justificación**

Es fundamental llevar a cabo investigaciones que contribuyan a comprender las bases genéticas involucradas en el desarrollo de las alteraciones metabólicas que afectan notablemente a la población mexicana y que se han convertido en un grave problema de salud pública en este país. En particular, la variante *EDARV370A* y sus fenotipos derivados han sido de gran interés en el campo de la antropología física, debido a su relevancia en la comprensión de las adaptaciones biológicas en diferentes poblaciones humanas, así como su posible participación en la manifestación de fenotipos asociados a síndrome metabólico en poblaciones de ancestría nativa americana.

Los estudios de asociación genética (GWAS por sus siglas en inglés) han sido de gran ayuda para descifrar el efecto de los factores genéticos sobre las enfermedades y sus posibles interacciones con los elementos del medio ambiente (Flores-Alfaro et al., 2012), sin embargo, han sido blanco de críticas de acuerdo a su diseño e interpretación de resultados, por lo que esta investigación resulta un escenario viable para contrastar las ventajas y limitantes presentes en este tipo de estudios. Por otra parte, en este trabajo se contempla el uso de una muestra de población mexicana proveniente del proyecto CANDELA (Consortio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica) en donde se evaluó el nivel socioeconómico y las proporciones de ancestría en los participantes lo que hace posible abordar las limitantes que se presentaron en la primera investigación que asocia a la variante *EDARV370A* con eventos metabólicos.

### **4. Objetivo general**

El objetivo principal de este trabajo es conocer si la variante *EDARV370A* contribuye en la expresión de fenotipos metabólicos (obesidad abdominal, niveles elevados de glucosa, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL y obesidad corporal) en una muestra de población mexicana, evaluando el riesgo entre los participantes con mayor proporción de ancestría nativa americana y tomando en cuenta variables que influyen en la

prevalencia de estos fenotipos, con el fin de aportar evidencias al esclarecimiento de los factores genéticos que contribuyen al desarrollo de anomalías metabólicas en esta población.

#### **4.1 Objetivos específicos**

1. Caracterizar a la muestra de proyecto CANDELA-México de acuerdo a las proporciones de ancestría global (nativa americana, europea y africana), estado socioeconómico y fenotipos asociados a síndrome metabólico.
2. Conocer la asociación entre los fenotipos metabólicos, las proporciones de ancestría global y el nivel socioeconómico en los participantes mediante un análisis de correlación entre estas variables.
3. Identificar la frecuencia de la variante *EDARV370A* presente en la muestra de proyecto CANDELA-México.
4. Llevar a cabo un estudio de asociación tipo casos y controles entre la variante *EDARV370A* y los fenotipos metabólicos en el subgrupo de mayor ancestría nativa americana incluyendo las variables edad, sexo y nivel socioeconómico.

### **5. Marco teórico-conceptual**

A continuación, se exponen los fundamentos teóricos empleados para abordar la cuestión de investigación: ¿Existe una asociación entre la variante genética *EDARV370A* y los fenotipos vinculados al síndrome metabólico en la población mexicana? Además, en caso afirmativo, ¿cómo influyen la ancestría genética nativa americana y el nivel socioeconómico en esta asociación? En primer lugar, se introduce el enfoque antropofísico y sus diversas intersecciones con otras disciplinas, proporcionando así el marco conceptual para la realización de esta investigación. Seguidamente, se realiza un breve recorrido por la selección natural y sus mecanismos operativos. A su vez, se presenta una concisa historia genética de las poblaciones nativas americanas, destacando la significativa contribución genética que estas poblaciones han aportado al pool genético de la actual población mexicana.

Se hace una revisión del gen *EDAR* y la variante *V370A*, los fenotipos a los que esta variante ha sido asociado, así como algunas hipótesis que se han formulado para explicar la selección de esta variante en poblaciones de ancestría nativa americana y su reciente asociación a fenotipos metabólicos. Siguiendo esta misma línea, se exploran algunas generalidades del síndrome metabólico y sus componentes al igual que una serie de teorías evolutivas que han intentado explicar la presencia de desordenes metabólicos en poblaciones contemporáneas.

Finalmente se presenta una breve síntesis de los estudios de asociación genética enfocados principalmente en el diseño de casos y controles además de una recopilación de algunas bases de datos genéticas realizadas con poblaciones mexicanas incluida la muestra de Proyecto CANDELA utilizada en esta investigación.

### **5.1. La antropología molecular como un subcampo de la antropología física**

La antropología física<sup>8</sup>, también conocida como antropología biológica, es una disciplina científica dedicada al estudio de la evolución, adaptación y variación biológica de los seres humanos y sus parientes tanto pasados como presentes (Larsen, 2016, p. 7-8), enfocándose en comprender la interacción entre la biología humana, la cultura y el medio ambiente, empleando métodos y enfoques interdisciplinarios para comprender la complejidad de la experiencia humana. La antropología física ha mostrado tener innumerables intersecciones con otros campos de investigación, por ejemplo, disciplinas como la genética y la biología molecular se han convertido en un campo crucial para los antropólogos físicos para el estudio de los procesos evolutivos en poblaciones humanas y otros homínidos (Jurmain et al., 2011, p. 12; Navarro & Román, 2011). El encuentro de estas dos disciplinas ha impulsado el surgimiento de la antropología molecular.

De acuerdo con Stoneking (2017), la antropología molecular se refiere al uso de métodos de genética molecular para abordar preguntas de interés antropológico, en otras palabras, esta

---

<sup>8</sup> Antropología física es el termino original de esta disciplina, el cual refleja los intereses iniciales de los antropólogos por describir la variación física humana, mientras que el uso del termino Antropología biológica refleja el cambio por adentrarse a estudios orientados a la genética, la biología evolutiva, la nutrición, la adaptación fisiológica y el crecimiento y desarrollo (Jurmain et al., 2011, p. 10).

disciplina utiliza la evidencia genética para obtener información sobre los orígenes humanos, las migraciones e historia de las poblaciones, así como el papel que juega la selección natural en la evolución humana y el impacto de las prácticas culturales particulares en la variación genética humana. Para ello, se examinan las similitudes y diferencias en las secuencias de ADN a nivel de individuos, poblaciones y especies. Este es un campo de investigación relativamente joven, sin embargo, ha crecido aceleradamente en las últimas décadas debido al avance tecnológico en las técnicas de secuenciación de ADN y el análisis molecular, permitiendo procesar grandes cantidades de información genética en una escala sin precedentes (Destro-Bisol et al., 2010). Uno de los principales ejes de investigación de la antropología molecular en los últimos 50 años aborda los patrones de selección y adaptación y su impacto en la salud humana (Pagani & Bisol, 2021), este es el caso de la presente investigación en donde se busca comprender la complejidad de los componentes genéticos con huellas de selección, aunado a los factores ambientales y culturales que intervienen en la presencia de alteraciones metabólicas en la población mexicana.

## **5.2. La selección natural y sus formas de operar**

El concepto de selección natural fue propuesto por Darwin y reformulado en 1930 por Ronald Fisher como la reproducción diferencial de individuos con genotipos distintos en las generaciones posteriores, en otras palabras, Fisher enfatizó que la selección natural actúa sobre las diferencias genéticas entre individuos y cómo estas diferencias influyen en la capacidad de los organismos para sobrevivir y reproducirse en su entorno (Jobling et al., 2014), introduciendo también el concepto de “aptitud biológica” (o éxito reproductivo) como una medida cuantitativa de la capacidad de un organismo para transmitir sus genes a la siguiente generación. Por lo tanto, la selección natural puede manifestarse en cualquier etapa, desde la formación del genotipo de un individuo durante la fertilización, hasta el momento en que ese individuo engendra su propia descendencia (Jobling et al., 2014).

La selección natural se presenta de diferentes maneras, en el caso de las mutaciones que desfavorecen la supervivencia y reproducción de un individuo, la selección negativa (conocida también como selección purificadora) actúa sobre ellas disminuyendo su frecuencia a lo largo del tiempo, lo que conduce a una reducción en la transmisión de esos

alelos a las generaciones futuras. Por otro lado, la selección positiva actúa sobre los rasgos que confieren una ventaja adaptativa impulsando la frecuencia de estas características en la población, es decir, los individuos que portan alelos beneficiosos tienen una mayor probabilidad de sobrevivir y reproducirse, lo que conduce a una mayor transmisión de esos alelos a las próximas generaciones.

La forma de actuar de la selección natural en organismos diploides<sup>9</sup> (como los humanos) no dependerá únicamente de los atributos que un alelo en su forma individual pueda otorgar a un individuo, sino también de su interacción, repercutiendo en la capacidad de la selección natural para influir en genotipos particulares (Mendoza-Revilla, 2018). Un ejemplo es la selección sobredominante (o ventaja heterocigota) que favorece la preservación de características intermedias que confieren una ventaja adaptativa en una población. A diferencia de la selección positiva, que favorece a los alelos ventajosos, o la selección negativa, que elimina los alelos desfavorables, la selección estabilizadora actúa para mantener un equilibrio entre los diferentes alelos, favoreciendo las características intermedias (Jobling et al., 2014). Por el contrario, a selección de subdominancia operará cuando nuevos alelos reduzcan la aptitud de los individuos heterocigóticos (Mendoza-Revilla, 2018).

La selección dependiente de la frecuencia, en la cual la ventaja de un genotipo está determinada por su frecuencia en la población, puede contribuir al mantenimiento de un polimorfismo equilibrado. En el caso en que los alelos preservados en la población resultan en efectos fenotípicos opuestos, se denomina selección diversificadora (o disruptiva). Por otro lado, si se favorecen los valores fenotípicos intermedios, nos referimos al fenómeno como selección estabilizadora (Mendoza-Revilla, 2018).

Estos fueron solo algunos ejemplos de la manera en la que opera la selección natural, sin embargo, la mayoría de las investigaciones en antropología molecular se enfocan en el desarrollo y aplicación de métodos para la identificación de huellas de selección positiva

---

<sup>9</sup> Un organismo diploide es aquel que tiene dos copias de cada cromosoma en sus células, lo que significa que tiene dos juegos de cromosomas homólogos, uno heredado del padre y el otro de la madre.

(Stoneking, 2017, p.299-319), ya que su detección puede ser mas fácil debido a la impronta que esta deja en el genoma, además de ser considerada el principal motor de la adaptación local<sup>10</sup> en la historia de la humanidad (Fan et al., 2016; Stoneking, 2017, p.299-319).

### **5.3. Historia genética de las poblaciones nativas americanas**

El poblamiento de América es un tema de gran relevancia en la antropología y ha sido objeto de numerosas investigaciones en busca de respuestas sobre los orígenes y de las poblaciones nativas americanas. En este sentido, las evidencias genéticas han desempeñado un papel crucial para comprender los patrones de migración y asentamiento de los primeros habitantes de este continente.

Hace aproximadamente 25 mil años se presentó el Último Máximo Glacial (UMG), marcado por condiciones climáticas drásticas y barreras glaciales en las latitudes del norte (Hoffecker et al., 2016). Investigaciones arqueológicas han demostrado que durante este periodo el Noreste de Siberia mantuvo una ocupación humana (Nikolskiy & Pitulko, 2013). Algunas hipótesis sugieren que estos grupos humanos pudieron estar sujetos a largos periodos de aislamiento con una dispersión limitada en esta área (Tamm et al., 2007). Al termino del UMG (aproximadamente 16,000 años) gran parte del agua de los océanos se congeló en los polos, los niveles del mar bajaron lo suficiente como para exponer una gran extensión de tierra que conectaba el noreste de Asia con el noroeste de América (Heintzman et al., 2016) conocido como el puente terrestre de Beringia. Su formación proporcionó una ruta de migración para los primeros seres humanos y otros animales que se desplazaron desde Asia hasta América. A través de este puente, las poblaciones humanas pudieron colonizar gradualmente América, expandiéndose hacia el sur y poblando gran parte del territorio en un corto periodo de tiempo (menos de 2,000 años) (Tamm et al., 2007).

---

<sup>10</sup> Adaptaciones genéticas que son específicas de un subconjunto de humanos modernos impulsadas por alguna circunstancia local: ambiental, presencia de enfermedades, tipo de dieta, etc. (Stoneking, 2017, p.299).

La mayoría de los estudios sobre el poblamiento de América basados en ADN mitocondrial<sup>11</sup> coinciden en que la diferenciación genética de las actuales poblaciones amerindias probablemente se produjo durante el asentamiento de un grupo limitado de individuos (probablemente originarios de Siberia) en Beringia durante un periodo de varios miles de años (5,000-8,000 años) antes de migrar hacia América (Tamm et al., 2007; Fagundes et al., 2008; Nielsen et al., 2017). Este periodo de aislamiento en Beringia fue suficiente para la acumulación de mutaciones específicas que separara a los linajes fundadores del Nuevo Mundo de sus clados hermanos asiáticos (Tamm et al., 2007). Otras investigaciones de este tipo encontraron que la diferenciación de los cinco haplogrupos maternos fundadores<sup>12</sup> de los ancestros comunes más recientes datan de alrededor de 15,000-18,000 años, indicando un probable cuello de botella<sup>13</sup> en ese momento (Torroni et al., 1992).

Por otro lado, los estudios de ADN autosómico<sup>14</sup> han brindado una comprensión más profunda del poblamiento de América, diversos análisis sugieren que hubo múltiples migraciones tempranas desde Asia hacia América, lo que indica que el poblamiento del continente no fue el resultado de un solo evento migratorio. Estas migraciones ocurrieron en diferentes momentos y a lo largo de distintas rutas, lo que ha contribuido a la diversidad genética observada en las poblaciones nativas americanas (Raghavan et al., 2015; Reich et al., 2012). En este sentido, Reich et al. (2012) reportó que las poblaciones nativas americanas del centro y sur de América descendían de una sola población ancestral, mientras que las poblaciones de la región del ártico y el norte de América descendían de otros dos eventos migratorios posteriores. Algunas estimaciones basadas en secuencias del genoma completo señalan que la formación del acervo genético de los nativos americanos se generó hace unos 23,000 años (Raghavan et al., 2015).

---

<sup>11</sup> El ADN mitocondrial es una molécula de ADN presente en las mitocondrias y heredada exclusivamente de la madre. Al seguir el rastro del ADN mitocondrial a lo largo de las generaciones, los científicos pueden trazar árboles genealógicos maternos y reconstruir migraciones y relaciones evolutivas pasadas.

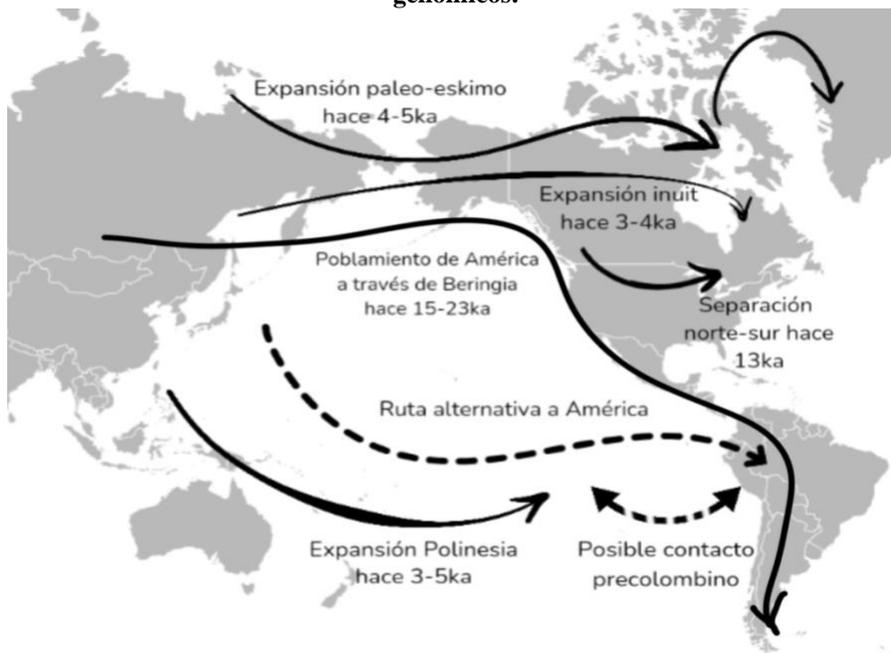
<sup>12</sup> Los cinco haplogrupos fundadores de América (A,B,C,D y X) son linajes genéticos maternos identificados en las poblaciones nativas americanas. Estos haplogrupos representan los principales linajes ancestrales que se originaron en poblaciones antiguas y se transmitieron a través de generaciones.

<sup>13</sup> El término “cuello de botella” se refiere a un evento o período en el que una población experimenta una reducción significativa en su tamaño de manera abrupta y temporal. Durante este proceso, la variabilidad genética de la población también se reduce drásticamente.

<sup>14</sup> El ADN autosómico es la porción del ADN que se encuentra en los cromosomas autosómicos (os los cromosomas que forman el genoma de un individuo a excepción de aquellos que determinan el sexo) y se hereda de ambos padres.

Finalmente, los análisis de ADN antiguo también han proporcionado información relevante sobre este fenómeno, los principales hallazgos respaldan la hipótesis de que los primeros pobladores de América se originaron en Asia. Se han encontrado similitudes genéticas (haplogrupos mitocondriales y del cromosoma Y) entre los antiguos individuos Americanos y las poblaciones indígenas de Siberia y el este de Asia (Raghavan et al., 2014). Los análisis realizados en individuos prehistóricos principalmente del norte de América también han apuntado a una población beringiana altamente estructurada que contribuyó al origen de los actuales nativos americanos (Moreno-Mayar et al., 2018; Rasmussen et al., 2010; Skoglund et al., 2015).

**Figura 1. Rutas migratorias sobre el poblamiento de América inferidas a través del análisis de datos genómicos.**



Las rutas de migración mayormente aceptadas se indican en líneas continuas mientras que las más cuestionadas se indican en líneas punteadas. Fuente: figura reelaborada de Nielsen et al. (2017).

En resumen, las evidencias genéticas parecen respaldar una primera migración importante hacia América hace aproximadamente 15,000-23,000 años con un desplazamiento gradual hacia el sur del continente. Posteriormente se llevaron a cabo una serie de migraciones que contribuyeron a la ancestría de grupos nativos americanos del Norte de América y el Ártico (Figura 1). El modelo más aceptado actualmente (*“Beringian incubation”*) postula la

separación y aislamiento de los ancestros de los grupos nativos americanos en la región de Beringia previo (aproximadamente 10,000 años antes) a las migraciones hacia América.

#### **5.4. Composición genética de la población mexicana actual**

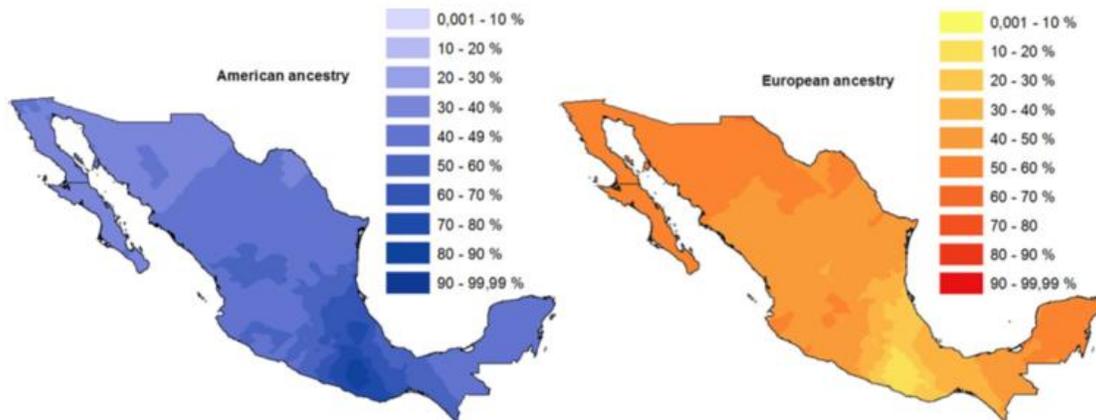
La historia genética de la actual población mexicana, así como del resto de las poblaciones latinoamericanas proviene principalmente del mestizaje entre nativos americanos, europeos (principalmente de la península ibérica) y africanos occidentales hace alrededor de 500 años (Adhikari, Mendoza-Revilla, et al., 2016). Actualmente la gran mayoría de los mexicanos son mestizos y presentan una gran proporción de ancestría<sup>15</sup> genética nativa americana y europea, con una menor ancestría africana (típicamente <5%) (Moreno-Estrada et al., 2014). A través de estudios de ADNm y del cromosoma Y, se ha observado que el proceso de mestizaje en México presenta un sesgo sexual, es decir, la mayor parte de ancestría paterna es de origen europeo, mientras que la ancestría materna es principalmente de origen nativo americano (Wang et al., 2008).

Por otro lado, investigaciones basadas en datos del genoma completo han demostrado que las contribuciones de ancestría varían geográficamente dentro del país, reflejando la diversidad étnica y la historia demográfica regional. Por ejemplo, algunos estudios han encontrado una mayor ancestría nativa americana en la región centro/sur del país, mientras que la región norte se caracteriza por una mayor ancestría europea (Ruiz-Linares et al., 2014) (Figura 2). La ancestría africana generalmente se ve reflejada de forma importante en algunas poblaciones afrodescendientes de la costa del Pacífico y el Golfo de México (Moreno y Sandoval, 2013; Ruiz-Linares et al., 2014).

---

<sup>15</sup> La "ancestría genética" se refiere a la composición genética o la herencia genética de un individuo o población, que proviene de sus ancestros. Es una medida que busca estimar las proporciones de ancestría o contribuciones genéticas de diferentes poblaciones ancestrales en el genoma de un individuo o grupo. En el siguiente apartado "Aproximación a la ancestría genética de los individuos" se profundiza más sobre cómo se define la complejidad del término y la forma de calcularlo.

**Figura 2. Distribución geográfica de ancestría nativa americana (azul) y europea (naranja) basada en estimaciones individuales para la muestra de México.**



Para facilitar la comparación, las transiciones de intensidad de color ocurren a intervalos de ancestría del 10% para todos los mapas. Fuente: Ruíz-Linares et al. (2014).

El análisis de la estructura genética también ha permitido identificar subgrupos genéticos dentro de la población mexicana, estos subgrupos corresponden a diferentes regiones geográficas y se asocian con la diversidad cultural y lingüística del país. En este sentido, Moreno-Estrada et al. (2014) reportaron que los individuos del sureste de México presentan un componente nativo americano con una mayor afinidad genética a la población maya y en el caso de los individuos del centro de México presentan una mayor afinidad genética con los nahuas. También se encontró que algunos grupos indígenas en México conservan una mayor proporción de haplotipos nativo americanos y, en algunos casos, presentan un importante grado de diferenciación genética entre poblaciones, sugiriendo un alto grado de aislamiento geográfico, como es el caso de la población seri en Sonora y los lacandones en Chiapas (Moreno-Estrada et al., 2014).

Finalmente, los estudios sobre la estructura genética de la población mexicana sugieren que esta población representa un punto focal para llevar a cabo investigaciones de relevancia médica debido a la contribución de variantes genéticas por parte de los grupos ancestrales nativos americanos a la población mestiza actual, estos estudios incluyen la asociación entre variantes genéticas específicas y rasgos como la susceptibilidad a ciertas enfermedades, respuestas a medicamentos y desordenes metabólicos (Moreno-Estrada et al., 2014).

## 5.5. Aproximación a la ancestría genética de los individuos

### 5.5.1. Ancestría Genética

El término de ancestría implica una comprensión integral de la herencia que una persona adquiere de sus antepasados, tanto en términos culturales como genéticos. Por un lado, la ancestría cultural se refiere a una serie de elementos culturales que pueden influir en la identidad de un individuo, estos pueden ser las tradiciones, las costumbres, las prácticas religiosas, el idioma y la identidad cultural que una persona hereda de sus antepasados. Por otro lado, la ancestría genética está definida por los tramos del genoma que heredamos de nuestros antepasados (Mathieson y Scally, 2020). Dado que durante la recombinación meiótica<sup>16</sup> los cromosomas parentales se mezclan, esto hace posible que distintos segmentos de nuestro genoma tengan diferentes vías de herencia, por lo que la ancestría genética es utilizada para describir la proporción y la procedencia de los diferentes grupos genéticos que componen el genoma de una persona (Mathieson y Scally, 2020).

Es importante destacar que la ancestría genética no necesariamente se correlaciona directamente con la identidad cultural o étnica de una persona, ya que esta puede ser solo una parte de la identidad de un individuo. Se pueden considerar dos tipos de ancestría genética, la primera de ellas se conoce como *ancestría global* y evalúa la proporción de ancestría con la que contribuye cada población de referencia<sup>17</sup> sobre el genoma completo de un individuo. En muchas ocasiones los resultados inferidos a partir del análisis de *ancestría global* están en función de poblaciones ancestrales continentales<sup>18</sup>, esto supone la existencia de una cantidad reducida de poblaciones parentales (africana, europea, amerindia/nativa americana,

---

<sup>16</sup> La recombinación meiótica implica la mezcla y el intercambio de material genético entre los cromosomas homólogos, que son los dos conjuntos de cromosomas que una persona hereda tanto de la madre como del padre.

<sup>17</sup> Los datos de referencia mayormente utilizados fueron creados a partir de muestras de individuos de unas pocas docenas de lugares repartidos por todo el mundo. En el análisis de ancestría, el perfil genético de un individuo es comparado con los perfiles genéticos de las poblaciones de referencia conocidas. Las bases de datos genéticos con un importante acervo de poblaciones de referencia y ampliamente consultadas son el proyecto 1000 genomas y HapMap.

<sup>18</sup> Estas categorías de ancestría continental son utilizadas para describir la ancestría genética de un individuo o población en términos de las principales regiones continentales del mundo. Estas categorías han sido ampliamente criticadas argumentando que no capturan adecuadamente la diversidad genética humana y son equiparables frecuentemente con las clasificaciones raciales (Lewis et al., 2021).

oceánica, este de Asia, entre otras) que dieron origen a las poblaciones actuales durante los últimos 100,000 años (Weiss y Long, 2009). Por otra parte, la *ancestría* local implica asignar etiquetas de población a secciones cromosómicas de un individuo, esta puede indicar categorías de resolución más fina, por ejemplo, *ancestría* a nivel de país (Dauda et al., 2023).

### **5.5.2. Métodos para la estimación de la *ancestría* genética**

Existen una serie de marcadores genéticos a lo largo de todo el genoma cuyas frecuencias alélicas presentan grandes diferencias entre poblaciones o grupos étnicos, estos marcadores son mejor conocidos como marcadores informativos de *ancestría* (AIMs por sus siglas en inglés). Actualmente se han desarrollado una variedad de metodologías estadísticas en el campo de la genética y la genómica que incorporan el análisis de AIMs o SNPs y cuyos resultados se enmarcan como una *ancestría* genética, sin embargo muchas de ellas en realidad capturan una similitud genética entre individuos (Mathieson & Scally, 2020).

Una de las formas más comunes de visualizar patrones de similitud genética es graficando los resultados del análisis de componentes principales<sup>19</sup> (PCA por sus siglas en inglés) de los datos de variación genética, esta técnica se basa en la idea de reducir la dimensionalidad de los datos (Lewis et al., 2021). Otros métodos ampliamente utilizados para la estimación de *ancestría* es mediante el uso de softwares como *STRUCTURE* o *ADMIXTURE* que a través de modelos estadísticos evalúan las proporciones de *ancestría* de un individuo en relación con los fenotipos observados y las frecuencias de estos genotipos en las poblaciones de referencia contempladas en el análisis (Alexander et al., 2009; Pritchard et al., 2000). Estos algoritmos asignan a cada individuo un porcentaje de *ancestría* en diferentes grupos de distribución de variación denominadas poblaciones (Dauda et al., 2023). La ejecución de estos algoritmos puede llevarse a cabo de dos maneras, la primera de ellas, donde el usuario proporciona solo el número de poblaciones (denominado parámetro “K”) y la segunda, donde

---

<sup>19</sup> El análisis de Componentes Principales o PCA tiene como objetivo reducir un conjunto de variables a partir de la creación de nuevas variables (denominadas componentes principales) mediante combinaciones lineales de las variables originales.

el usuario define<sup>20</sup> las poblaciones proporcionando datos genéticos de referencia para cada una (Dauda et al., 2023).

### **5.5.3. Ancestría y salud**

La variabilidad genética entre diferentes poblaciones humanas puede influir en la predisposición a enfermedades específicas. Por ejemplo, se ha encontrado que ciertas poblaciones presentan una mayor prevalencia a ciertas enfermedades como la DMT2 en poblaciones de ascendencia nativa americana (Irving et al., 2011) o la anemia falciforme en grupos de ascendencia africana (Kwiatkowski, 2005). Además, se ha observado que la ascendencia genética también puede influir en la respuesta individual a diferentes fármacos (Ge et al., 2009). Estos hallazgos permiten a los investigadores y médicos dirigir sus esfuerzos en el desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento en poblaciones específicas.

La ascendencia genética es de suma relevancia en múltiples disciplinas, especialmente en medicina, salud pública y epidemiología, debido a la aplicación clínica de tecnologías para la prevención y control de enfermedades como los puntajes de riesgo genético<sup>21</sup> (genetic risk scores) cuya precisión parece estar influenciada por una ascendencia genética (Martin et al., 2019).

En el campo de la epidemiología, cuando existe interés en identificar asociaciones genéticas con enfermedades, la evaluación de la ascendencia genética de los individuos es utilizada como estrategia de análisis, ya sea para controlar el posible sesgo estadístico relacionado con la estratificación<sup>22</sup> de la población en estudios de casos y controles (Enoch et al., 2006) o para el mapeo de variantes de susceptibilidad distribuidas diferencialmente de acuerdo a la ascendencia de los individuos en poblaciones que presentan un importante mestizaje (Cruz-López, 2007).

---

<sup>20</sup> Las etiquetas de estas poblaciones son definidas previamente utilizando regularmente datos geográficos o de autoidentificación (Dauda et al., 2023).

<sup>21</sup> Un puntaje de riesgo genético es una herramienta que utiliza la información genética para estimar el riesgo de una persona de desarrollar una enfermedad específica, pero no proporciona una predicción definitiva ya que otros factores también son relevantes para el diagnóstico de enfermedades.

<sup>22</sup> Se refiere a una situación en la que la población de interés incluye subgrupos de individuos que, en promedio, están más relacionados entre sí que con otros miembros de la población en general (Mendoza-Revilla, 2018)

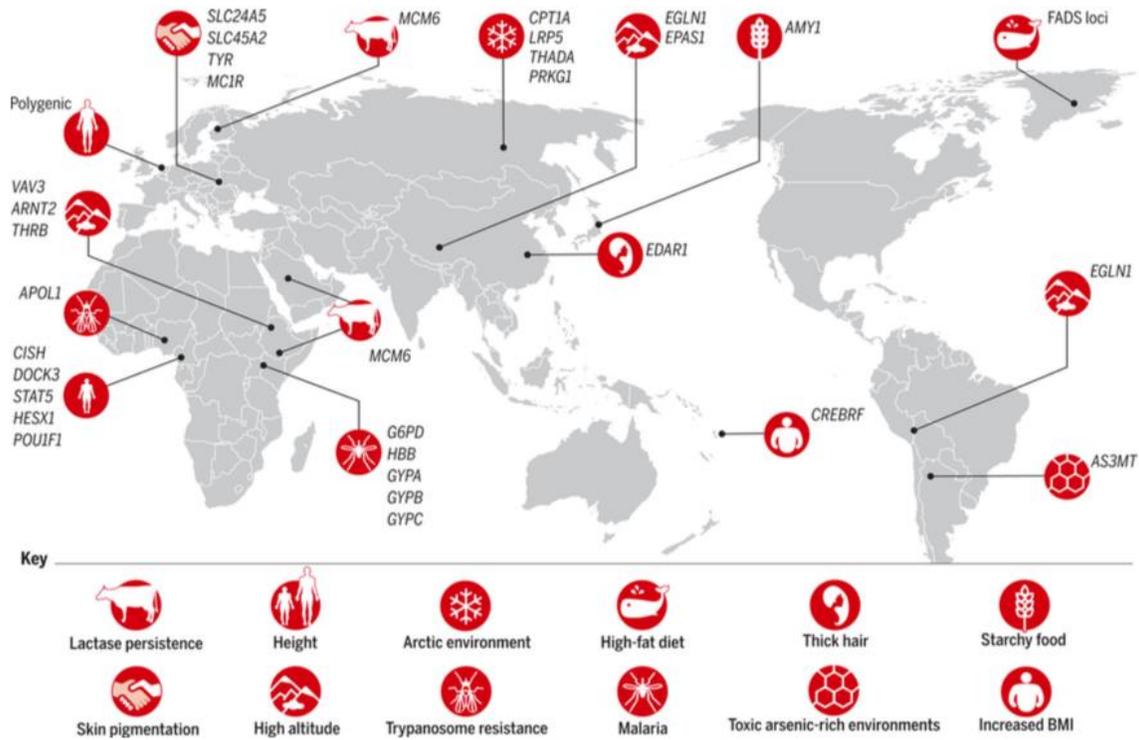
En Estados Unidos es muy común reportar la prevalencia de enfermedades de acuerdo a la ancestría o grupo racial/étnico de los individuos, dichas estimaciones a menudo varían entre los grupos (Crawford et al., 2010). Esto ha conducido a una especulación generalizada de que estas diferencias grupales se deben principalmente debido a factores genéticos, sin embargo, la ancestría podría estar relacionada con la salud de un individuo o grupo mas allá de aspectos genéticos sino también de factores ambientales, socioeconómicos y/o políticos que estos grupos han atravesado históricamente (Iyer et al., 2022), por lo que estos factores son de suma relevancia en el análisis epidemiológico.

## **5.6. Adaptación humana reciente**

Durante los últimos 100,000 años, los seres humanos salieron de África dispersándose por todo el mundo, colonizando una variedad de hábitats, desde regiones tropicales hasta árticas, desde altitudes elevadas hasta zonas bajas e incluso ambientes nocivos para la salud humana (Fan et al., 2016). Las presiones de selección para adaptarse a entornos locales y nuevos recursos dietéticos han dado lugar a variantes genéticas específicas de poblaciones o regiones, que influyen en la presencia de diversos fenotipos como la estatura, la pigmentación de la piel, la tolerancia a la lactosa, la eficiencia metabólica de ácidos grasos, los niveles de hemoglobina, etc. (Fan et al., 2016) (Figura 3).

La cultura, por otro lado, ha desempeñado un papel central en la adaptación humana reciente al influir tanto de manera directa como indirecta en la variación genética humana. Esto se ha logrado mediante el desarrollo de prácticas y conocimientos específicos que han permitido a las poblaciones no solo sobrevivir, sino también prosperar en una amplia gama de entornos. Algunos ejemplos de prácticas culturales que han permitido a las poblaciones adaptarse a diferentes climas y recursos disponibles son la elaboración de herramientas, el desarrollo de la agricultura, la domesticación de plantas y animales, creencias culturales, entre muchos otros (Perry et al., 2007; Tishkoff et al., 2007).

**Figura 3. Ejemplos de adaptación local humana reciente.**



Cada una etiquetada por el fenotipo y/o la presión de selección, y los loci genéticos bajo selección. Fuente: tomada de Fan et al. (2016)

El gen EDAR (Ectodysplasin A Receptor) es un ejemplo destacado de la adaptación humana reciente que ha capturado el interés de los científicos en el estudio de la evolución humana. A medida que la investigación genómica ha avanzado, se ha descubierto que ciertas poblaciones humanas han experimentado cambios genéticos confiriéndoles ventajas adaptativas en entornos específicos. El gen EDAR, en particular, ha sido objeto de estudio debido a su influencia en características fenotípicas importantes, como la estructura del cabello, la densidad de las glándulas sudoríparas, la forma de los dientes, entre otros. En esta sección, exploraremos cómo el gen EDAR ha sido identificado como un ejemplo de la adaptación humana reciente y cómo su variación genética ha contribuido a la diversidad y adaptabilidad de las poblaciones humanas en diferentes regiones geográficas.

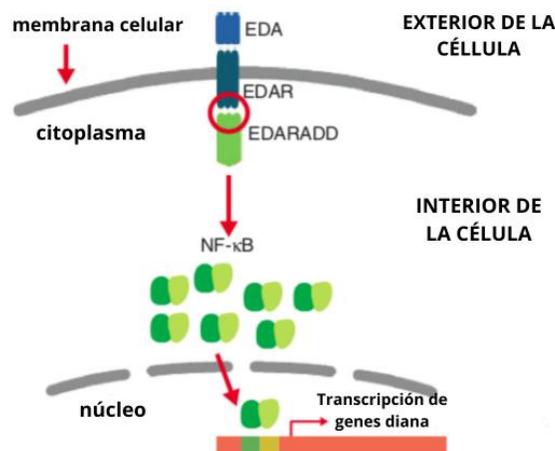
### 5.6.1. Gen EDAR

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), han sido una herramienta invaluable en la identificación de regiones genómicas que han

experimentado selección positiva local en poblaciones humanas. Estos estudios han permitido un análisis detallado de miles o millones de variantes genéticas en el genoma de diferentes individuos que han revelado patrones de selección natural que de otra manera serían difíciles de identificar.

Estos análisis han logrado detectar fuertes huellas de selección positiva reciente en poblaciones del este de Asia (en particular la Han de China) en la región genómica que contiene al gen *EDAR*. Este gen ubicado en el cromosoma 2, codifica para una proteína que actúa como receptor de superficie celular de la proteína ectodisplasia A. Esta proteína desempeña un papel crucial en el desarrollo de tejidos ectodérmicos, como el cabello, las glándulas sudoríparas, las glándulas mamarias y los dientes (Chang et al., 2009). Esto es posible gracias a que, cuando esta proteína receptora se une a su ligando, desencadena una cascada intracelular que resulta en la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (Factor Nuclear Kappa B) que en respuesta activa la expresión de muchos otros genes (Botchkarev y Fessing, 2005) (Figura 4). La vía de señalización NF- $\kappa$ B es una ruta celular multifuncional que regula una amplia gama de procesos, abarcando desde la respuesta inmunológica y la inflamación hasta el desarrollo de tejidos ectodérmicos. La comprensión de este mecanismo ofrece una posible pista acerca de cómo una mutación en un solo gen, como *EDAR*, puede desencadenar una amplia variedad de efectos fenotípicos.

**Figura 4. Componentes moleculares de la vía de señalización de EDAR.**

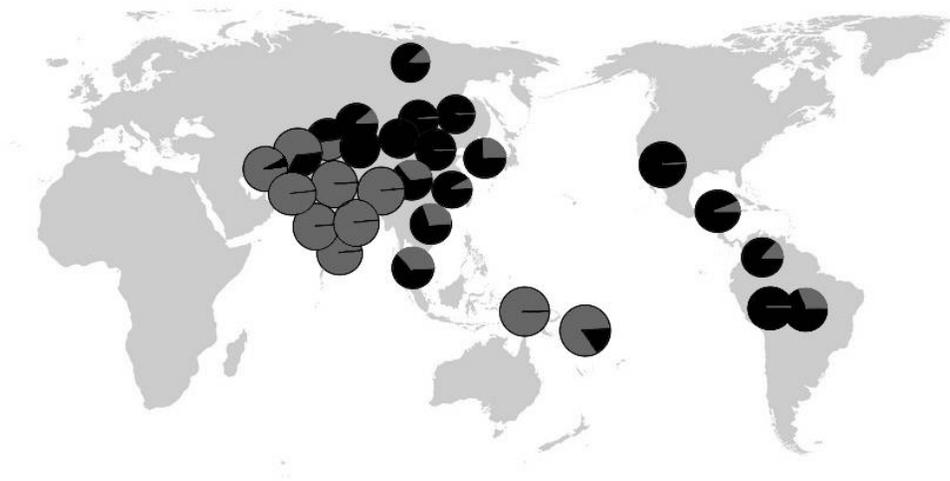


Cuando el ligando EDA se une a EDAR fuera de la célula, induce un cambio de forma en el dominio de muerte de EDAR dentro de la célula, lo que conduce a la unión de la proteína EDARADD. Esto, a su vez, inicia una cascada de señalización,

activando el factor de transcripción NF- $\kappa$ B, que al trasladarse dentro del núcleo de la célula inicia la transcripción de otros genes diana. Fuente: figura modificada de Stoneking (2017)

*EDAR* alberga una variante no sinónima (rs3827760) que da como resultado la sustitución del aminoácido valina por alanina en la posición 370 de la secuencia de aminoácidos (*EDARV370A*). El alelo *V370A* se encuentra en altas frecuencias en poblaciones del este de Asia e indígenas de América (Figura 5), mostrándose prácticamente ausente en otros lugares. Kamberov et al. (2013) encontraron que el proceso de selección en *EDAR* probablemente ocurrió hace más de 30,000 años (evento ocurrido antes del poblamiento de América) en el este de China, favoreciendo la frecuencia del alelo *V370A*.

**Figura 5. Frecuencias alélicas actuales de EDARV370A.**



Se presentan las frecuencias alélicas de *EDARV370A* (en negro) y otros haplotipos de *EDAR* (en gris) en algunas poblaciones del mundo incluidas en el panel de línea celular de diversidad del genoma humano (HGDP-CEPH). Fuente: figura reelaborada de Hlusko et al. (2018) con datos de (Bryk et al., 2008).

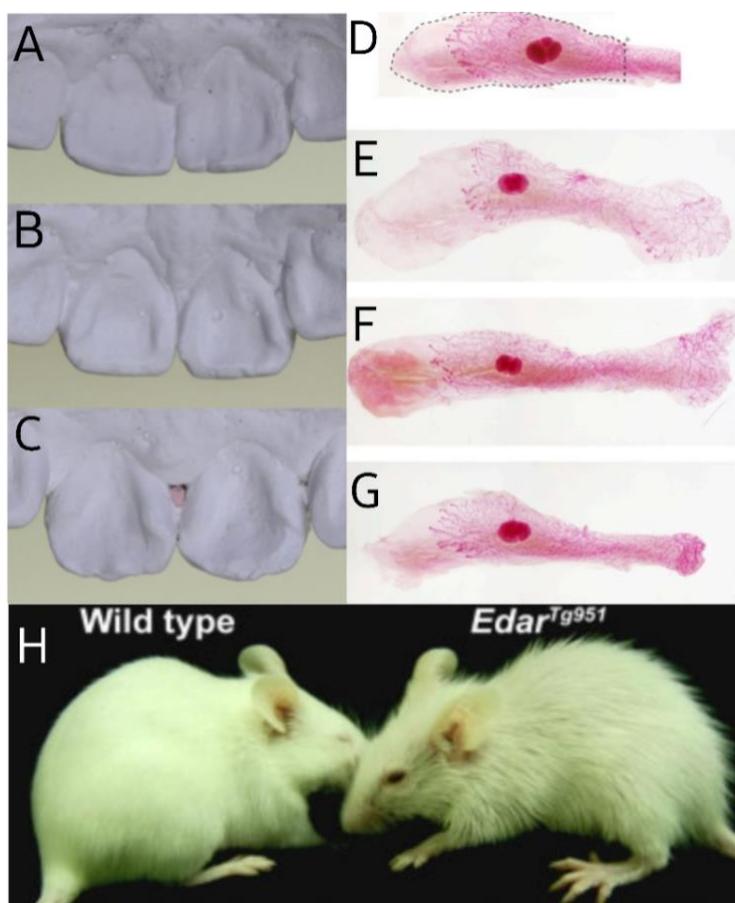
Se ha encontrado que los individuos que albergan al menos un alelo *V370A* tienen una mayor probabilidad de presentar cabello más grueso y lacio, mayor cantidad de glándulas sudoríparas e incisivos en forma de pala<sup>23</sup> (Fujimoto et al., 2008; Kamberov et al., 2013; Kimura et al., 2009; Tan et al., 2013) (Figura 6). La experimentación en animales ha sido

---

<sup>23</sup> El "diente en forma de pala" se caracteriza por la presencia de crestas en las posiciones mesial y distal de la superficie lingual de los dientes anteriores (premolares, caninos e incisivos) (fig. Z) generando una concavidad semejante a la de una pala o cuchara (Hrdlička, 1920)

utilizada para comprender mejor la función de este gen, en ratones por ejemplo, se detectó que aquellos que portaban el alelo V370A desarrollaban muchas de las características observadas en humanos (a excepción de los incisivos en forma de pala) además de una mayor ramificación de las glándulas mamarias (Chang et al., 2009; Kamberov et al., 2013) (Figura 6). Por otro lado, se ha demostrado que el alelo derivado V370A mejora la activación de la vía NF- $\kappa$ B en relación con el alelo ancestral 370V (Bryk et al., 2008; Mou et al., 2008) reafirmando un vínculo funcional entre este alelo y los diversos efectos fenotípicos observados en el cabello, los dientes, etc.

**Figura 6. Fenotipos asociados a EDARV370A.**



Variación en los incisivos en forma de pala: El grado de pala incrementa de arriba hacia abajo. A) sin presencia de pala, B) presencia de pala intermedia y C) presencia de pala fuerte. Aumento en la ramificación de las glándulas mamarias en ratones: D) área de la glándula (línea punteada), E) homocigoto común (370V/370V), F) heterocigoto (370V/370A), y G) homocigoto derivado (370A/370A). Engrosamiento del pelaje en ratones: H) contraste entre el pelaje liso de los ratones con el genotipo ancestral (wild type) y el pelaje grueso de los ratones modificados genéticamente ( $Edar^{Tg951}$ ) Fuente: Mou et al. (2008); Kimura et al. (2009); Kamberov et al. (2013).

Se han planteado múltiples hipótesis sobre cual de estos fenotipos pudo haber significado una ventaja adaptativa durante el asentamiento en Beringia que mantuvo a *EDAR* bajo una fuerte selección positiva, algunas han sugerido que la variación de los polimorfismos genéticos de *EDAR* asociados con las glándulas de la sudoración resulta ser el fenotipo candidato debido a un efecto en la modulación de la sudoración termorreguladora (Kamberov et al., 2013) considerando a los fenotipos relacionados con la morfología dental y capilar como producto indirecto de dicha presión selectiva (Hünemeier et al., 2013; Kimura et al., 2009).

Por otro lado, una de las hipótesis más recientes y de mayor respaldo científico fue formulada por Hlusko & McNelis (2022). A partir de la variación dental (diente en forma de pala) como indicador del genotipo *EDAR* llegaron a una conclusión interesante. Contrario a la ubicación geográfica propuesta por Kamberov et al. (2013), encontraron evidencia de que el evento selectivo para *EDARV370A* ocurrió en la región de Beringia (Hlusko et al., 2018). Tras identificar esta región, los autores sugirieron que la presión selectiva que probablemente experimentaron los antiguos pobladores en Beringia se debió a los niveles extremadamente bajos de luz solar en el Ártico, esto condujo a niveles peligrosamente bajos de vitamina D, lo que plantea la posibilidad de que la selección del gen *EDAR* estuvo vinculada a su influencia en el aumento de la ramificación de los conductos de las glándulas mamarias. Esto habría facilitado una mayor transferencia de nutrientes esenciales, especialmente la vitamina D, de la madre al hijo durante la lactancia en condiciones de baja exposición a la radiación ultravioleta. Sin embargo, esta hipótesis va más allá de la variación observada en *EDAR*, ya que probablemente esta selección se vio influenciada por otro evento selectivo observado en el grupo de genes desaturasa de ácidos grasos (*FADS* por sus siglas en inglés) en una antigua población que habitó Beringia hace aproximadamente 20,000 años (Amorim et al., 2017). A continuación, se hablará más a detalle sobre esto.

### **5.6.2. *EDARV370A* como ventaja a la salud materno-infantil en climas árticos**

Esta hipótesis involucra una relación entre las señales de adaptación de *EDAR* y *FADS* en el Ártico y su interconexión durante la relación materno-infantil en este ambiente. Para esto es

fundamental destacar la importancia de los genes *FADS* en la salud humana y las ventajas que su variación genética pudo haber otorgado en ambientes específicos.

Los genes *FADS* desempeñan un papel crucial en la biosíntesis y el metabolismo de los ácidos grasos en el cuerpo humano, ya que codifican enzimas responsables de la conversión de ácidos grasos poliinsaturados de cadena corta (SC-PUFA) en ácidos grasos de cadena más larga (LC-PUFA). La variación genética humana en *FADS* se divide principalmente en dos variantes que difieren en la velocidad con la que realizan esta conversión. La variante más eficiente, que lleva a cabo esta conversión de manera más intensa, pudo haber conferido una ventaja a las poblaciones que dependían en su mayoría de dietas con bajos niveles de LC-PUFAs, como aquellas basadas en vegetales, según lo señalado por Ameer et al. (2012). Los PUFA, que son la principal categoría de ácidos grasos presentes en la leche materna, se consideran esenciales para el desarrollo neurológico, la respuesta a la inflamación y la función de las membranas celulares (Conway et al., 2020).

Además, existe evidencia que respalda la interacción importante entre la variación genética en *FADS* y la dieta de los individuos, lo que contribuye a condiciones inflamatorias y trombóticas (Chilton et al., 2022). Por ejemplo, se sabe que las dietas occidentales son ricas en ácidos grasos omega-6, lo que intensifica la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico en las personas. Por lo tanto, se les recomienda un mayor consumo de ácidos grasos omega-3 para reducir esta inflamación.

Los efectos inflamatorios de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 se manifiestan mediante la señalización opuesta de la vía  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ <sup>24</sup> y los receptores activados por el proliferador de peroxisomas<sup>25</sup> (PPAR). En otras palabras, cuando hay una mayor disponibilidad de omega-3 y una menor de omega-6, se incrementa la cantidad de PPAR disponible para suprimir la actividad de  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , lo que conlleva a la reducción de la inflamación (Marion-Letellier et al.,

---

<sup>24</sup> La ruta  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  es una vía de señalización celular clave que regula la respuesta inmunitaria y la inflamación. Su activación y regulación son fundamentales para mantener un equilibrio saludable en el sistema inmunológico y en la respuesta inflamatoria del cuerpo.

<sup>25</sup> Los PPAR son una familia de proteínas que actúan como factores de transcripción y desempeñan un papel crucial en la regulación de la expresión génica relacionada con el metabolismo de lípidos y carbohidratos, así como en la homeostasis energética.

2016). Por otro lado, una mayor disponibilidad de omega-6 disminuye la cantidad de PPAR, promoviendo la actividad NF- $\kappa$ B, generando un efecto proinflamatorio. Ciertas variantes de los alelos FADS disminuyen la cantidad de ácidos grasos bioactivos tanto en el organismo como en la leche materna (Sosa-Castillo et al., 2017). Esto implica que los alelos FADS desempeñan un papel en la cantidad de PPAR libre para suprimir la inflamación, lo que sugiere una posible selección de estos alelos en poblaciones del Ártico durante la última edad de hielo (Amorim et al., 2017).

Por otro lado, se sabe que *EDARV370A* incrementa la actividad de la ruta NF- $\kappa$ B, lo que va en sentido contrario a lo que ocurre con una dieta rica en omega-3 (Kamberov et al., 2013). Cabe destacar que esta variante fue seleccionada en una población que presumiblemente consumía una dieta extremadamente rica en omega-3, lo que implicaría una supresión de la señalización de NF- $\kappa$ B. Sin embargo, se ha descubierto que un consumo excesivo de omega-3 no es beneficioso, ya que se asocia con una inmunidad debilitada, especialmente frente a infecciones agudas y vigilancia de tumores (Fenton et al., 2013). En vista de estas consideraciones, Hlusko y McNelis (2022) plantean la pregunta de si la selección de las variantes *EDARV370A* y *FADS* de acción más lenta podría haber surgido debido a la necesidad de equilibrar los efectos de la señalización de NF- $\kappa$ B en el sistema inmunológico de madres e hijos en entornos árticos. Es relevante mencionar que los niveles más elevados de estrógeno y progesterona, que están asociados con el embarazo, estimulan la síntesis de la mayoría de las formas bioactivas de ácidos grasos, lo que hace que las madres y los bebés sean particularmente receptivos a dicho equilibrio (Muhlhausler et al., 2018).

Con estas evidencias Hlusko & McNelis (2022) plantearon dos posibles escenarios de como la variante *EDARV370A* pudo haber conferido una ventaja a la salud materno-infantil durante el asentamiento en Beringia: 1) La baja radiación UV en la zona ártica representó una presión ambiental selectiva sobre la síntesis de vitamina D, por lo que el aumento de la ramificación de los ductos pudo significar una ventaja adaptativa al facilitar la transferencia de nutrientes de la madre al hijo (aunque aun no se sabe bien el funcionamiento de este mecanismo) y 2) Alternativamente, es posible que la selección de esta variante se debió a su contribución en el aumento de la actividad de la vía NF- $\kappa$ B proinflamatoria ante una dieta rica en ácidos

grasos antiinflamatorios. Las autoras destacan la posible interrelación de estos dos escenarios, especialmente cuando se considera la función de la vitamina D, que actúa a través de la regulación del gen VDR (receptor de la vitamina D). Se ha demostrado que esta vitamina desempeña un papel crucial en la inmunidad y es esencial para el funcionamiento metabólico óptimo del tejido adiposo, incluyendo los adipocitos rosados presentes en las glándulas mamarias (Abbas, 2017). En términos generales, el impacto de la vitamina D mediado por VDR (V/VDR) en la señalización NF- $\kappa$ B muestra similitudes significativas con los efectos observados en la vía de señalización mediada por PPAR (Abbas, 2017).

### **5.6.3. Asociación de la variante *EDARV370A* con características del SM.**

La asociación de esta variante no sinónima con características del SM se llevó a cabo recientemente por Coletta et al. (2021). Una de las motivaciones de este trabajo fue la alta prevalencia de obesidad y diabetes coexistiendo con las altas frecuencias de *EDARV370A* en muchas de las poblaciones indígenas de América. Este estudio de asociación genética se llevó a cabo en una cohorte latina de los Estados Unidos, los resultados indicaron que los portadores de la variante en estudio presentan varias características asociadas con el síndrome metabólico, incluyendo niveles más elevados de triglicéridos, glucosa y colesterol VLDL, así como porcentajes más altos de prediabetes y diabetes, estas dos últimas características se observaron casi al doble en los individuos homocigotos para el alelo *EDARV370A*. Una de las limitantes mencionada por los autores fue la imposibilidad de evaluar las proporciones de ancestría entre los individuos de la muestra, además de no tomar en cuenta el sesgo que puede derivarse de la mezcla genética o la estratificación de la población.

Aún es incierto si existe una conexión entre esta variante y el metabolismo o si sirve como indicador de ancestría amerindia, siendo los fenotipos metabólicos el producto de otros alelos más comunes en poblaciones de esta ancestría (Coletta et al., 2021). Estos hallazgos resultaron de gran motivación en el planteamiento de la problemática de este trabajo que busca conocer si la variante en cuestión se encuentra asociada a la presencia de características del SM en la población mexicana. A continuación, se revisará la definición de SM, sus características y su prevalencia a nivel mundial y nacional.

## 5.7. Definición de Síndrome Metabólico

El “síndrome metabólico” (SM) es un conjunto de anomalías metabólicas que aumentan el riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), existen muchas definiciones de SM propuestas por varias organizaciones (Tabla 1), la primera de ellas la realizó la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 resaltando la resistencia a la insulina como el principal factor de riesgo más dos de las siguientes condiciones: obesidad, hipertensión, niveles altos de triglicéridos, niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) o microalbuminuria<sup>26</sup> (Alberti & Zimmet, 1998). Por otra parte, el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III) (2005) definió este síndrome en función de 5 factores metabólicos incluyendo obesidad abdominal, TG elevados, c-HDL reducido, presión arterial elevada y glucosa en ayunas elevada (o DMT2), considerando cada uno de estos factores de igual relevancia (Grundy et al., 2004). Un aspecto importante propuesto en el 2005 por la International Diabetes Federation (IDF) fue considerar a la obesidad abdominal como un factor obligatorio para el diagnóstico de SM haciendo uso de diferentes puntos de corte específicos para cada población en la evaluación de la circunferencia de cintura (Alberti et al., 2005), es por esto que las directrices de la IDF son las más utilizadas fuera de los Estados Unidos (Stevens et al., 2010)

La definición más reciente establecida por la IDF en el 2009 considera que la obesidad abdominal es solo uno de los 5 criterios y la presencia de 3 de los 5 factores de riesgo constituye el diagnóstico del SM, utilizando un único conjunto de puntos de corte para todos los componentes excepto la circunferencia de la cintura donde es recomendable usar puntos de corte nacionales o regionales (Alberti et al., 2009).

---

<sup>26</sup> Presencia repetida de pequeñas cantidades de albúmina en la orina y se define como la tasa de excreción de albúmina urinaria  $\geq 20$   $\mu\text{g}/\text{min}$ .

**Tabla 1. Algunas definiciones de síndrome metabólico.**

Criterio	OMS (1998)	AHA/NHLBI* actualizado NCEP ATP III (2005)	IDF (2005)	IDF (2009)
Obesidad	ICC >0,90; Mujeres: ICC >0,85 y/o IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	CC ≥102 cm en hombres o ≥88 cm en mujeres	CC elevada de acuerdo a los puntos de corte específicos para cada población	CC elevada de acuerdo a los puntos de corte específicos para cada población
Glucosa (GL)	ATGL, AGLA o DMT2	GL ≥100 mg/dl (incluyendo T2D)	GL ≥100 mg/dl (incluyendo T2D)	GL ≥100 mg/dL
Triglicéridos (TG)	TG ≥ 150mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl o en tratamiento reductor de TG	TG ≥ 150 mg/dL o en tratamiento reductor de TG	TG ≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL (c-HDL)	c-HDL <40 mg/dl en hombres o c-HDL <50 mg/dl en mujeres	c-HDL <40 mg/dl en hombres o c-HDL <50 mg/dl en mujeres o en tratamiento para aumentar el c-HDL	c-HDL <40 mg/dl en hombres o c-HDL <50 mg/dl en mujeres o en tratamiento para aumentar el c-HDL	c-HDL <40 mg/dl en hombres o c-HDL <50 mg/dl en mujeres
Presión arterial	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg o en terapia antihipertensiva	≥130/85 mmHg o en terapia antihipertensiva	≥130/85 mmHg o en terapia antihipertensiva
Diagnostico de SM	Presencia de ATGL, AGLA, DMT2 o sensibilidad reducida a la insulina + dos de los criterios anteriores	Presencia de tres de los criterios anteriores	Obesidad abdominal + dos de los criterios anteriores	Presencia de tres de los criterios anteriores

Abreviaciones: ATGL alteración de la tolerancia a la glucosa, AGLA alteración de la glucosa en ayunas, DMT2 diabetes mellitus tipo 2, ICC índice cintura-cadera y CC circunferencia de cintura. \*Definición actualizada por la American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement (AHA/NHLBI). Fuente: modificado de Ahima (2016)

Como se observa anteriormente varias organizaciones han propuesto diferentes criterios para describir la asociación de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas pero debido a su complejidad por tratarse de padecimientos multifactoriales no ha sido posible llegar a un consenso en la definición de SM, sin embargo, la mayoría de las definiciones coinciden en la evaluación de 5 características: obesidad abdominal y/o corporal, niveles de glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol HDL y presión arterial. A continuación, se presenta una reseña mas detallada de las características asociadas a SM contempladas para este trabajo.

### 5.7.1 Obesidad

El acelerado progreso económico en muchos países desarrollados han generado cambios en el estilo de vida incluyendo la dieta y la actividad física, que aunado al envejecimiento de las poblaciones ha resultado en una epidemia mundial de obesidad (OMS, 2000). Actualmente esta condición es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial, se encuentra asociada a una mayor morbilidad y mortalidad mediada por su asociación a diferentes condiciones como la DMT2 y enfermedades cardiovasculares (OMS, 2021).

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por el exceso de acumulación de grasa en el cuerpo, es una condición compleja y multifactorial, en la que intervienen varios factores como la ingesta de alimentos altos en calorías, el sedentarismo, un nivel socioeconómico bajo, antecedentes familiares, factores psicológicos, trastornos metabólicos y hormonales, entre otros.

Además de los factores ambientales y de estilo de vida, existen factores genéticos que desempeñan un papel importante en el desarrollo de la obesidad. Se han identificado varios genes implicados en la regulación del apetito y la saciedad, el metabolismo de las grasas, entre otros procesos relacionados con el peso corporal (Loos & Bouchard, 2008; Muñoz-Yáñez et al., 2016; Yu et al., 2020). También se ha observado que la ancestría genética podría jugar un papel importante en la predisposición a desarrollar obesidad, esto ha sido estudiado en población mexicana sugiriendo que la arquitectura genética amerindia podría conducir a una mayor incidencia de dislipidemia<sup>27</sup> y obesidad en esta población (Ko et al., 2014).

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut, 2018) reveló que en México, del total de adultos de 20 años y más, el 39.1% tienen sobrepeso y el 36.1% presenta obesidad, afectando en mayor medida a la población que habita en zonas urbanas. En el 2019 las

---

<sup>27</sup> Las dislipidemias son trastornos que afectan los niveles de lípidos en la sangre, especialmente los niveles de colesterol y triglicéridos. Son un grupo de condiciones metabólicas que se caracterizan por alteraciones en el metabolismo de los lípidos, lo que puede conducir a niveles anormales de grasas en la sangre.

principales causas de defunción fueron padecimientos asociados con el sobrepeso y obesidad incluidas las enfermedades del corazón, la diabetes y tumores malignos (INEGI, 2020).

La obesidad esta relacionada con la masa grasa total de un individuo y esta se mide idealmente mediante métodos directos de medición de grasa a través de técnicas de imagen, no obstante, por razones prácticas y económicas comúnmente se utilizan mediciones sustitutas como el índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de cintura (CC) (Kamel et al., 2000) que son descritas a continuación.

#### **5.7.1.1. Índice de Masa Corporal**

El IMC es una razón matemática que relaciona el peso y la talla de un individuo ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), es una manera fácil de calcular la grasa corporal y se usa ampliamente en la práctica clínica para evaluar el sobrepeso y la obesidad. Organizaciones como la OMS o el National Institutes of Health (NIH) han establecido puntos de corte para clasificar a los individuos en bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad según su IMC (Tabla 5). Por otro lado, esta razón ha sido blanco de críticas en los últimos años debido a que no discrimina entre la masa grasa y la masa magra<sup>28</sup>, además de no identificar la distribución de la grasa en el cuerpo (Taylor et al., 2010). En los últimos años se ha encontrado evidencia que sugiere que la adiposidad abdominal es un factor de riesgo más importante para las enfermedades cardiovasculares y metabólicas que la adiposidad general, por lo que se ha recomendado el uso de medidas antropométricas que reflejen la obesidad abdominal como la circunferencia de cintura (CC) o el índice cintura-cadera (ICC) considerándolas alternativas del IMC para la evaluación de predicción de enfermedades (Taylor et al., 2010).

#### **5.7.1.2. Circunferencia de Cintura**

Como se mencionó anteriormente, el aumento del tejido adiposo abdominal se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica y DMT2 en comparación con una distribución de grasa más periférica (Ness-Abramof y Apovian, 2008), en este caso la circunferencia de

---

<sup>28</sup> La masa magra corporal hace referencia a la suma del peso de los huesos, la piel, los músculos y los órganos, excepto la grasa.

cintura es una medida antropométrica utilizada para evaluar la obesidad abdominal (o central) y es uno de los componentes involucrado en las dos definiciones de síndrome metabólico mayormente utilizados (NCEP ATP-III e IDF), siendo el único componente con diferentes puntos de corte para cada grupo étnico/regional (Stevens et al., 2010). La IDF ha propuesto adoptar provisionalmente para poblaciones de Latinoamérica los puntos de corte establecidos para poblaciones del sudeste asiático (90 cm en hombres y 80 cm en mujeres) , sin embargo, debido a las diferencias fenotípicas, socioculturales y demográficas, estos puntos de corte no reflejan la realidad de las poblaciones en Latinoamérica (Torres-Valdez et al., 2016), debido a esto, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD 2010) a partir de estudios realizados en esta población, plantea los puntos de corte de 88 cm en mujeres y 94 cm en hombres (Rosas et al., 2010). En la población mexicana se ha observado que la circunferencia de cintura es el mejor indicador predictivo para presentar uno o mas factores de riesgo metabólico, encontrando también que la obesidad abdominal duplica el riesgo de presentar SM en esta población (Domínguez-Reyes et al., 2017). Con lo anterior, la circunferencia de cintura es una herramienta útil en la evaluación del riesgo metabólico y cardiovascular siendo ampliamente recomendada en la práctica clínica y en la investigación epidemiológica.

### **5.7.2. Niveles elevados de glucosa (Hiperglucemia)**

Los niveles elevados de glucosa en sangre ( $\geq 100$  mg/dl según los criterios establecidos por el IDF) es un síntoma común de la diabetes mellitus. La presencia de glucosa en el cuerpo humano es esencial para su óptimo funcionamiento, pero cuando los niveles en sangre son demasiado altos, se pueden ver afectados tejidos y órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (American Diabetes Association, 2014) . La también llamada hiperglucemia es el resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. Algunos factores de riesgo asociados con la hiperglucemia incluyen la edad avanzada, el sobrepeso u obesidad, inactividad física, antecedentes de familia con diabetes, antecedentes de ancestría, etc. También existen una serie de factores genéticos que afectan la regulación de la glucosa en el cuerpo como es el caso de algunos genes implicados en la producción y liberación de insulina, el metabolismo de la glucosa y genes asociados a la DMT2 (Wang et al., 2019; Zhou et al., 2014; Müssig et al., 2010).

De acuerdo con la OMS en el 2014 la prevalencia de glucosa elevada en sangre para la población mexicana mayor de 18 años fue aproximadamente del 11%. Por otro lado, Basto-Abreu et al. (2023) reportaron una prevalencia de prediabetes de 22.1% y de diabetes diagnosticada y no diagnosticada de 12.6 y 5.8% respectivamente. Lo anterior sugiere que estas afecciones resultan un problema de salud pública importante para este país.

### **5.7.3. Niveles elevados de triglicéridos (hipertrigliceridemia)**

Los niveles elevados de triglicéridos en la sangre, conocidos como hipertrigliceridemia, es una alteración asociada con una variedad de afecciones, incluyendo la resistencia a la insulina, DM2 y la enfermedad renal crónica, considerándose también un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (Hokanson, 2002). Los valores de referencia pueden variar, pero generalmente se considera que los niveles normales son inferiores a 150 mg/dL. La hipertrigliceridemia puede deberse a diversas causas, incluyendo factores genéticos, obesidad, hábitos alimenticios, sedentarismo, consumo excesivo de alcohol, enfermedades metabólicas, entre otros. En cuanto a los factores genéticos se ha observado que mutaciones en genes como *APOA5*, *GCKR*, *LPL* y *APOB* influyen en la predisposición a hipertrigliceridemia en combinación con otros factores genéticos o condiciones patológicas (FERENCE et al., 2019; Johansen et al., 2010; Calandra et al., 2006)

En el 2012 se encontró una prevalencia de hipertrigliceridemia en población mexicana (mayor a 20 años) del 54.1% en hombres y del 41.5% en mujeres (Hernández-Alcaraz et al., 2019), estas observaciones muestran un incremento significativo de hasta un 20 y 10% respectivamente en comparación con el año 2006 (Aguilar-Salinas et al., 2010), considerándolo un grave problema de salud en la población.

### **5.7.4. Niveles bajos de colesterol HDL (c-HDL)**

El colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), es también conocido como "colesterol bueno" debido a que ayuda a eliminar el exceso de colesterol de las células y lo transporta al hígado para su eliminación. Cuando los niveles de c-HDL son bajos, el colesterol puede acumularse en las células y en las paredes arteriales, lo que aumenta el riesgo

de enfermedad cardiovascular (ECV). De acuerdo a la American Heart Association (AHA 2020), existen diversos factores de riesgo asociados con los niveles bajos de c-HDL como la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física y una dieta rica en grasas saturadas y carbohidratos refinados. Algunas investigaciones sugieren que los factores genéticos juegan un papel importante en la alteración de los niveles de c-HDL, y que ciertas mutaciones en genes como *APOA1*, *ABCA1* y *LCAT* pueden contribuir a niveles bajos de c-HDL en grupos europeos e hispanos (Takeda et al., 2022; Acuña-Alonzo et al., 2010; Brooks-Wilson et al., 1999)

En la población mexicana, esta característica es altamente prevalente. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2018), se encontró que aproximadamente el 56% de los adultos (>20 años) presentaban niveles bajos de c-HDL (Rojas-Martínez et al., 2021). Varias investigaciones han demostrado que las poblaciones de ancestría nativa americana en general muestran una alta prevalencia de niveles bajos de c-HDL, así como una alta prevalencia de obesidad e hipercolesterolemia, lo que plantea la necesidad de evaluar las interacciones entre los genes relacionados con esta ancestría y el entorno en estas poblaciones (Aguilar-Salinas et al., 2009). Por otro lado, un estudio realizado por Fritz et al. (2020) observó una asociación modesta entre la ancestría genética nativa americana y los bajos niveles de c-HDL, lo que sugiere que los factores genéticos relacionados con la ancestría tienen una contribución menor en comparación con los factores ambientales, como la dieta y la actividad física.

#### **5.7.5. Prevalencia de SM en México y el mundo**

La prevalencia del síndrome metabólico ha aumentado significativamente en todo el mundo en las últimas décadas, siendo especialmente alta en países de ingresos bajos y medianos, su incidencia a menudo es paralela a la incidencia de obesidad y DMT2 (Saklayen, 2018). Según el informe de la IDF, en el año 2015 la prevalencia mundial de diabetes en población adulta (29-79 años) fue del 8.8% y se espera que aumente hasta el 10,4 % en 2040 (Ogurtsova et al., 2017). Por otro lado, la prevalencia mas alta se registró en la región de América del Norte y el Caribe (11.5%), mientras que la menor prevalencia se encontró en la región de África

(3.8%) (Ogurtsova et al., 2017). Actualmente no se cuenta con datos globales similares sobre el SM ya que es más complicado de medir, pero debido a que este es aproximadamente tres veces más común que la diabetes (Saklayen, 2018), se puede estimar que su prevalencia es de aproximadamente una cuarta parte de la población mundial.

En el caso de México, la prevalencia del SM ha demostrado ir en incremento en los últimos años. Es importante resaltar que esta prevalencia puede variar significativamente de acuerdo a los criterios usados para cada definición de SM. Rojas-Martínez et al. (2021), encontraron que la prevalencia de SM en adultos mexicanos (de acuerdo a un criterio unificado) fue de 40.2, 57.3, 59.99 y 53.31% en 2006, 2012, 2016 y 2018 respectivamente, observándose que las tasas de prevalencia fueron más altas en mujeres que en hombres. En esta misma investigación se detectó un importante incremento en la prevalencia de este síndrome entre los individuos que hablaban una lengua indígena, esta pasó de 37,23% en 2006 a 62,9% en 2018.

En lo que concierne a la población indígena en México, un estudio transversal durante el periodo 2012-2017 encontró que la prevalencia de SM<sup>29</sup> en esta población (con un cálculo promedio del 95% de ancestría amerindia) fue del 50.3% con una mayor prevalencia en mujeres que en hombres (55.6% vs. 38.2%) (Mendoza-Caamal et al., 2020). Estas poblaciones han experimentado en las últimas décadas un drástico cambio en su estilo de vida, principalmente en un consumo excesivo de energía y una vida sedentaria, aunado a estos cambios, también se ha detectado un incremento en la prevalencia de enfermedades metabólicas (Escobedo et al., 2010; Mendoza-Caamal et al., 2020). Esta es una de las razones que ha despertado el interés por conocer el rol que posiblemente juega una ancestría genética amerindia en la susceptibilidad a ciertas enfermedades metabólicas.

#### **5.7.6. Factores socioeconómicos asociados a SM**

En la actualidad, se reconoce que el Síndrome Metabólico (SM) tiene una base genética significativa (Stančáková & Laakso, 2014). Sin embargo, se ha observado un aumento en la

---

<sup>29</sup> En dicha investigación se evaluó la presencia de SM de acuerdo a la definición establecida por la AHA/NHLBI

prevalencia de trastornos metabólicos en muchos países desarrollados, lo que podría estar relacionado con el envejecimiento de la población (Danaei et al., 2011) y la exposición a un entorno obesogénico<sup>30</sup> que favorece el consumo excesivo, la mala nutrición y los hábitos sedentarios (Danaei et al., 2009).

Además, factores sociales como la situación económica parecen influir de manera significativa en el riesgo de SM, y esto puede variar según las diferencias de género y étnico-raciales (Salsberry et al., 2007). También es importante destacar que fenómenos demográficos, como la migración, pueden tener un impacto en la salud, ya que se ha observado que las personas en esta situación tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles, como hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, entre otras (Rosenthal et al., 2022).

En población mexicana existen algunos estudios han demostrado que muchos rasgos metabólicos asociados a SM están influenciados por factores socioeconómicos tales como el ingreso económico familiar, el lugar de residencia (urbano o rural), el nivel educativo y la interacción de estos factores con el género (Quezada & Lozada-Tequeanes, 2015; Ruderman et al., 2019; Sparks & Sparks, 2012; Stephens et al., 2020). Continuando en el contexto nacional, las desigualdades en la estructura social han dejado una huella importante, influenciando en aspectos como la pertenencia a una clase social, las dinámicas de género y la diversidad étnica. En la población indígena y de zonas rurales las condiciones de salud se ven impactadas por factores económicos y por las condiciones institucionales, lo que refleja tanto las disparidades económicas como las restricciones en el ejercicio de sus derechos en materia de salud reflejándose en un alto índice de enfermedades metabólicas en esta población.

---

<sup>30</sup> Swinburn y Egger (2002) definen a los ambientes obesogénicos como “la suma de influencias que el entorno, las oportunidades o las condiciones de vida tienen en el fomento de la obesidad en individuos o poblaciones”

## **5.8. Perspectiva evolutiva sobre la presencia de desordenes metabólicos en poblaciones contemporáneas**

El comportamiento epidemiológico de la obesidad, la DMT2 y el síndrome metabólico han presentado un drástico aumento desde la última mitad del siglo XX. Existen múltiples hipótesis que han intentado explicar las raíces genéticas de estos fenotipos las cuales están vinculadas con nuestro pasado evolutivo, algunas de ellas se describen a continuación.

### **5.8.1. Genotipo ahorrador vs genotipo derivador**

Una de las primeras hipótesis formuladas para explicar la alta prevalencia de desordenes metabólicos actualmente, fue la del *genotipo ahorrador* propuesta por Neel (1962) donde argumenta que las variaciones genéticas presentes en las poblaciones cazadoras-recolectoras que fueron favorables en el pasado para enfrentar episodios de hambruna, actualmente se han convertido en una desventaja, debido al fácil acceso y abundancia de alimentos, es decir, el *genotipo ahorrador* (se cree que estos genes fueron objeto de selección positiva) habría sido beneficioso para estas poblaciones ya que les habría permitido ganar peso rápidamente en tiempos de abundancia y estar mejor adaptados para sobrevivir en tiempos de escasez de alimentos, sin embargo, en los entornos modernos y de holgura alimentaria, estas variantes genéticas podrían contribuir a la aparición de enfermedades metabólicas como la obesidad y la DMT2 en ciertas poblaciones. Neel considera a estas enfermedades como modernas debido a su incremento progresivo en poblaciones industrializadas y que han adquirido prácticas occidentales, en comparación con los grupos étnicos aislados que presentan bajas tasas de estos desordenes, explicando que la prevalencia de estas enfermedades en las sociedades modernas son el resultado de un cambio en el estilo de vida de los cazadores-recolectores del Paleolítico a una basada en la agricultura, caracterizada por ocupaciones más sedentarias (Neel, 1962).

Los estudios de asociación del genoma completo se han encargado de demostrar que son varias las regiones cromosómicas asociadas al riesgo de diabetes y obesidad, el gen *FTO* (fatmass and obesity) fue uno de los primeros loci considerado como gen ahorrador pues se encontró que algunas variantes de este gen están asociadas con la regulación del peso

corporal, la acumulación de grasa y la presencia de obesidad en población europea (Dina et al., 2007; Frayling et al., 2007). En los siguientes años se realizaron estudios para intentar identificar genes bajo selección positiva que juegan un papel en la presencia de obesidad. El estudio dirigido por Myles et al. (2011) planteó que la alta frecuencia de una variante de riesgo en el gen *PPARGC1A* representa un alelo ahorrador en poblaciones polinesias al encontrarse asociada con mayores IMC. Otras variantes genéticas asociadas al genotipo ahorrador pueden verse en la Tabla 2.

En muchas poblaciones nativas americanas se ha observado una alta prevalencia de rasgos metabólicos y asociados con la obesidad, una de las primeras explicaciones a este fenómeno fue el actuar del *genotipo ahorrador* en respuesta a los nuevos entornos a los que estas poblaciones se enfrentaron posteriormente a su salida de Beringia (Neel, 1962). Por ejemplo, en los indios pima de Estados Unidos se han identificando múltiples variantes asociadas con una mayor eficiencia en la acumulación de grasa y la resistencia a la pérdida de peso (Muller et al., 2003; Schrauwen et al., 1999), no obstante se ha considerado que el desarrollo de estas enfermedades en esta población esta influenciado principalmente por circunstancias ambientales como la dieta y la actividad física (Urquidez-Romero et al., 2015).

**Tabla 2. Variantes genéticas asociadas al genotipo ahorrador.**

Gen	Nombre	Función	Asociación	Referencia
CAPN10	Calpaína 10	Proteasa de cisteína no lisosomal	Indios Pima:UCSNP-43 G/G relacionado con baja tasa de oxidación de glucólisis.	Baier et al. (2000)
PPARG2	Receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma-2	Factor de transcripción nuclear	Polimorfismo P12A asociado a DMT2.	Gouda et al. (2010)
LEPR	Receptor de Leptina	Receptor de membrana para Leptina	Polimorfismo Q223R en Pacíficos Isleños asociado Obesidad.	Furusawa et al. (2010)
FABP2	Proteína de unión a ácidos grasas	Proteína que participa en la captura, metabolismo intracelular y transporte de ácidos grasos de cadena larga.	El polimorfismo A54T se asocia a diabetes en población chilena.	Albala et al. (2007)

UCP3	Proteína desacoplante 3	Canal de hidrogeniones en membrana interna mitocondrial.	La variante -55 c <sup>®</sup> t se asocia en linkage con obesidad en mujeres de origen europeo y asiático.	Cassell et al. (2000)
ADRB3	Receptor adrenérgico β3	Receptor de catecolaminas	Polimorfismo iG16 resulta en ganancia temprana de peso e hipertensión.	Masuo et al. (2005)
GYS1	Glucógeno sintasa muscular	Síntesis de glucógeno mediante la adición de enlaces glucosídicos α-1-4.	EL alelo Xba I A2 se asocia a disminución del metabolismo de la glucosa.	Schalin-Jäntti et al. (1996)

Fuente: Editado de Chacín et al. (2011)

La hipótesis del *genotipo ahorrador* se ha propuesto como una posible explicación de la alta prevalencia de obesidad y enfermedades metabólicas en poblaciones modernas, no obstante, ha sido objeto de debate al considerar que no explica el fenómeno de manera decisiva. Uno de los problemas que presenta refiere a que si la acumulación de tejido adiposo adicional representaba una ventaja en las poblaciones pasadas, muchas personas en sociedades modernas y que cuentan con genotipos ahorradores no desarrollan el fenotipo obeso, incluso a pesar del cambio ambiental que favorece el almacenamiento de grasa (Albuquerque et al., 2015). Por otro lado, los modelos de penetración génica<sup>31</sup> planteados por (Speakman, 2006) predicen que los genes ahorradores no tendrían suficiente ventaja ni tiempo para propagarse en la población humana.

Por su parte, Speakman (2007) presentó una contraposición a la teoría del *genotipo ahorrador* argumentando que en los tiempos donde la humanidad estaba sujeta a amenazas de depredación, los genotipos que conferían ciertas ventajas (velocidad, agilidad, resistencia, capacidad atlética y delgadez) para evadir a estos depredadores habrían prevalecido hasta eclipsar aquellos genotipos asociados al almacenamiento de energía, sin embargo, cuando los antiguos homínidos adquirieron una serie de habilidades (el uso del fuego, la producción de herramientas y armas de piedra, y la agrupación en estructuras sociales organizadas) que los permitió a controlar y hasta eliminar las amenazas predatorias, en ausencia de esta presión de selección, los genes relacionados con el almacenamiento de energía no fueron

<sup>31</sup> Modelos genéticos poblacionales que sugieren que las hambrunas no proporcionan una ventaja selectiva suficiente durante la historia evolutiva humana (periodo insuficiente) como para que un gen ahorrador tenga alguna penetración en la población humana moderna.

diluidos o eliminados por la selección natural, trascendiendo a la deriva y facilitando la pandemia de obesidad en sociedades modernas, a esta hipótesis se le conoce como *genotipo derivador*. En comparación con la hipótesis del *genotipo ahorrador* que considera como principal presión selectiva a la hambruna, el *genotipo derivador* propone a la deriva genética como principal fuerza evolutiva que operó sobre los genes involucrados en la deposición de grasa corporal.

A pesar de que tanto la hipótesis del genotipo ahorrador como la del derivador tienen méritos sustanciales y pueden contribuir a explicar en parte por qué algunas personas pueden tener una predisposición genética a la obesidad, no ofrecen una explicación completa de la epidemia actual de anomalías metabólicas en los países industrializados. Penas & Belforte (2014) llegaron a la conclusión de que ambas hipótesis se contraponen a los acontecimientos asociados con la evolución humana, pues asumirían que todos los humanos modernos atravesaron por las mismas circunstancias a lo largo de su historia evolutiva, por lo que no considera los efectos de selección de las diferentes condiciones ambientales por las que transitaron los humanos modernos después de salir de África (hace aproximadamente 70,000-100,000 años). Por otra parte, se ha cuestionado la relevancia de un genotipo ahorrador en el mundo moderno, argumentando que factores ambientales y de estilo de vida son más importantes que los factores genéticos en el desarrollo de la obesidad y la DMT2 (Zimmet et al., 2001).

### **5.8.2. La termorregulación como ventaja adaptativa al cambio climático**

Una de las hipótesis mayormente aceptadas sostiene que la habilidad de mantener la temperatura corporal en situaciones extremas de frío o calor confiere una considerable ventaja para la supervivencia (Sellayah et al., 2014). En esta línea, los genes involucrados en la termorregulación adquieren una relevancia mayor en comparación con los genes ahorradores, permitiendo a los individuos sobrevivir y llegar a la etapa reproductiva.

En la gran mayoría de los mamíferos placentarios, el tejido adiposo marrón (TAM) o grasa parda es un factor primordial en el control de la temperatura corporal. Este tejido es capaz de producir calor a partir de la oxidación de nutrientes, especialmente grasas y carbohidratos, a

dicho proceso se le conoce como termogénesis. El TAM cumple un papel crítico en la regulación térmica en lactantes y niños pequeños, incluso se ha detectado que fallas en el desarrollo de este tejido se encuentra relacionado con la mortalidad en recién nacidos (Aherne & Hull, 1966). Por tanto, se puede considerar que un aumento en la expresión de genes asociados al metabolismo de TAM contribuiría en una ventaja adaptativa a climas fríos.

Estudios genómicos encontraron que el gen de la proteína desacopladora 1 (UCP1) desempeña un papel clave para mantener la temperatura corporal en climas fríos, que se expresa altamente en TAM (Cannon & Nedergaard, 2004), observándose también que algunos polimorfismos en este gen mantienen una asociación con la acumulación de grasa corporal, mayor peso corporal e IMC, en respuesta a una dieta alta en calorías (Jia et al., 2010). Por su parte, los estudios epidemiológicos han observado diferentes tasas de obesidad y otros trastornos metabólicos en ciertos grupos étnicos, por ejemplo, en Estados Unidos la población afroamericana así como la de ascendencia nativa americana son más propensas a presentar obesidad que aquellos de ascendencia europea y del este de Asia (Cossrow & Falkner, 2004). La distribución étnica de este fenotipo sugiere que aquellos individuos cuyos ancestros habitaron regiones cálidas tienen una mayor prevalencia de obesidad en comparación con los individuos derivados de poblaciones en interacción con climas fríos.

Con las observaciones anteriores Sellayah et al. (2014) postularon en su hipótesis de la termogénesis que la migración hacia climas más fríos podría conducir a la optimización de la funcionalidad del TAM y el gen UCP1. Este proceso podría incrementar el gasto energético y la eficiencia en la quema de calorías, lo que resultaría en una tasa metabólica más alta<sup>32</sup>, contribuyendo a la reducción de la grasa corporal. Por otro lado, en poblaciones de ascendencia africana y del sur de Asia, cuyos ancestros no tuvieron la necesidad evolutiva de desarrollar una función altamente eficiente de TAM y UCP1 debido a climas predominantemente cálidos, existe una mayor propensión a la obesidad cuando se ven sometidos a estilos de vida sedentarios y una ingesta calórica elevada.

---

<sup>32</sup> Una tasa metabólica en reposo alta se refiere a una situación en la que una persona quema más calorías en reposo en comparación con lo que generalmente se considera normal para su edad, sexo, peso y composición corporal.

La explicación que esta hipótesis sugiere a la alta prevalencia de obesidad y enfermedades cardiovasculares en poblaciones de ancestría nativa americana como los pima es que durante el poblamiento de América los grupos ancestrales que cruzaron el estrecho de Bering y posteriormente migraron hacia el sur por la costa del Pacífico, encontraron regiones más cálidas lo que generó una presión de selección que impulsó adaptaciones al calor, originando en los individuos bajas tasas metabólicas en reposo que en combinación con cambios en el estilo de vida provocan un aumento de la grasa corporal. En contraste, los grupos humanos que al migrar ocuparon la región ártica de América generaron resistencia al frío a través de altas tasas de metabolismo en reposo.

### **5.8.3. Introgresión genética entre homínidos arcaicos y humanos modernos**

Estudios genéticos recientes han demostrado que fragmentos de genoma neandertal permanece en los seres humanos de la actualidad, este hallazgo reveló que los humanos modernos fuera de África llevan consigo aproximadamente un 1-2% de ADN neandertal en su genoma (Racimo et al., 2017). Esto sugiere que hubo interacción entre las poblaciones de neandertales y los primeros *Homo sapiens* que salieron de África. La mezcla de genes entre estas dos especies se produjo durante su encuentro en Europa y Asia occidental. Ciertos alelos heredados de los neandertales contribuyeron a la adaptación de los humanos a nuevos cambios climáticos, niveles de exposición a la radiación ultravioleta y amenazas de patógenos, aunque otros resultaron desfavorables en sus efectos (Reilly et al., 2022).

Por otro lado, se encontraron varios sitios compartidos únicos específicos de Neanderthal en poblaciones latinoamericanas, uno de estos fue la región que contiene al gen *SLC16A11* y cuya expresión altera el metabolismo de los lípidos, específicamente un haplotipo en este gen mostró asociación con el riesgo a presentar DMT2 en población mexicana (The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium et al., 2014). Este haplotipo de riesgo también presentó una asociación con mayores niveles de IMC e insulina en población chilena (Mardones et al., 2021). Su frecuencia es del ~50% en poblaciones nativas americanas y ~10% en el este de Asia, pero es raro en poblaciones europeas y africanas (The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium et al., 2014).

Las variantes genéticas sujetas a selección en los neandertales habrían dado una ventaja selectiva a los humanos modernos que se asentaron en las mismas áreas geográficas, contribuyendo también en una variedad de fenotipos metabólicos y rasgos relacionados con la salud en poblaciones contemporáneas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el impacto de las variantes neandertales puede ser complejo y estar influenciado por una serie de factores, incluidas las interacciones con otros genes y el entorno.

En resumen, las hipótesis presentadas anteriormente demuestran que a lo largo de nuestra historia evolutiva la información contenida en nuestros genes fue seleccionada debido a la interacción de factores genéticos, ambientales y culturales. Las poblaciones contemporáneas albergan un genoma que fue seleccionado en condiciones muy distintas a las actuales y que al verse inmersos en un acelerado cambio en el estilo de vida trajo consigo repercusiones a la salud humana. Cabe mencionar que no hay una única respuesta a la alta prevalencia de desordenes metabólicos en las sociedades actuales y es posible que todas estas posturas aporten en la comprensión del origen evolutivo de muchos fenotipos metabólicos.

## **5.9. Estudios de asociación genética**

Los estudios de asociación genética, a menudo denominados GWAS (Genome-Wide Association Studies, por sus siglas en inglés), son investigaciones científicas diseñadas para identificar las variantes genéticas o marcadores de ADN que pueden estar asociados con una característica particular o una enfermedad en una población. Los SNPs son los marcadores mayormente utilizados en los estudios de asociación genética, aunque se han informado muchas asociaciones entre rasgos y otras variantes genéticas, como las variantes de número de copias<sup>33</sup> (CNV) (Zhang et al., 2009). Estos estudios son una herramienta ampliamente utilizada en la identificación genes que contribuyen a la susceptibilidad a enfermedades complejas, como la diabetes, anomalías cardíacas, enfermedades autoinmunes y psiquiátricas. Confirmando que el riesgo asociado a estos rasgos complejos está influenciado por múltiples variantes genéticas, y cada una de ellas ejerce un efecto moderado al rasgo. No

---

<sup>33</sup> A diferencia de las variantes de un solo nucleótido (SNP), que involucran cambios en una sola base de ADN, las CNV implican duplicaciones, deleciones o duplicaciones múltiples de segmentos más largos del genoma.

obstante, Sirugo et al. (2019) informaron que a partir de 2018, la gran mayoría de los GWAS centrados en la detección de variantes genéticas asociadas a rasgos complejos se han llevado a cabo en poblaciones europeas (52%) o asiáticas (21%). Esto representa un sesgo de representatividad poblacional con importantes implicaciones para la identificación de factores de riesgo genéticos para muchas enfermedades en poblaciones del resto del mundo.

### **5.9.1. Generalidades de los estudios de casos y controles**

Existe una variedad de diseños y análisis de estudios de asociación genética, sin embargo, los estudios de casos y controles representan un diseño ampliamente utilizado en investigaciones científicas. En este tipo de estudios, se seleccionan una serie de casos afectados por una enfermedad de interés junto con una serie de individuos control que no presentan la característica o enfermedad, la selección de estos grupos se realiza de manera que sean comparables en otros aspectos relevantes, como la edad, el sexo, etnicidad y/o ancestría. Los genotipos de los casos se comparan con los de los controles para identificar diferencias significativas en la frecuencia de las variantes genéticas entre los dos grupos. Para esto se pueden utilizar varios métodos de análisis estadístico que evalúan la fuerza y la significancia de la asociación entre las variantes genéticas y el fenotipo. Algunos métodos ampliamente utilizados son la prueba de chi-cuadrada ( $X^2$ ) para determinar si existen diferencias significativas entre los grupos de casos y controles en términos de la frecuencia de alelos o genotipos. Por su parte, la regresión logística permite cuantificar la fuerza y la dirección de la relación, controlar por posibles factores de confusión y realizar inferencias estadísticas para entender mejor los factores que pueden influir en la presencia o ausencia de la enfermedad. Otra medida utilizada comúnmente en estudios de casos y controles es la razón de momios (OR por sus siglas en inglés), esta medida proporciona una estimación de cuánto más probable es que ocurra la enfermedad en las personas que portan el genotipo de riesgo en comparación con las personas que no cuentan con dicho genotipo.

De acuerdo con Lewis y Knight (2012) una asociación genética significativa puede tener varias interpretaciones: 1) la asociación es directa, es decir, el SNP puesto a prueba es la verdadera variante causal que confiere susceptibilidad a la enfermedad; 2) la asociación es indirecta, en la que el SNP probado se encuentra en ligamiento con la verdadera variante

causal o 3) un resultado falso positivo, en la que ocurrió una casualidad o confusión sistemática como la estratificación de la población. Con respecto a este último punto, la estructura de la población en GWAS resulta de suma importancia, el no tener en cuenta este aspecto podría resultar en que cientos de variantes genéticas se asocien falsamente con el fenotipo. Este problema ocurre comúnmente en estudios donde los casos y controles están compuestos por individuos con diferentes grados de ancestría (poblaciones mestizas), en estos casos, las variantes genéticas cuyas frecuencias alélicas difieren significativamente entre las poblaciones ancestrales se asociarán falsamente con el rasgo de interés (Mendoza-Revilla, 2018). La estratificación de la población también puede ejercer influencia sobre otras pruebas de control de calidad aplicadas en GWAS, como inconsistencias en la prueba de Equilibrio de Hardy-Weinberg<sup>34</sup> (EHW) (Lewis & Knight, 2012)

Es importante destacar que los estudios de casos y controles no pueden demostrar causalidad, solo pueden identificar asociaciones. Por lo tanto, se requiere una investigación adicional para comprender completamente los mecanismos subyacentes y las implicaciones clínicas de estas asociaciones genéticas. Algunos de estos análisis incluyen la replicación del estudio de asociación genética en otras poblaciones, estudios *in vitro* o *in vivo* para evaluar como la variante afecta en los procesos biológicos de relevancia para la enfermedad, estudios de expresión génica en un tejido o célula en específico para conocer si la variante de interés afecta la expresión de genes cercanos o relacionados con la enfermedad, entre muchos otros.

### **5.9.2. Conjuntos de datos genómicos de población mexicana**

El Proyecto del Genoma Humano (HGP por sus siglas en inglés) llevado a cabo entre 1990 y 2003 fue un esfuerzo de investigación internacional que representó un hito importante en la investigación genómica a nivel mundial al proporcionar una base de datos completa del genoma humano y al impulsar el desarrollo de tecnologías de secuenciación de ADN de alto rendimiento y reducción de costos que continúan beneficiando la investigación científica y la medicina en la actualidad. Este evento impulsó el desarrollo de una serie de proyectos

---

<sup>34</sup> La prueba de EHW es relevante en los estudios de asociación genética porque ayudan a identificar desviaciones del EHW, lo que puede indicar la acción de fuerzas evolutivas como selección natural, deriva génica, migración u otras influencias en la población

internacionales, como el Proyecto HapMap, el Proyecto 1000 Genomas y el Proyecto de Diversidad del Genoma Humano (HGDP), que han buscado describir la variabilidad genética en diversas poblaciones humanas de todo el mundo. Estos proyectos han incluido información genómica de poblaciones mexicanas, como la población de raíz mexicana en Los Ángeles, California, y otras poblaciones de ancestría amerindia, como los mayas y los pimas.

Por su parte, en México se han realizado una serie de esfuerzos para la creación de un conjunto de datos genéticos que logren describir la diversidad genética en este país y sus dinámicas poblacionales. Uno de los primeros conjuntos de datos de genoma completo para poblaciones mexicanas mestizas y amerindias fue realizado en el 2009 por el INMEGEN (Instituto Nacional de Medicina Genómica) a través del Proyecto de Diversidad Genómica de los Mexicanos donde se utilizaron alrededor de 300 muestras en su gran mayoría de población mestiza, el objetivo de este proyecto fue caracterizar las variaciones genéticas más comunes en la población mexicana a fin de crear una herramienta que facilite el hallazgo de genes asociados con enfermedades en esta población (Silva-Zolezzi et al., 2009).

Los esfuerzos académicos no se hicieron esperar, y en 2011 se creó el Consorcio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica (CANDELA). Esta muestra esta conformada por más de 6,000 individuos provenientes de cinco países latinoamericanos: Colombia, Chile, Brasil, Perú y México. En el caso de México, las instituciones involucradas fueron la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), la Escuela Nacional de Antropología e Historia (ENAH), el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) y el University College London (UCL) en Inglaterra (Everardo, 2016).

El propósito de este proyecto fue explorar y analizar la diversidad biológica presente en las poblaciones latinoamericanas, caracterizando a los individuos de estas poblaciones según su acervo genético, características fenotípicas y entorno social. Esto permitió poner a prueba una serie de hipótesis de relevancia antropológica, biológica y médica. Aunque la recopilación de datos obtenidos en el proyecto CANDELA no se diseñó específicamente para

ser utilizado como un conjunto de casos y controles, en la sección de metodología se describen las estrategias implementadas para adaptarlos a este tipo de formato.

Recientemente, Sohail et al. (2023) presentaron el Proyecto Biobanco Mexicano, un ambicioso proyecto que involucró la genotipificación de 6,057 individuos de 898 localidades, abarcando tanto zonas rurales como urbanas en todo el territorio nacional. Además, se recopiló información detallada sobre enfermedades y rasgos complejos en los participantes, incluyendo indicadores metabólicos como los niveles de triglicéridos, colesterol HDL, glucosa e índice de masa corporal (IMC).

El Biobanco Mexicano significa una herramienta fundamental que permitirá llevar a cabo diversos estudios genéticos de importancia médica, demográfica y evolutiva. Además, este recurso puede ser empleado como un conjunto de muestras de control en investigaciones que buscan asociaciones entre variantes genéticas y enfermedades. Este logro representa un avance significativo en la reducción de la disparidad de datos genómicos en poblaciones históricamente subrepresentadas y consolida la posición de México en la investigación genómica a gran escala a nivel global.

Simultáneamente a la publicación del Biobanco, se difundió también el estudio prospectivo de la Ciudad de México (CDMX), que incluyó a más de 150,000 individuos reclutados específicamente de sectores designados de la CDMX. En esta base de datos, se registraron diversas características, como antropométricas, socioeconómicas y hábitos de consumo (Tapia-Conyer et al., 2006). Uno de los objetivos primordiales de este estudio consiste en investigar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en esta población, además de recopilar información sobre la incidencia de cáncer, eventos vasculares y otras enfermedades que no necesariamente conducen a la muerte. Este recurso representa una de las bases genéticas más extensas del país y ofrece una valiosa plataforma para futuros estudios genéticos tanto en México como en la población hispana/latina de los Estados Unidos (Ziyatdinov et al., 2023).

## **6. Metodología de la Investigación**

A continuación, se presentan los aspectos metodológicos para la obtención de las características genéticas, fenotípicas y socioeconómicas, así como las herramientas bioinformáticas y análisis estadísticos que se utilizaron.

### **6.1.2. Características de la muestra de Proyecto CANDELA-México**

A partir de la muestra de población mexicana de proyecto CANDELA, se realizó la selección de una submuestra eligiendo únicamente a los individuos que no presentaran datos perdidos en las variables de interés para este trabajo (circunferencia de cintura, niveles de glucosa, niveles de triglicéridos, niveles de c-HDL e IMC), esto con el fin de evitar sesgos en los análisis siguientes.

La muestra resultante esta constituida por 1203 participantes (730 mujeres y 473 hombres) en un intervalo de edad entre los 18 a 80 años, originarios principalmente del centro de México, la gran mayoría pertenecientes a la comunidad universitaria, estos se auto-declararon sanos y no presentaban relación de parentesco con algún otro participante. El muestreo de Proyecto CANDELA-México inició en el año 2011 y se llevó a cabo en el laboratorio de antropología física del departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la UNAM y el laboratorio de Fisiología, Bioquímica y Genética de la ENAH. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por los comités de ética de las diversas instituciones involucradas, este consentimiento esta disponible en el trabajo de Everardo (2016).

### **6.2. Características bioquímicas**

A través de una muestra de sangre periférica colectada de cada individuo en un tubo (amarillo) que contenía gel separador, se llevó a cabo una serie de pruebas bioquímicas utilizadas en el diagnostico de SM, las mediciones se realizaron después de un ayuno de 12 h en los participantes con métodos estandarizados disponibles comercialmente (Villarreal-Molina et al., 2007).

Los niveles séricos de glucosa en ayunas (GL) se midieron con el método de la glucosa oxidasa, los niveles de triglicéridos séricos (TG) fueron medidos con un método enzimático y los niveles de lipoproteínas de alta densidad / colesterol HDL fueron evaluados con ácido fosfotúngstico y iones de magnesio ( $Mg^{2+}$ ) (Villarreal-Molina et al., 2007).

### **6.3. Características antropométricas**

El equipo de investigación local llevó a cabo un examen físico de cada participante, obteniendo talla, peso, circunferencia de cintura (CC) e índice de masa corporal (IMC), estas medidas antropométricas se determinaron siguiendo los procedimientos recomendados por Lohman et al. (1992) y fueron registradas en las cédulas fenotípicas incluidas en el Anexo I. Todas las mediciones se realizaron por duplicado (Ruiz-Linares et al., 2014) y los instrumentos utilizados fueron calibrados siguiendo los métodos estándar de los fabricantes (Macias-Kauffer et al., 2019).

### **6.4. Información socioeconómica**

A cada participante se le aplicó un cuestionario estructurado (Anexo II, pregunta 3 a 7) con el fin de evaluar el nivel de vida a través de la estimación de un indicador socioeconómico (IS). Los aspectos contemplados fueron: vivienda propia, número de baños en la vivienda, artículos del hogar (automóviles, bicicletas, nevera/congelador/lavavajillas, televisores, radios, reproductores de CD/DVD, aspiradoras, lavadoras) y disponibilidad de servicio domestico. Se utilizó un Análisis de Componentes Principales policóricos<sup>35</sup> conservando el primer componente principal como indicador socioeconómico y después dicho puntaje se convirtió en decil para cada individuo (Ruiz-Linares et al., 2014).

---

<sup>35</sup> En este caso se utilizó un PCA de tipo policórica debido a que permite el análisis entre variables ordinales y dicotómicas.

## 6.5. Datos genéticos

### 6.5.1. Obtención del material genético y genotipado

A cada uno de los participantes se le extrajeron 10 ml de sangre periférica recolectada en 2 tubos, uno de ellos contenía el anticoagulante EDTA (Ácido Etilendiaminotetraacético) y el otro un gel separador (tubo utilizado para pruebas bioquímicas). Estas muestras fueron centrifugadas para separar las células blancas (leucocitos) ya que es aquí donde se encuentra el material genético. La extracción de ADN de estas muestras se llevó a cabo en los laboratorios de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del INCMNSZ utilizando el kit *QIAmp 96 DNA blood kit de QIAGEN*<sup>®</sup>. Una vez realizada la extracción, las muestras del material genético fueron enviadas al departamento de Genética, Evolución y Ambiente del UCL en donde se realizó el genotipado de ~700,000 SNPs<sup>36</sup> (Everardo, 2016) utilizando el microarreglo<sup>37</sup> *Illumina HumanOmniExpress*<sup>38</sup>. Derivado de este genotipado también fue posible realizar la estimación de la ancestría global que se presenta a continuación.

## 6.6. Estimación de la ancestría global

Adhikari et al. (2015) describe que los valores de ancestría africana, europea y nativa americana se estimaron a partir de un conjunto de 93,328 SNPs autosómicos con ayuda del software *ADMIXTURE* (Alexander et al., 2009). Se contemplaron poblaciones de referencia para grupos africanos y europeos provenientes del conjunto de datos del proyecto HapMap<sup>39</sup> y para el caso de poblaciones nativas americanas se consideraron las descritas por Ruíz-Linares et al. (2014) (Anexo III, Tabla 24). Las proporciones de ancestría estimadas para

---

<sup>36</sup> Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) consisten en el cambio de un sólo nucleótido (adenina, timina, citosina o guanina) dentro de una región del genoma, al denominarlo autosómico significa que el SNP en cuestión se encuentra en uno de los cromosomas no determinantes del sexo.

<sup>37</sup> La tecnología de microarreglo consiste en colocar una muestra de ADN sobre un portaobjetos de vidrio llamado chip el cual contiene miles de secuencias de ADN, el apareamiento de las bases complementarias entre la muestra y las secuencias presentes en el chip produce una cantidad de luz que puede ser cuantificable. Las áreas del chip que producen luz identifican los genes que se expresan en la muestra.

<sup>38</sup> Consultar ficha técnica en: [http://www.akesogen.com/wp-content/uploads/2015/08/datasheet\\_human\\_omni\\_express.pdf](http://www.akesogen.com/wp-content/uploads/2015/08/datasheet_human_omni_express.pdf)

<sup>39</sup> HapMap es un proyecto internacional cuyo objetivo es la identificación de variaciones genéticas que contribuyen al desarrollo de enfermedades humanas, esto mediante la realización de un mapa de haplotipos del genoma humano. Un haplotipo es un conjunto de alelos que se encuentran muy juntos en un solo cromosoma y tienden a heredarse juntos.

cada individuo pueden adquirir valores que van desde 0 a valores cercanos a 1 ( *x100* para valores porcentuales) para cada uno de los componentes evaluados (Everardo, 2016).

## **6.7. Extracción de la variante de rs3827760**

Con ayuda del software bioinformático PLINK 1.9 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>) se exploraron los archivos (bfile's<sup>40</sup>) generados a partir del genotipado y mediante la opción “-chr <número (s) / rango (s)...>” se extrajeron todas las variantes del cromosoma 2 analizadas en CANDELA, posteriormente se realizó el filtrado únicamente de la variante rs3827760 localizada dentro de la región del gen *EDAR* (108897145pb<sup>41</sup>).

## **6.8. Análisis cuantitativo de los fenotipos metabólicos**

Con el fin de caracterizar a la muestra de acuerdo a los fenotipos metabólicos de interés, así como generar las variables fenotípicas usadas en el estudio de asociación genética fue necesaria la recodificación de estas variables numéricas a categóricas con ayuda del programa *SPSS statistics*. A continuación, se describen los criterios utilizados para la clasificación de los participantes.

### **6.8.1. Clasificación de la muestra de acuerdo a los fenotipos metabólicos asociados a SM**

Los individuos presentes en la muestra fueron evaluados y clasificados de acuerdo a los criterios establecidos por la International Diabetes Federation (IDF 2005) para el diagnóstico de SM. Para la circunferencia de cintura se consideraron los puntos de corte propuestos por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD 2010) para población hispana, considerando la presencia de obesidad abdominal si la CC es >94cm en hombres y >88cm en mujeres (Soto-Cáceres, 2015). Se asumió la presencia de hipertrigliceridemia si los niveles de TG eran  $\geq 150$  mg/dl. Para la evaluación de la GL se consideró la presencia de hiperglucemia si su valor era  $\geq 100$ mg/dl y los niveles de c-HDL fueron considerados bajos si su valor era <40mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres. Se desconoce si los

---

<sup>40</sup> Tipo de archivos binarios utilizados en el análisis bioinformático que contienen información de relevancia como ID de los individuos, genotipos, fenotipos, nombre y ubicación de SNPs, etc.

<sup>41</sup> Ubicación de la variante rs3827760 dentro del genoma humano de acuerdo a la versión del genoma *GRCh38*.

participantes se encontraban en tratamiento para alguna de las alteraciones anteriores. Cabe mencionar que el diagnóstico de SM también incluye como parámetro la presión arterial elevada ( $\geq 130/85$  mm/Hg) sin embargo esta característica no fue registrada para los análisis de proyecto CANDELA por lo que no será contemplada en este trabajo. Por otro lado, según lo reportado por Domínguez-Reyes et al. (2017), la obesidad abdominal duplica el riesgo de presentar síndrome metabólico en población mexicana, por lo que su diagnóstico entre los participantes se estableció como la presencia de obesidad abdominal más dos de los tres parámetros restantes en cada individuo. A continuación, en la Tabla 3 se resumen los criterios considerados para la evaluación de los fenotipos metabólicos en este trabajo.

**Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de SM establecidos por la IDF (2005).**

<b>Parámetro</b>	<b>Criterio</b>
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura para población hispana >94cm en hombres y > 88cm en mujeres*
Triglicéridos elevados (hipertrigliceridemia)	$\geq 150$ mg/dl (o en tratamiento reductor de TG)
Glucemia en ayunas alterada (hiperglucemia)	$\geq 100$ mg/dL (o en tratamiento para glucemia elevada)
c-HDL bajo	<40mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
Presencia de SM	Obesidad abdominal + 2 de los criterios anteriores

\*Puntos de corte establecidos por la ALAD para población hispana

A partir de los criterios mencionados anteriormente, la recodificación de las variables numéricas a categóricas se llevó a cabo con el programa *SPSS Statistics* Versión 26.0. La Tabla 4 muestra las variables fenotípicas evaluadas y las categorías a las que un individuo puede pertenecer acorde al formato de casos y controles.

**Tabla 4. Recodificación de las variables metabólicas numéricas a categóricas.**

Fenotipo metabólico	Unidades	Valor/Categoría
Circunferencia de cintura	cm	1= Dentro del límite, 2=Obesidad abdominal
Niveles de glucosa	mg/dl	1= Dentro del límite, 2=Elevado
Niveles de triglicéridos	mg/dl	1= Dentro del límite, 2=Elevado
Niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)	mg/dl	1= Dentro del límite, 2=Bajo
Evaluación de la presencia de SM		1= Presencia de SM, 2=Ausencia de SM

## 6.9. Clasificación de la muestra de acuerdo a su IMC

Pese a que el IMC no es un parámetro incluido en la definición de SM propuesto por la IDF, es sin duda el parámetro mayormente implementado para medir el sobrepeso y la obesidad tanto a nivel individual como poblacional, debido a la facilidad en la toma de esta variable, así como su bajo error y su buena reproductibilidad ofrece la posibilidad de valorar la adiposidad corporal desde un punto de vista clínico entre los participantes (Padilla, 2014). El IMC fue calculado como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Para este trabajo se clasificó a los individuos de la muestra según su IMC siguiendo los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 5).

**Tabla 5. Clasificación del IMC de acuerdo a la OMS**

Criterio	Categoría
IMC menor a 18.5	Bajo peso
IMC igual o superior a 18.5	Peso normal
IMC igual o superior a 25	Sobrepeso
IMC igual o superior a 30	Obesidad

Las categorías mencionadas anteriormente fueron utilizadas únicamente para fines de estadística descriptiva, para el caso del análisis de asociación genética, esta variable se recodificó en 2 categorías:  $IMC < 25$ : “Dentro del límite”,  $IMC \geq 25$ : “Presencia de sobrepeso u obesidad”, esto debido a que el software (ver análisis estadístico) utilizado para este análisis está diseñado para la evaluación de caracteres dicotómicos.

## 6.10. Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos presentes en este trabajo se llevaron a cabo en *SPSS Statistics* versión 26.0, por otro lado, con ayuda de este mismo software se realizó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov ( $n > 50$ ,  $IC = 95\%$ ,  $\alpha = 5\%$ ) (Anexo IV, Tabla 29) para las variables cuantitativas a considerar (edad, IMC, circunferencia de cintura, glucosa, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, indicador socioeconómico y proporciones ancestrales). Se realizó una prueba t de student para la comparación de medias de las variables metabólicas entre los grupos de individuos con una proporción de  $ANA < 60\%$  y  $ANA \geq 60\%$ <sup>42</sup>. Posteriormente se realizaron una serie de correlaciones de Spearman<sup>43</sup> entre las variables metabólicas y socioeconómicas con las proporciones de ancestría africana, europea y nativa americana ( $IC = 95\%$  y  $99\%$ ).

Mediante un análisis de la varianza (ANOVA) ( $\alpha = 0.05$ ) se llevó a cabo la comparación de medias de las variables metabólicas y de ANA<sup>44</sup> entre los diferentes genotipos, implementando como prueba post-hoc el test de comparaciones múltiples de Tukey.

El análisis de asociación entre los fenotipos metabólicos y la variantes rs3827760 se ejecutó en *RStudio* versión 4.2.0 a través la paquetería *SNPassoc* (González et al., 2007) utilizando un modelo de regresión logística<sup>45</sup> para variables dicotómicas (estudios de caso-control)

---

<sup>42</sup> Puntos de corte establecidos con el fin de tener tamaños de muestra similares entre ambos grupos.

<sup>43</sup> Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman debido a que las variables no cumplían con el supuesto de normalidad

<sup>44</sup> Debido a que esta variable no contaba con homogeneidad de varianzas entre los grupos, se aplicó el estadístico de Welch para probar la igualdad de las medias de grupo.

<sup>45</sup> El modelo de regresión logística es utilizado para predecir la presencia o ausencia de una característica según los valores de un conjunto de predictores, a diferencia de la regresión lineal, esta es utilizada para modelos en los que la variable dependiente es dicotómica

analizados bajo modelos de herencia dominante<sup>46</sup>, recesivo<sup>47</sup> y aditivo<sup>48</sup>. El genotipo homocigoto para el alelo común (A) fue considerado como categoría de referencia en este análisis. Se calculó la razón de momios (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para cada genotipo en comparación con la categoría de referencia. Para cada asociación el p-valor se calculó utilizando la prueba de la razón de verosimilitud (LRT por sus siglas en inglés) al comparar el modelo ajustado por las siguientes covariables: sexo, edad e indicador socioeconómico. Se realizaron dos pruebas de asociación para cada fenotipo metabólico, la primera de ellas ajustada por las covariables sexo y edad; y la segunda por sexo, edad e indicador socioeconómico. El modelo con el menor valor para el Criterio de Información de Akaike<sup>49</sup> (AIC) se consideró como el modelo genético de mejor ajuste para cada asociación.

Debido a que algunos estudios han sugerido que un trasfondo genético Amerindio juega un papel importante en la susceptibilidad a desordenes metabólicos (Granados-Silvestre et al., 2017), para verificar si el riesgo es constante entre los individuos de acuerdo a su proporción de ancestría nativa americana (ANA), se realizó un análisis estratificado calculando la OR tanto para el grupo de individuos con una proporción de ANA < 60% como para el grupo con una proporción de ANA ≥ 60%. Asimismo de acuerdo a lo recopilado por Rochlani et al. (2015) se han observado que existe una disparidad sexual significativa en la patogenia, la definición clínica y la prevalencia de SM entre poblaciones, por esta razón también se realizó el análisis de asociación estratificado de acuerdo al sexo ajustando el modelo por la covariable edad.

Como medida de control de calidad *SNPassoc* realiza la prueba de Equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) para cada variante computando el p-valor para la prueba exacta del EHW descrita por Wigginton et al. (2005).

---

<sup>46</sup> El modelo dominante compara el genotipo homocigoto para el alelo común (AA) frente a los genotipos heterocigotos + homocigotos para el alelo derivado (AG + GG).

<sup>47</sup> El modelo recesivo compara el genotipo homocigoto para el alelo común + heterocigotos (AA + AG) frente al genotipo homocigoto para el alelo derivado (GG).

<sup>48</sup> Para el modelo aditivo *SNPassoc* crea una variable numérica con A/A = 0, A/G = 1 y G/G = 2, suponiendo un efecto de dosis de alelo lineal.

<sup>49</sup> El Criterio de información de Akaike es considerado un método simple y objetivo capaz de seleccionar el modelo más idóneo para caracterizar una serie de datos experimentales, cuando el valor de AIC es menor se considera que el modelo se ajusta mejor a los datos o que presenta una menor complejidad.

A continuación, en la Tabla 6 se enlistan las variables contempladas para el análisis de asociación genética, así como algunas de sus características.

**Tabla 6. Resumen de las variables utilizadas en el análisis de asociación genética.**

Nombre de la variable	Abreviación	Clasificación de la variable	Tipo de variable
Circunferencia de cintura	CC	Metabólica/dependiente	Categórica
Niveles de glucosa	GL	Metabólica/dependiente	Categórica
Niveles de triglicéridos	TG	Metabólica/dependiente	Categórica
Niveles de lipoproteínas de alta densidad	HDL	Metabólica/dependiente	Categórica
Índice de masa corporal	IMC	Metabólica/dependiente	Categórica
rs3827760		Genética/predictor	Categórica
Indicador socioeconómico	IS	Socioeconómica/covariable	Categórica
Proporción de ancestría nativa americana	ANA	Ancestría	Categórica/numérica
Proporción de ancestría europea	AEU	Ancestría	Numérica
Proporción de ancestría africana	AAF	Ancestría	Numérica
Edad	n/a	Covariable	Númerica
Sexo	n/a	Covariable	Categórica

## 7. Resultados

En el presente apartado se muestran los resultados de este proyecto, en primera instancia se presentan los estadísticos descriptivos de la muestra del Proyecto CANDELA-México de acuerdo a la edad, sexo, proporción de ancestría global e indicador socioeconómico (IS), seguido de la caracterización de los individuos de acuerdo a la presencia de los fenotipos metabólicos de interés en este trabajo (obesidad abdominal, niveles de glucosa, niveles de triglicéridos, niveles de c-HDL e IMC), por otra parte, se presenta un análisis de correlación entre los fenotipos metabólicos con las proporciones de ancestría global y las covariables sexo, edad e IS. Finalmente se exponen los resultados del estudio de asociación genética entre la variante rs3827760 y los fenotipos metabólicos.

### 7.1. Estadísticos descriptivos

La muestra esta constituida por 1203 individuos de los cuales 730 (60.7%) son mujeres y 473 (39.3%) son hombres (Tabla 7). La gran mayoría de la muestra (80% respecto a la muestra total) se encuentra en el rango de edad de 18 a 29 años (tabla 8). La edad promedio en mujeres fue de 24.9 años y en hombres de 25.5 años.

**Tabla 7. Edad promedio de los participantes de acuerdo al sexo**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Edad promedio	DE*
Mujeres	730	60,7	24.9	8.03
Hombres	473	39,3	25.5	6.99
Total	1203	100,0	25.17	7.64

\*DE= Desviación estándar

**Tabla 8. Edad promedio de los participantes de acuerdo al grupo de edad**

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje	Edad promedio	DE*
18-29	963	80	22.38	3.31
30-39	212	17.6	33.58	2.8
40+	28	2.3	57.29	15.6

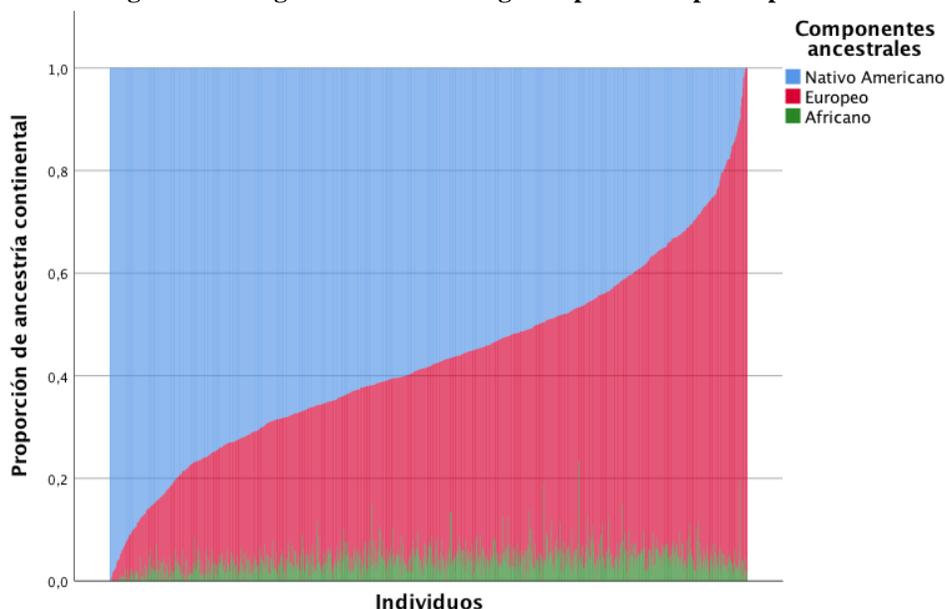
\*DE= Desviación estándar

Al evaluar los valores de ancestría africana (AAF), europea (AEU) y nativa americana (ANA) en la muestra, se encontró que el promedio para el componente ANA es del 57%, seguido del componente AEU con un 39% y por ultimo el componente AAF cuyo valor fue del 3.7% (Tabla 9). En la Figura 7 se pueden visualizar de manera gráfica las proporciones de ancestría entre los participantes.

**Tabla 9. Valores promedio para los tres componentes de ancestría global (africano, europeo y nativo americano)**

Nivel	Componente ancestral	Media	Desviación	N
Muestra total	africano	0.037949	0.025677	1203
	europeo	0.391996	0.1822621	
	nativo americano	0.570056	0.1889362	
Mujeres	africano	0.037546	0.0261125	730
	europeo	0.38851	0.1811015	
	nativo americano	0.573943	0.1875661	
Hombres	africano	0.038571	0.0250047	473
	europeo	0.397374	0.1841017	
	nativo americano	0.564055	0.1910753	

**Figura 7. Histograma de ancestría global para cada participante.**



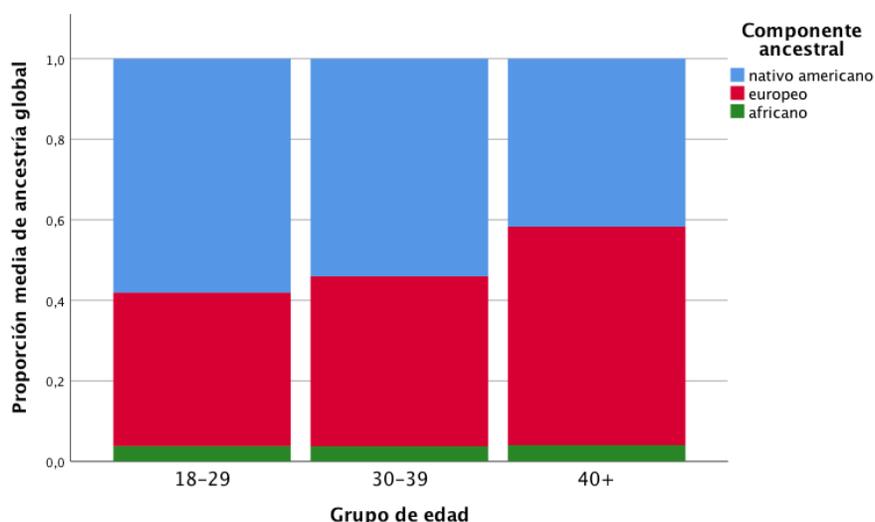
Los participantes están ordenados por su proporción de ancestría nativa americana de manera descendente, en donde cada línea vertical representa a un individuo.

De igual manera se compararon los valores de estos tres componentes entre hombres y mujeres obteniendo valores semejantes en ambos grupos. Posteriormente se obtuvo el promedio de los valores de ancestría para cada grupo de edad (Tabla 10) donde se observó que en el intervalo de edad de 18 a 39 años el componente ANA se encuentra mayormente representado que el resto de los componentes, mientras que a medida que la edad aumenta, mayor es el valor del componente AEU (Figura 8).

**Tabla 10. Valores promedio para los tres componentes de ancestría global para cada grupo de edad**

Grupo de edad	Componente Ancestral	Media	Desviación	N
18-29	africano	0.0379	0.02647	963
	europeo	0.3810	0.18061	
	nativo americano	0.5809	0.18820	
30-39	africano	0.0374	0.02193	212
	europeo	0.4218	0.17343	
	nativo americano	0.5406	0.1775	
40+	africano	0.0403	0.0248	28
	europeo	0.5425	0.2162	
	nativo a americano	0.4171	0.2134	

**Figura 8. Histograma de ancestría global promedio entre los participantes de acuerdo al grupo de edad.**



En el eje Y se presenta el promedio de las proporciones de ancestría africana, europea y nativa americana según grupo de edad.

## 7.2. Caracterización socioeconómica de la muestra (Indicador Socioeconómico)

El IS<sup>50</sup> promedio en la muestra resultó ser de 5.46, observándose una leve diferencia entre hombres y mujeres presentando promedios de 5.5 y 5.4 respectivamente. El grupo de edad de 40+ muestra la mayor capacidad socioeconómica con un promedio de 5.79 (Tabla 11). La tabla 28 (Anexo IV) muestra las frecuencias y porcentajes de individuos obtenidos para cada puntaje de IS (1-10) de acuerdo al grupo de edad.

**Tabla 11. IS promedio de acuerdo al sexo y grupo de edad.**

Sexo	IS promedio*
Muestra total	5.46±0.08
Mujeres	5.4±0.1
Hombres	5.56±0.13
Grupo de edad	IS promedio*
18-29	5.55±0.095
30-39	5.03±0.189
40+	5.79±0.46

\*Las medias se reportan ±el error estándar de la meda

## 7.3. Caracterización de la muestra de acuerdo a los fenotipos metabólicos

Como se expuso en el apartado de metodología, las variables CC, GL, TG y HDL fueron evaluadas de acuerdo a los criterios establecidos por el IDF (2005) para el diagnóstico del SM. A continuación, en la Tabla 12 se muestran las variables metabólicas antes mencionadas y su media a nivel de la muestra y según el sexo de los individuos. Cabe destacar que la tendencia para la mayoría de las variables metabólicas va en dirección a que los hombres presenten más características de síndrome metabólico. Por otro lado, al comparar las medias de las variables metabólicas entre el grupo de individuos con una ANA < 60% y ANA ≥ 60% se observaron diferencias significativas para la CC, c-HDL e IMC, así como para la variable socioeconómica IS (Tabla 13).

<sup>50</sup> Como se mencionó en la metodología, para el cálculo del indicador socioeconómico se valoraron una serie de elementos utilizados para evaluar el nivel de vida de cada individuo, posteriormente se realizó un análisis de componentes principales considerando el primer componente como indicador socioeconómico y finalmente el puntaje de cada individuo fue convertido a decil.

**Tabla 12. Valores promedio de las variables metabólicas entre los participantes.**

Variable metabólica (unidad)	Abreviación	Media*		
		Muestra total	Mujeres	Hombres
Circunferencia de cintura (cm)	CC	83.4469±0.32	81.03±0.39	87.1744±0.49
Glucosa en ayunas (mg/dl)	GL	91.85±0.273	90.55±0.363	93.86±0.39
Triglicéridos (mg/dl)	TG	125.32±2.83	108.59±2.4	151.14±5.98**
Lipoproteínas de alta densidad (mg/dl)	c-HDL	49.89±0.35	53.18±0.46	44.81±0.42**
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	IMC	24.31±0.11	23.73±0.13	25.2±0.18**

\*Los valores de las medias son reportados ± el error estándar de la media. \*\*Valores asociados a características del SM

**Tabla 13. Comparación de valores promedio de las variables metabólicas/socioeconómicas entre el grupo de ancestría nativa americana <60% y ≥60%.**

	ANA<60% (N=645)		ANA≥ 60% (N=558)		Prueba t p valor
	Media	DE*	Media	DE*	
Edad	26.19	8,908	23.98	5,638	N/A
Circunferencia de cintura	82.6879	11.01945	84.3242	11.16041	<b>0.011</b>
Niveles de Glucosa	91.74	10,436	91.99	8,254	0.639
Niveles de triglicéridos	122.77	97,455	128.27	98,959	0.333
Lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)	50.85	11,936	48.77	12,301	<b>0.003</b>
Índice de Masa Corporal	24.07896	3.829936	24.57959	4.009809	<b>0.028</b>
Indicador socioeconómico	5.93	2,870	4.93	2,845	<b>0</b>
Presencia de Síndrome Metabólico	7.3%		10.9%		N/A

Se muestra el p-valor para la prueba t sin asumir varianzas iguales ya que las variables no presentan una distribución normal, los valores significativos se presentan en negritas. \*Desviación estándar.

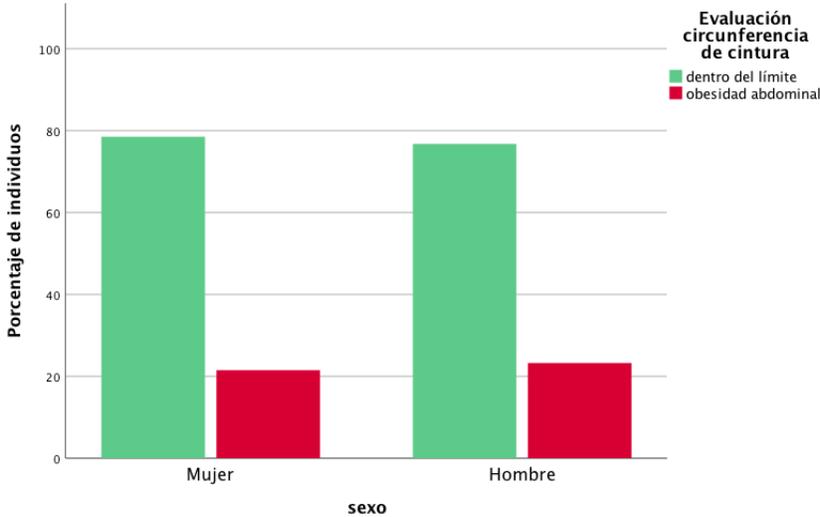
### 7.3.1. Obesidad abdominal

Al evaluar la CC en los individuos de la muestra se encontró que el 22.2% presentan obesidad abdominal (>94cm en hombres y > 88cm en mujeres) y al evaluar esta característica de

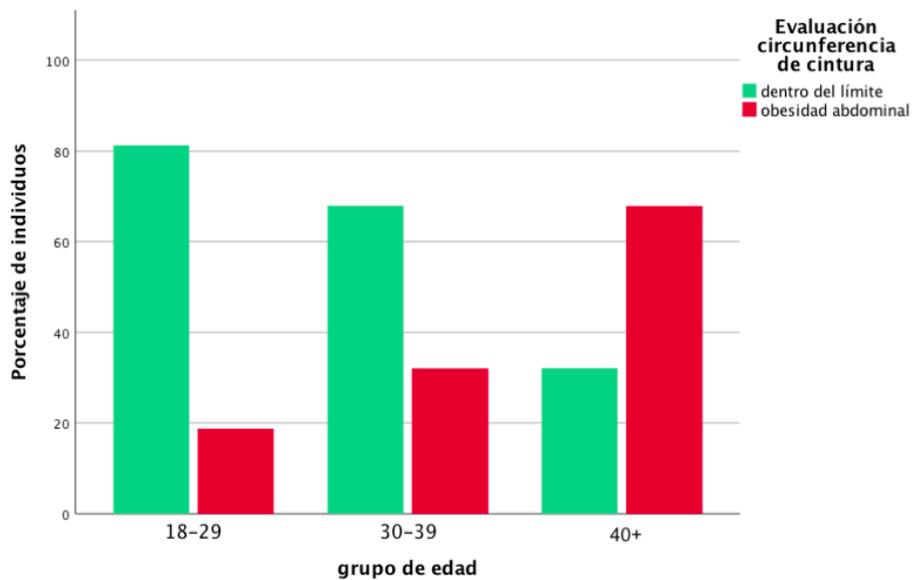
acuerdo al sexo, resultó que el 23.3% de los hombres presentan obesidad abdominal en comparación al 21.5% observado en las mujeres (Anexo IV, Tabla 25). En la figura 9 se observa el porcentaje de individuos que presentan obesidad abdominal según el sexo.

Al segmentar la muestra por grupos de edad es posible observar que existe una relación directa entre la obesidad abdominal y la edad (Figura 10), ya que el 67.85% de los individuos de más de 40 años presentan esa característica, seguido de los individuos de 30 a 39 años con un 32.1% y finalmente el grupo de 18 a 29 años con un 18.7% (Anexo IV, Tabla 25).

**Figura 9. Prevalencia de obesidad abdominal en el grupo de hombres y mujeres.**



**Figura 10. Prevalencia de obesidad abdominal para cada grupo de edad**

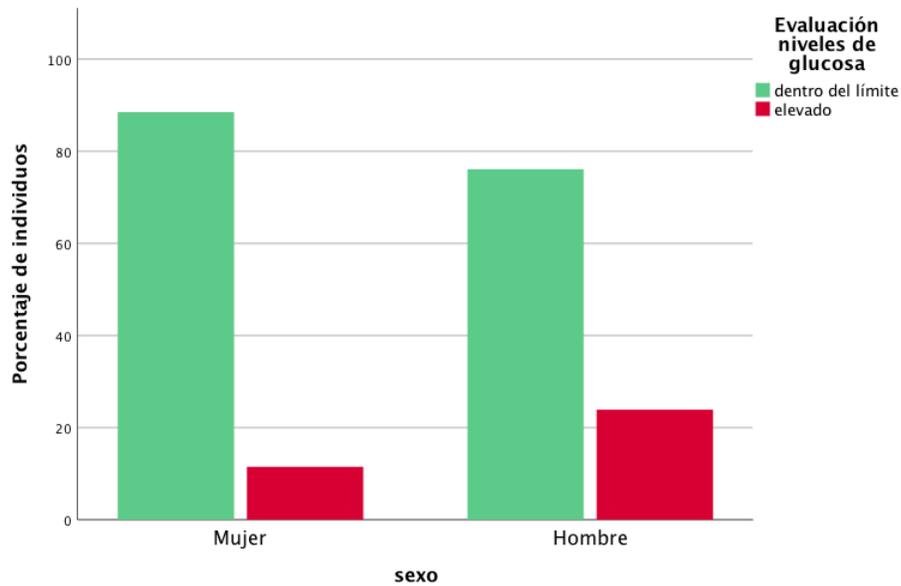


### 7.3.2. Niveles de glucosa

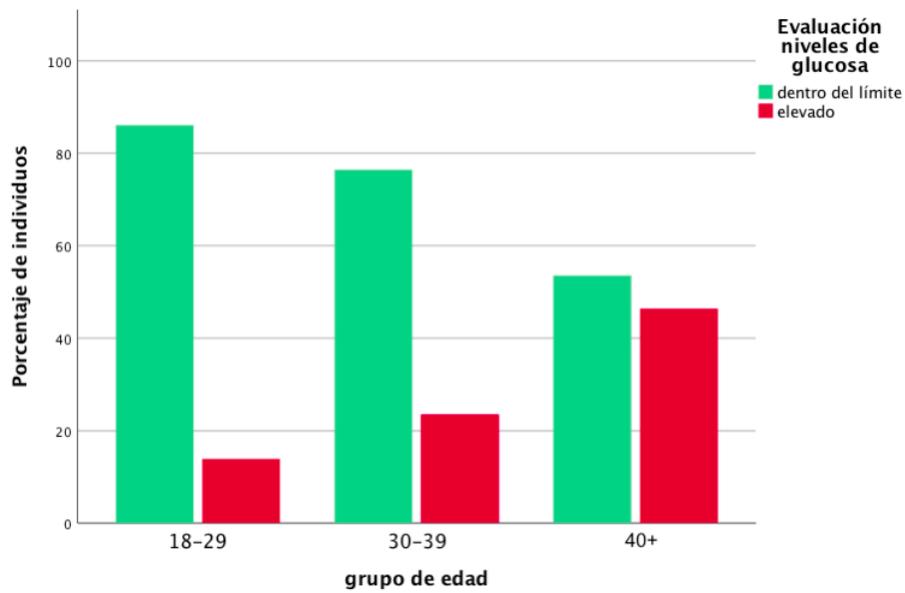
De acuerdo a la evaluación de los niveles de GL en la muestra, el 16.4% de los individuos presentaron niveles elevados ( $\geq 100$  mg/dL) (Anexo IV, Tabla 25), al hacer la comparación por sexos, el 23.9% de los hombres presentan niveles elevados de GL, mientras que el 11.5% de las mujeres también presentan esta característica (Figura 11).

Como se puede observar en la Figura 12, la presencia de niveles elevados de GL también presenta una tendencia a incrementar cuando la edad aumenta, siendo los individuos mayores de 40 años los que albergan el porcentaje mas alto (46%), continuando con el grupo de 30-39 años (23.6%) y finalmente el grupo de 18 a 29 años (13.9%) (Anexo IV, Tabla 25).

**Figura 11. Prevalencia de niveles elevados de glucosa en el grupo de hombres y mujeres**



**Figura 12. Prevalencia de niveles elevados de glucosa para cada grupo de edad**

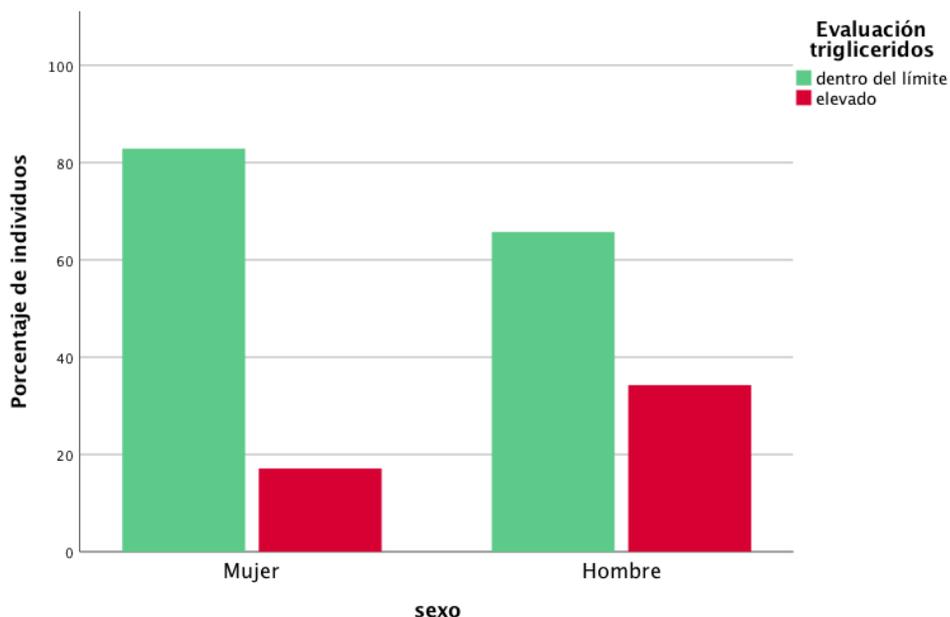


### 7.3.3. Niveles de triglicéridos

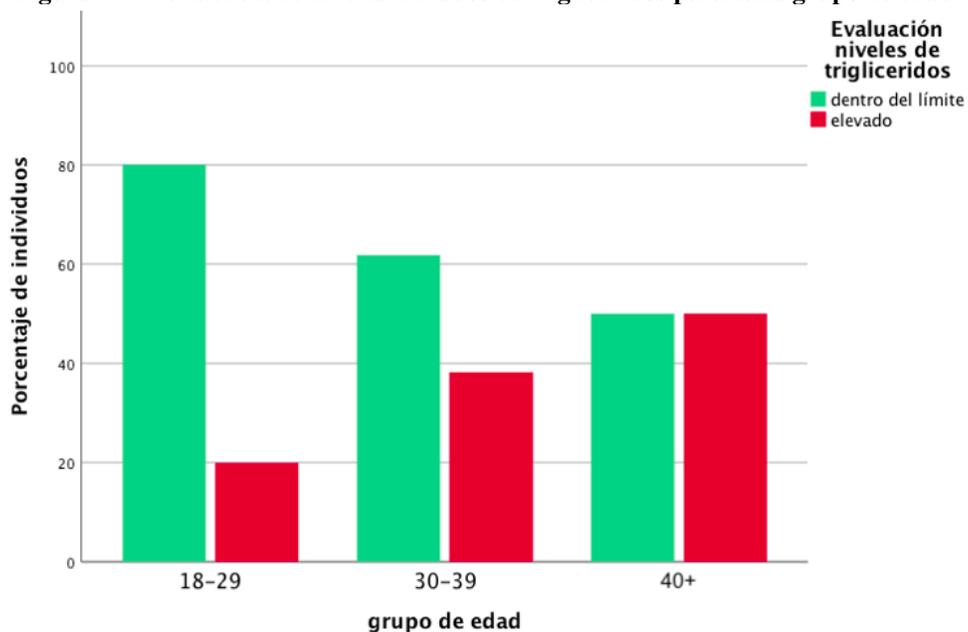
Al estimar la prevalencia de hipertrigliceridemia en la muestra, se detectó que el 23.9% de los individuos mantienen niveles elevados de TG ( $\geq 150$  mg/dl) (Anexo IV, Tabla 25). Esta condición es notablemente mayor entre los hombres pues se presenta en el 34.2% de estos, mientras que el 17.1% de las mujeres muestran esta condición (Figura 13).

La prevalencia de hipertrigliceridemia en los participantes mayores de 40 años es del 50%, seguido del grupo de 30 a 39 años con un 38.2% y por último el grupo de 18 a 29 años con el 19.9% (Figura 14) (Anexo IV, Tabla 25).

**Figura 13. Prevalencia de niveles elevados de triglicéridos en el grupo de hombres y mujeres.**



**Figura 14. Prevalencia de niveles elevados de triglicéridos para cada grupo de edad.**

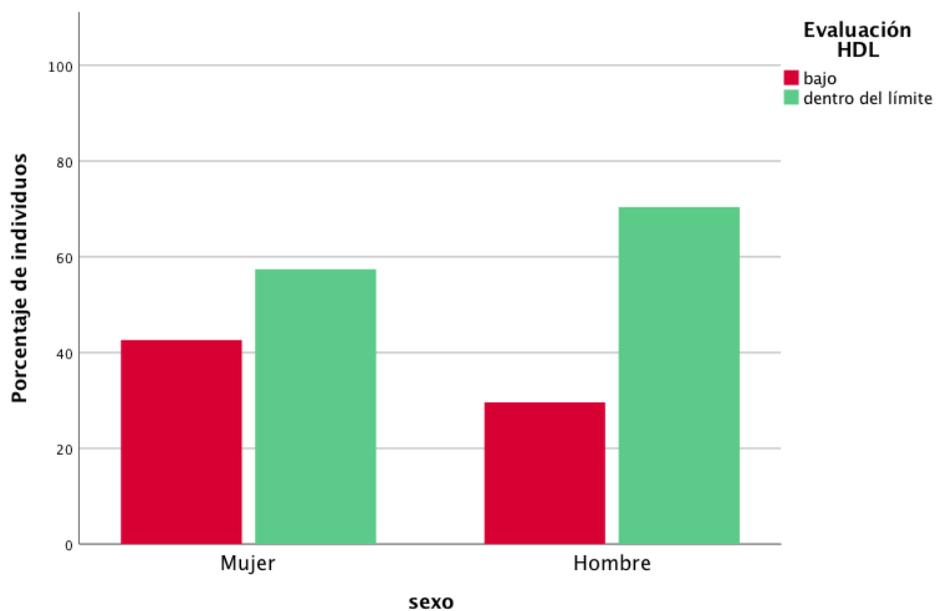


### 7.3.4. Niveles de lipoproteínas de alta densidad

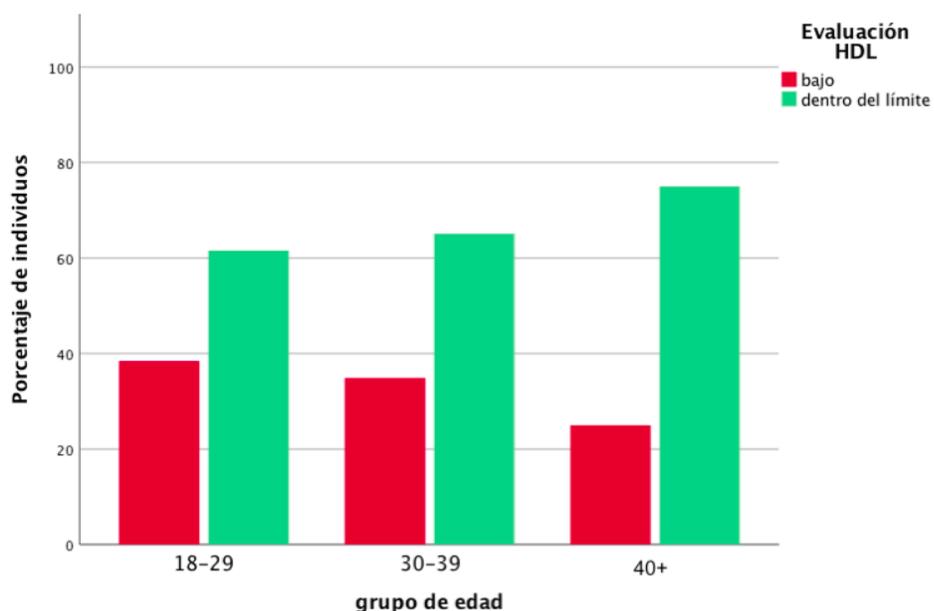
De acuerdo a la evaluación de niveles de c-HDL (colesterol “bueno”), se observó que el 37.5% de la población mantienen niveles bajos (< 40mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres) (Anexo IV, Tabla 25), mientras que la prevalencia de esta condición se ve mayormente representada en las mujeres con un 42.6% en comparación con los hombres (29.6%) (Figura 15).

Los niveles bajos de c-HDL presentan un comportamiento distinto al resto de los fenotipos metabólicas evaluadas anteriormente, pues su prevalencia aumenta a medida que la edad disminuye, siendo los individuos de 18 a 29 años los que muestran el porcentaje más alto (38.4%), enseguida el grupo de 30 a 39 años (34.9%) y en menor medida los mayores de 40 años (25%), lo anterior se muestra en la Figura 16.

**Figura 15. Prevalencia de niveles bajos de c-HDL en el grupo de hombres y mujeres.**



**Figura 16. Prevalencia de niveles bajos de c-HDL para cada grupo de edad**

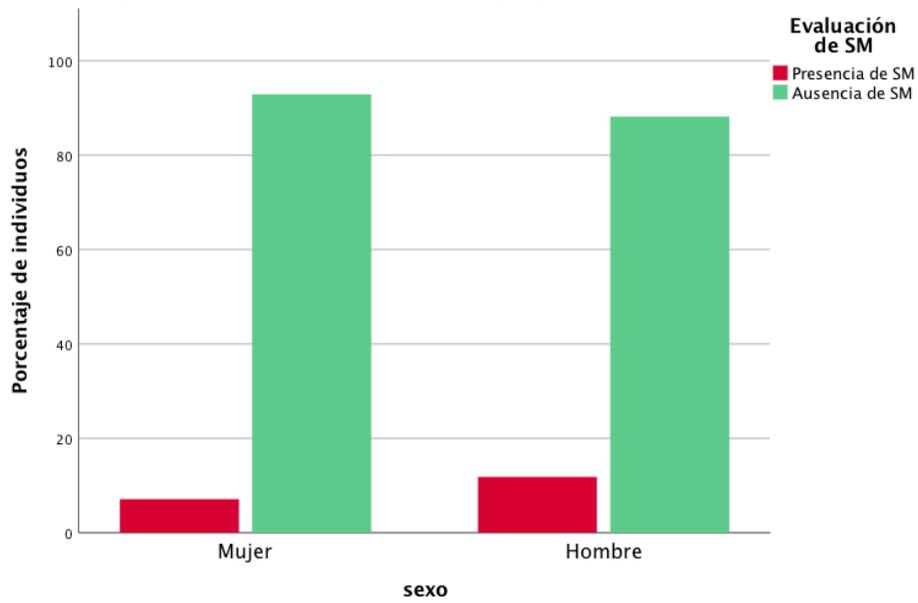


### **7.3.5. Presencia de Síndrome Metabólico**

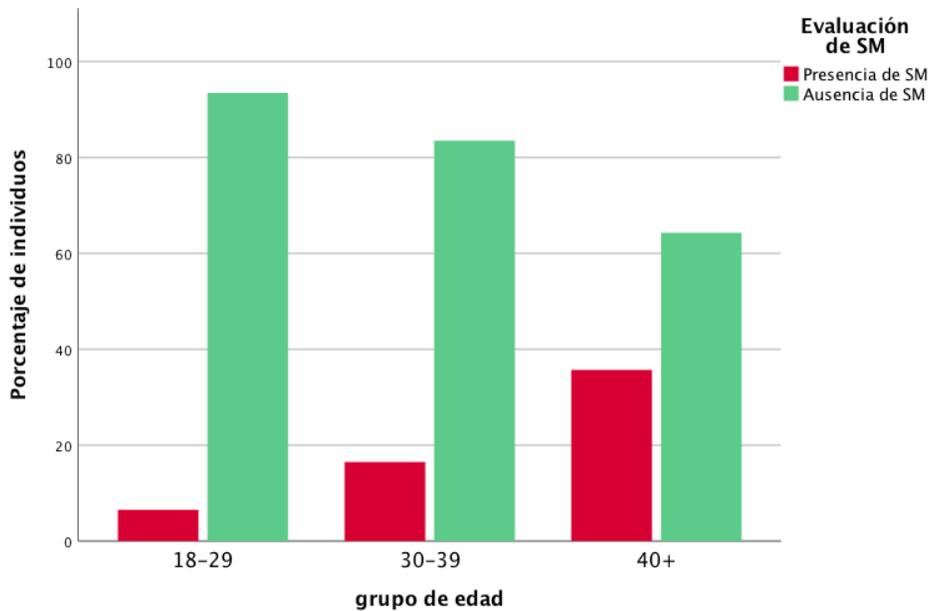
Finalmente, al evaluar la presencia de SM entre los participantes (obesidad abdominal + 2 o más de los 3 parámetros restantes) resultó que el 9% de la muestra presenta esta condición (Anexo IV, Tabla 25). La presencia de SM resultó ser mayor entre los hombres (11.8%) que entre las mujeres (7.1%) (Figura 17).

La presencia de SM también se ve influenciada por la edad ya que muestra una tendencia a incrementar a medida que la edad aumenta (Figura 18), siendo el grupo de 40+ los que presentan una mayor prevalencia de esta característica (35.71%) (Anexo IV, Tabla 25).

**Figura 17. Prevalencia de SM en el grupo de hombres y mujeres**



**Figura 18. Prevalencia de SM para cada grupo de edad**



#### **7.4. Evaluación del índice de masa corporal**

De acuerdo a la evaluación del IMC en los participantes, el 59.6% se encuentran en un peso “normal”, también se detectó que el 27.3% se encuentran en sobrepeso, mientras que el 10% presentan obesidad (Tabla 14). Por otro lado, es posible observar que la prevalencia de

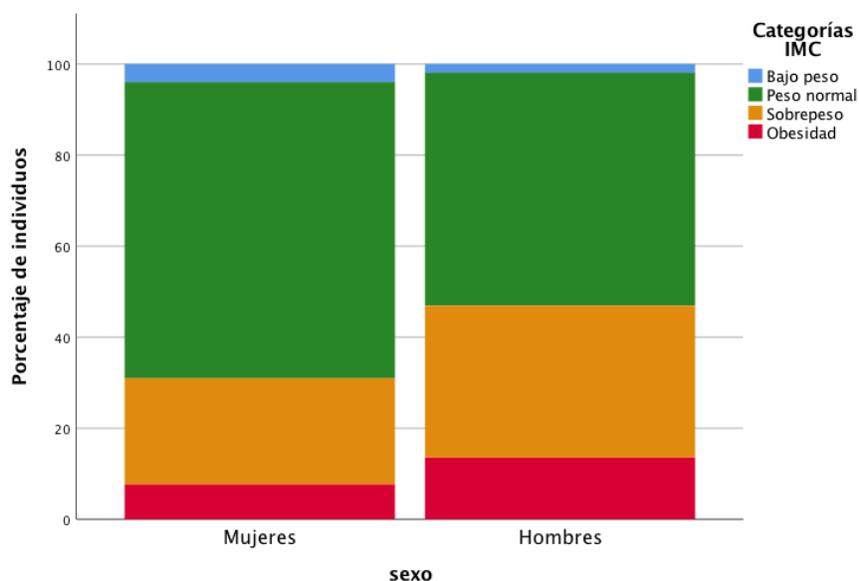
sobrepeso y obesidad es mayor entre los hombres que en las mujeres (Figura 19) (Anexo IV, Tabla 26). En la figura 20 se aprecia que la prevalencia de sobrepeso esta mayormente representada en el grupo de edad de 40+ (60%), mientras que el grupo de 30 a 39 años alberga ligeramente la mayor prevalencia de obesidad (18.9%) seguido por el grupo de 40+ (Anexo IV, Tabla 27).

**Tabla 14. Evaluación del IMC entre los participantes**

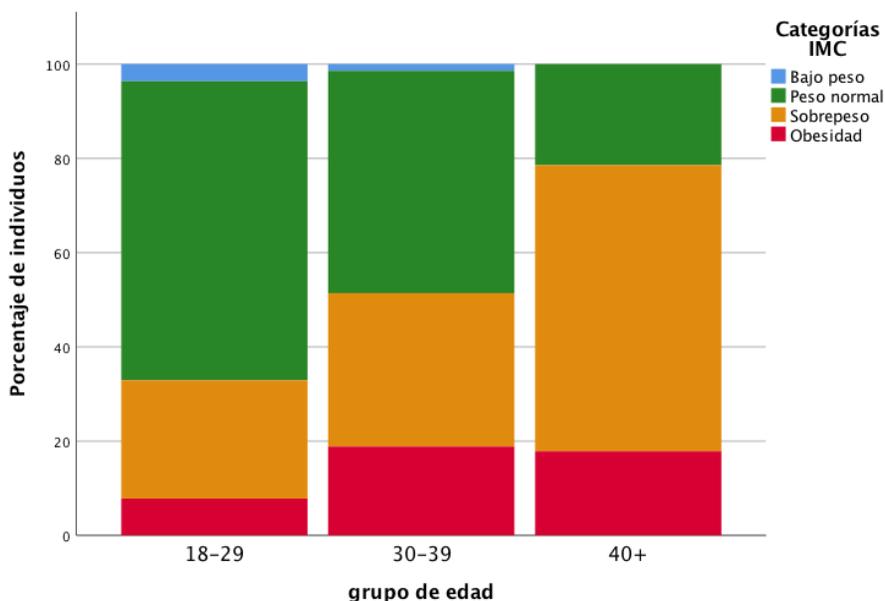
Categorías IMC	Frecuencia	Porcentaje
Bajo peso	38	3.2
Peso normal	717	59.6
Sobrepeso	328	27.3
Obesidad	120	10
Total	1203	100

La evaluación se llevo a cabo bajo los parámetros establecidos por la OMS

**Figura 19. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en el grupo de hombres y mujeres.**



**Figura 20. Prevalencia de obesidad y sobrepeso para cada grupo de edad.**



### **7.5. Análisis de correlación**

Las variables metabólicas, socioeconómicas y de ancestría global no presentan una distribución normal (Anexo IV, Tabla 29), por lo que se llevó a cabo un análisis de correlación de Spearman.

En la Tabla 15 se puede observar que las variables metabólicas CC, TG e IMC muestra una correlación ( $p < 0.01$ ) con la proporción de ANA, dicha correlación es directa, sin embargo, estas relaciones pueden ser consideradas muy bajas ( $r < 0.5$ ). Por otro lado, los niveles de c-HDL están correlacionados inversamente ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.104$ ) con la proporción de ANA, pero el grado de esta relación también es considerada puede considerarse bajo.

**Tabla 15. Correlaciones de Spearman entre las variables metabólicas/socioeconómicas y las tres proporciones de ancestría global.**

Variable metabólica/socioeconómica		Proporción de ancestría		
		africano	europeo	nativo americano
Circunferencia de cintura	r	.009	-.088**	.090**
	p-valor	.749	.002	.002
Niveles de Glucosa	r	-.013	-.056	.055
	p-valor	.662	.053	.055
Niveles de triglicéridos	r	-.033	-.073*	.078**
	p-valor	.249	.012	.007
Lipoproteínas de alta densidad	r	.039	.103**	-.104**
	p-valor	.173	.000	.0003
Índice de Masa Corporal	r	-.001	-.083**	.083**
	p-valor	.979	.004	.004
Indicador socioeconómico	r	.053	.216**	-.213**
	p-valor	.069	3.9e-14	8.6e-14
Edad	r	.077**	.158**	-.156**
	p-valor	.008	.000	5.015e-08

\* La correlación es significativa para el nivel de significancia 0.05 (bilateral). \*\* La correlación es significativa para el nivel de significancia 0.01 (bilateral)

En contraste, las variables metabólicas CC, TG e IMC se encuentran relacionadas ( $p < 0.01$  y  $p < 0.05$ ) de forma inversa con la proporción de AEU en bajo grado, mientras que los niveles de c-HDL están directamente correlacionados ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.103$ ) con este mismo componente ancestral.

Para el caso de la variable socioeconómica IS, esta se encuentra inversamente relacionada ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.21$ ) con la proporción de ANA, es decir, a medida que esta proporción aumenta, la capacidad socioeconómica señalada por el IS disminuye y viceversa. Caso contrario ocurre con la proporción de AEU, pues se encuentra directamente relacionada con el IS ( $p < 0.01$ ,

r=0.216), por lo que a mayor proporción de ancestría europea mayor capacidad socioeconómica.

Es importante resaltar que la variable edad se encuentra relacionada con las tres proporciones de ancestría contempladas en este trabajo, por un lado, mantiene una relación inversa ( $p < 0.01$ ,  $r = -0.156$ ) con la proporción ANA y por otro lado se observó una relación directa ( $p < 0.01$ ) tanto con la proporción AAF y AEU, estas correlaciones coinciden con lo observado en el análisis de ancestría global por grupos de edad (Figura 2).

Las variables sexo, edad e IS, serán contempladas como covariables en el análisis de asociación genética, por lo que también se realizó un análisis de correlación entre estas tres variables y los fenotipos metabólicos.

**Tabla 16. Correlaciones de Spearman entre los fenotipos metabólicos y las variables sexo, edad e IS**

Variable metabólica/socioeconómica		Covariables		
		Sexo	Edad	Indicador socioeconómico
Circunferencia de cintura	r	,289**	.227**	-,024
	p-valor	,000	0	,414
Niveles de Glucosa	r	,225**	.199**	-,020
	p-valor	,000	,000	,493
Niveles de triglicéridos	r	,230**	.223**	,002
	p-valor	,000	,000	,955
Lipoproteínas de alta densidad	r	-,351**	0.016	,053
	p-valor	,000	,585	,066
Índice de Masa Corporal	r	,190**	.214**	-,014
	p-valor	,000	,000	,640

\*\* La correlación es significativa para el nivel de significancia 0.01 (bilateral).

En la tabla 16 es posible observar que la variable sexo presenta correlación con cada variable metabólica (CC, GL, TG, c-HDL e IMC). Para el caso de la variable edad, esta muestra una relación directa con las variables CC, GL, TG e IMC. Contrario a lo observado en los

estadísticos descriptivos, los niveles bajos de c-HDL no parecen estar correlacionados con la edad. Por otro lado, el IS no mantiene relación con ninguno de los fenotipos metabólicos.

## 7.6. Cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW)

Como se puede observar en la Tabla 17, la variante rs3827760 no es consistente con el EHW ( $p=0.000022$ ), esta inconsistencia también fue observada por Coletta et al. (2021) en una cohorte latina, argumentando que posiblemente se deba al alto grado de selección natural a la que ha estado sujeta esta variante en los últimos 30 mil años, sin embargo, hay que tener en cuenta que una subestructura de la población derivada del mestizaje posiblemente sea la causa de esta inconsistencia (este aspecto será abordado más adelante en la discusión). El alelo derivado V370A (G) presenta una frecuencia del 57.5% en esta muestra de proyecto Candela-México, esta frecuencia resulta notablemente mayor en comparación al 48% reportado por Hünemeier et al. (2013) para población mestiza de la Ciudad de México y con el 47% observado por Coletta et al. (2021) en una cohorte latina. La alta frecuencia del alelo 370 que alberga esta muestra sugiere una sobrerrepresentación del componente ancestral nativo americano, esto debido a que nuestra muestra está mayormente constituida (80%) por individuos jóvenes (18-29 años) (Tabla 8) siendo este grupo el que alberga la mayor proporción de ANA promedio (58%) (Tabla 10).

Al segmentar la muestra de acuerdo a la proporción de ANA, el grupo con una proporción  $<60\%$  resultó estar en equilibrio ( $p>0.05$ ), mientras que los individuos con una proporción  $\geq 60\%$  no se encontraron en equilibrio ( $p<0.05$ ), mostrando una frecuencia del alelo 370A notablemente mayor (74%) que en la muestra total.

**Tabla 17. Frecuencias alélicas y cálculo del EHW para la variante rs3827760.**

	Alelos	Genotipos observados			Frec%.	Frec%.	EHW p-val
		GG	AG	AA	G	A	
Muestra total	G/A	434	516	253	57.5	42.5	2.2E-05
ANA<60%	A/G	115	324	206	42	57	0.573
ANA≥60%	G/A	319	192	47	74	25	0.0259

Se presentan los genotipos observados tanto en la muestra como en los grupos de ANA <60% y ≥60%, las frecuencias alélicas (%) y el p-valor (IC:95%) para la prueba exacta del EHW.

### **7.7. Análisis de asociación entre la variante *EDARV370A* y los fenotipos metabólicos**

Como primer acercamiento al análisis de asociación, la Tabla 18 muestra la comparación de medias de las variables metabólicas y de la proporción de ANA entre los participantes de acuerdo a su genotipo. A simple vista se aprecia que todas las variables metabólicas presentan valores promedio más elevados (para el caso del c-HDL con tendencia a disminuir disminuir) en los participantes homocigotos V370A.

De acuerdo al análisis de varianza es posible observar que los individuos homocigotos para el alelo derivado V370A (G/G) presentan una circunferencia de cintura mayor que los individuos homocigotos para el alelo alternativo (A/A) y niveles de glucosa mayores en comparación con los individuos que solo portan una copia del alelo V370A (A/G), también se aprecia que los individuos que portan al menos una copia de este alelo (G/G, A/G) presentan niveles significativamente menores de c-HDL con respecto a los individuos homocigotos alternativos (A/A). Las diferencias significativas observadas entre los tres genotipos para la proporción de ANA eran de esperarse pues recordemos que la variante de interés es considerada un marcador de ancestría Amerindia, este valor es significativamente mayor a razón del número de copias del alelo V370A presentes en un individuo, cabe aclarar que la proporción de ANA no es un criterio para el diagnóstico de SM.

**Tabla 18. Comparación de los valores promedio de las variables metabólicas y de ANA observado entre los genotipos de la variante rs3827760.**

Variable	G/G	A/G	A/A	Dirección de cambio	p-val	Comparaciones significativas
N	434	516	253			
Edad	24.46±0.3	25.08±0.3	26.57±0.6			
Circunferencia de cintura (cm)	84.41±0.5	83.206±0.5	82.283±0.7	↑	<b>0.026</b>	A/A-G/G
Glucosa en ayunas (mg/dl)	92.72±0.4	90.95±0.4	92.21±0.7	↑	<b>0.007</b>	A/G-G/G
Triglicéridos (mg/dl)	127.38±4.1	124.28±4.2	123.91±7.5	↑	0.309	
c-HDL (mg/dl)	48.77±0.5	49.54±0.5	52.51±0.8	↓	<b>0.0</b>	A/A-A/G, A/A-G/G
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.6±0.1	24.19±0.1	24.04±0.2	↑	0.109	
Componente ANA*	0.687±0.007	0.548±0.006	0.4138±0.01	↑	<b>0.0</b>	A/A-A/G, A/A-G/G, A/G-G/G

Se presenta la media ± error estándar con dirección de cambio correspondiente al genotipo G/G, el p-valor para el análisis de la varianza (ANOVA) con un nivel de significancia de 0.05 y las comparaciones con diferencias significativas resultado de la prueba de Tukey. \* Se aplicó el estadístico de Welch debido a que la variable no contaba con homogeneidad de varianzas. Los valores significativos se encuentran en negritas.

Para los modelos genéticos (dominante, recesivo y aditivo) puestos a prueba en este análisis de asociación se parte del supuesto que el alelo derivado V370A (G) modifica el riesgo<sup>51</sup> de presentar varias características asociadas al SM (mayores niveles de triglicéridos, mayores niveles de glucosa, mayores porcentajes de diabetes y prediabetes, etc.) (Coletta et al., 2021), con lo anterior, el **modelo dominante** considera que una sola copia del alelo V370A es suficiente para modificar el riesgo y el ser portador de dos copias lo modifica de igual magnitud, es decir, que los portadores del genotipo A/G y G/G tienen el mismo riesgo de presentar el fenotipo de interés. Por lo tanto, la combinación de genotipos A/G+G/G se compara con el genotipo A/A. Por otro lado, el **modelo recesivo** refiere a que hacen falta dos copias del alelo V370A para modificar el riesgo, de tal forma que el genotipo G/G se compara con los genotipos A/G+A/A. Para el caso del **modelo aditivo**, se basa en la suposición de un efecto de dosis génica lineal en una escala logarítmica, de modo que los heterocigotos son

<sup>51</sup> El termino riesgo supone que la presencia de una característica o factor aumenta la probabilidad de eventos (favorables o desfavorables), por lo que el riesgo es la probabilidad que un evento ocurra (Aedo M et al., 2010).

fenotípicamente intermedios entre los homocigotos comunes (A/A) y derivados (G/G), creando una variable numérica de acuerdo al número de alelos G portados (A/A=0, A/G=1, G/G=2) (Klein et al., 2010).

La Tabla 19, muestra los resultados del análisis de asociación entre la variante rs3827760 y la presencia de obesidad abdominal, ajustando por las covariables sexo y edad, donde es posible observar una asociación significativa. El modelo genético con el mejor ajuste fue el modelo aditivo (OR=1.27, IC:95%, p=0.014). Al parecer las probabilidades de presentar este rasgo aumentan a medida que aumenta el número de alelos V370A. Al realizar el análisis estratificado de acuerdo a la proporción de ANA no se observaron asociaciones significativas entre los grupos (Anexo IV, Tablas 32 y 33) incluso después de agregar el IS en el modelo (Anexo IV, Tabla 37).

**Tabla 19. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y obesidad abdominal.**

Modelo	Dentro del límite	%	Obesidad abdominal	%	OR (IC:95%)	p-val	AIC
<b>Dominante</b>							
A/A	204	21.8	49	18.4	1		
A/G-G/G	732	78.2	218	81.6	1.43(0.99-2.05)	<b>0.04957</b>	1231
<b>Recesivo</b>							
A/A-A/G	609	65.1	160	59.9	1		
G/G	327	34.9	107	40.1	1.36 (1.02-1.81)	<b>0.037</b>	1230
<b>Aditivo</b>							
(0,1,2)	936	77.8	267	22.2	1.27(1.05-1.54)	<b>0.01485</b>	1229

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

Se encontró asociación significativa con la presencia de niveles elevados de glucosa bajo los modelos recesivo y aditivo, con un mejor ajuste con el primero de estos, (OR=1.56, IC:95%, p=0.0071) (Tabla 20). Es posible observar que el riesgo de presentar niveles elevados de glucosa es 56% mayor en individuos homocigotos para el alelo V370A (G/G) en comparación con el genotipo de referencia. No hubo asociación significativa en el análisis estratificado de acuerdo a la proporción ANA (Anexo IV, Tablas 32 y 33) incluso después de incorporar el IS al modelo (Anexo IV, Tabla 37). La asociación significativa para GL parece estar impulsada por los hombres en este análisis, pues este grupo alberga una

asociación significativa con un mejor ajuste para el modelo recesivo (OR=1.86, IC:95%, p=0.006685) (Anexo IV, Tablas 35) mientras que las mujeres no resultaron con asociaciones significativas.

**Tabla 20. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y niveles elevados de glucosa.**

Modelo	Dentro del límite	%	Niveles elevados de GL	%	OR (IC:95%)	p-val	AIC
<b>Dominante</b>							
A/A	211	21	42	21.3	1		
A/G-G/G	795	79	155	78.7	1.09(0.74-1.61)	0.653649	1012
<b>Recesivo</b>							
A/A-A/G	656	65.2	113	57.4	1		
G/G	350	34.8	84	42.6	1.56 (1.13-2.16)	<b>0.007174</b>	1004
<b>Aditivo</b>							
(0,1,2)	1006	83.6	197	16.4	1.25 (1-1.55)	<b>0.044734</b>	1008

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

Los niveles elevados de triglicéridos también muestran una asociación significativa con la variante en estudio bajo los tres modelos contemplados, con un mejor ajuste para el modelo aditivo (OR=1.37, IC:95%, p=0.0012) (Tabla 21), es posible notar que los individuos que portan una copia del alelo V370A tienen un 37% mayor riesgo de presentar niveles elevado de triglicéridos. Al realizar el análisis estratificado de acuerdo a la proporción de ANA, se encontró que el riesgo se presenta solamente en los individuos con una proporción de ANA<60% con un efecto aditivo (OR= 1.35, IC:95%, p<sub>add</sub>=0.031) (Anexo IV, Tabla 32).

**Tabla 21. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 con niveles elevados de triglicéridos.**

Modelo	Dentro del límite	%	Niveles elevados de TG	%	OR (IC:95%)	p-val	AIC
<b>Dominante</b>							
A/A	206	22.5	47	16.4	1		
A/G-G/G	710	77.5	240	83.6	1.7(1.18-2.46)	<b>0.003256</b>	1236
<b>Recesivo</b>							
A/A-A/G	599	65.4	170	59.2	1		
G/G	317	34.6	117	40.8	1.44 (1.08-1.91)	<b>0.012479</b>	1239
<b>Aditivo</b>							
(0,1,2)	916	76.1	287	23.9	1.37 (1.13-1.65)	<b>0.001226</b>	1234

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

La presencia de niveles bajos de colesterol c-HDL en los participantes muestra una asociación importante con la variante rs3827760, ajustándose mejor a un modelo aditivo (OR=1.40, IC:95%, p=4.97E-05) (Tabla 22). De acuerdo con estos resultados, las probabilidades de presentar esta característica aumentan a medida que aumenta el número de alelos V370A. Para este análisis, la asociación significativa con niveles bajos de c-HDL parece estar impulsada por los individuos cuya proporción de ANA es mayor o igual al 60%, ya que fue en este grupo donde se observó una asociación significativa con un mejor ajuste para el modelo aditivo (OR=1.37, IC:95%, p=0.022) (Anexo V, Tabla 33). Al incorporar el IS al modelo de regresión, la asociación permaneció significativa, sin embargo, la significancia disminuyó (OR=0.75, IC:95%, p=0.034) (Anexo V, Tabla 37). Los niveles bajos de c-HDL en las mujeres tuvieron una asociación significativa con la variante rs3827760 para los tres modelos con un mejor ajuste para el modelo aditivo (OR= 1.54, IC:95%, p=3.07E-05) (Anexo IV, Tabla 34), mientras que los hombres no presentaron asociación alguna (Anexo IV, Tabla 35).

**Tabla 22. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y niveles bajos de c-HDL.**

Modelo	Dentro del límite	%	Niveles bajos de c-HDL	%	OR (IC:95%)	p-val	AIC
<b>Dominante</b>							
A/A	181	24.1	72	16	1		
A/G-G/G	571	75.9	379	84	1.63 (1.2-2.21)	<b>1.52E-03</b>	1561
<b>Recesivo</b>							
A/A-A/G	511	68	258	57.2	1		
G/G	241	32	193	42.8	1.56 (1.22-1.99)	<b>3.83E-04</b>	1559
<b>Aditivo</b>							
(0,1,2)	752	62.5	451	37.5	1.40 (1.19-1.65)	<b>4.97E-05</b>	1555

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

Finalmente, la presencia de sobrepeso u obesidad en los individuos de la muestra alberga una asociación significativa con la variante en estudio bajo un efecto tanto dominante y aditivo,

con un mejor ajuste para este último modelo (OR=1.24, IC:95%, p=0.0095) (Tabla 23). No se observaron asociaciones significativas entre grupos de acuerdo a la proporción de ANA (Anexo IV, Tabla 32 y 33) incluso después de agregar el IS al modelo (Anexo IV, Tabla 35). Finalmente, la presencia de sobrepeso u obesidad mostró asociación significativa únicamente en el grupo de mujeres bajo un modelo aditivo (OR= 1.26, IC:95%, p=0.03722) (Anexo IV, Tabla 34).

**Tabla 23. Análisis de asociación entre la variante rs3827760 y la presencia de sobrepeso u obesidad**

Modelo	Dentro del límite	%	Presencia de sobrepeso u obesidad	%	OR (IC:95%)	p-val	AIC
<b>Dominante</b>							
A/A	171	22.6	82	18.3	1		
A/G-G/G	584	77.4	366	81.7	1.48 (1.09-2.01)	<b>0.011735</b>	1514
<b>Recesivo</b>							
A/A-A/G	493	65.3	276	61.6	1		
G/G	262	34.7	172	38.4	1.27 (0.99-1.63)	0.062412	1517
<b>Aditivo</b>							
(0,1,2)	755	62.8	448	37.2	1.24 (1.05-1.47)	<b>0.009522</b>	1513

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

A manera de resumen en el anexo IV (Tabla 30) se presentan los resultados del análisis de asociación entre los cinco fenotipos metabólicos (obesidad abdominal, niveles de GL, niveles de TG, niveles de c-HDL y sobrepeso u obesidad) y la variante del gen *EDAR* (rs3827760) ajustando por sexo y edad, así como el análisis de asociación estratificado de acuerdo a la proporción de ANA y sexo (Anexo IV, Tabla 32-35).

## 8. Discusión

La muestra de proyecto CANDELA-México presentó una mayor proporción de mujeres (60.7%) que de hombres, la edad promedio en la muestra fue de 25 años, cabe destacar que se observaron grandes diferencias en el tamaño de muestra para cada grupo de edad, pues el

80% de los individuos se concentró en el grupo de 18-29 años, este mismo grupo también presentó la mayor proporción promedio de ancestría nativa americana (58%) y un indicador socioeconómico promedio de 5.5. Es importante tener en cuenta estos aspectos ya que revelan un posible sesgo de muestreo, debido a que los participantes fueron seleccionados con respecto a un nivel educativo, por lo que las correlaciones obtenidas en este trabajo podrían verse atenuadas en comparación a las obtenidas de una muestra mayormente representativa (Kirkegaard et al., 2017).

La proporción promedio de ancestría nativa americana, europea y africana en la muestra fue del 57%, 39% y 3.7% respectivamente, esta estimación no muestra gran diferencia con la observada por Ruíz-Linares et al. (2014) para la misma muestra (56%, 37% y 5%) donde únicamente se evaluaron 30 SNPs informativos de ancestría en comparación con los 93 mil SNPs autosómicos evaluados en este trabajo.

La prevalencia de SM en la muestra fue del 9% resultando notablemente menor a la reportada para población mexicana adulta en el 2018 (53.31%) (Rojas-Martínez et al., 2021), sin embargo, es similar a la observada entre jóvenes estudiantes mexicanos (7% y 13.4%) evaluados bajo los criterios de Alberti et al. (2009) (Betancourt Núñez et al., 2018; Murguía-Romero et al., 2015), esto es razonable si se considera que la gran mayoría de los participantes pertenecían a la comunidad estudiantil y el 80% de ellos se encontraban en el rango de edad de 18-29 años. Es relevante destacar que, a pesar de que en este estudio se incluyó la circunferencia de cintura como un componente obligatorio y se excluyó la presión arterial para el diagnóstico del síndrome metabólico, no se observaron diferencias significativas en comparación con los resultados obtenidos al aplicar los criterios de Alberti et al. (2009) en la población de jóvenes estudiantes (Betancourt Núñez et al., 2018; Murguía-Romero et al., 2015).

La prevalencia de SM fue mayor en hombres que en mujeres (11.8% vs 7.1%), esto es contrario a lo observado por Rojas-Martínez et al. (2021) para población mexicana adulta (> 20 años) donde las mujeres presentaron mayores tasas de prevalencia de esta condición, este mismo comportamiento se ha observado en otras poblaciones del mundo (Beigh & Jain,

2012). Esto indica un cambio significativo en la tendencia de SM entre hombres y mujeres a medida que envejecen. Existe evidencia de que el aumento de la prevalencia de SM relacionado con la edad está significativamente influenciado por el sexo y el género, como resultado de cambios fisiológicos hormonales durante y después de la menopausia así como cambios en el estatus socioeconómico o adopción de estilos de vida poco saludables (Pucci et al., 2017).

En promedio, los hombres presentaron más características del SM (niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de c-HDL y sobrepeso) mientras que en promedio las mujeres se mantuvieron dentro del límite para cada variable metabólica (tabla 10). Dentro de las características consideradas en la definición de SM en este estudio, los niveles bajos de c-HDL fueron consistentemente el rasgo más prevalente en la muestra (37.5%). Además, se observó que esta característica era la más prevalente entre las mujeres (42.6%), mientras que, en los hombres, los niveles elevados de triglicéridos (34.2%) predominaron. La alta prevalencia de niveles bajos de c-HDL como característica principal, especialmente entre jóvenes estudiantes y en el grupo de mujeres, ya ha sido documentada previamente en la población mexicana. Varios estudios anteriores han reconocido esta característica como la forma más común de dislipidemia en adolescentes y un componente relevante para estimar la prevalencia del SM en jóvenes mexicanos (Gutiérrez-Solis et al., 2018; Murguía-Romero et al., 2015; Posadas-Sánchez et al., 2007). Se ha notado que las alteraciones en los lípidos son el producto de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Por ejemplo, una dieta alta en carbohidratos se ha asociado con una marcada disminución en los niveles de c-HDL (Merchant et al., 2007). Lamentablemente, en este trabajo, no se incluyeron variables relacionadas con la dieta de los participantes, lo que imposibilitó evaluar el impacto de este factor en los resultados de los niveles de c-HDL.

En este estudio, no se encontró ninguna correlación entre el indicador socioeconómico (IS) y los fenotipos metabólicos estudiados en la muestra de proyecto CANDELA-México. En contraste, Ruderman et al. (2019) al utilizar este mismo indicador socioeconómico en la muestra completa de proyecto CANDELA, observaron que el sobrepeso en hombres se relaciona con un mayor estatus económico. Esto sugiere que el IS analizado no logra capturar

la variación ambiental que podría contribuir al desarrollo de estas anomalías entre los participantes de proyecto CANDELA-México.

Por otro lado, el indicador socioeconómico presentó una muy significativa correlación negativa con la ancestría nativa americana ( $r=-0.213$ ,  $p=8.6e-14$ , IC:99%) y esta positivamente correlacionada con la ancestría europea ( $r= 0.216$ ,  $p=3.9e-14$ , IC:99% ), este comportamiento también fue reportado por Kirkegaard et al. (2017) en donde la ancestría europea se asoció con resultados socioeconómicos mas favorables en comparación con la ancestría amerindia y africana. Estas asociaciones coinciden con otras características informativas étnico-raciales en población mexicana (autoadscripción a un grupo indígena, el uso de una lengua indígena y el tono de piel) que han mostrado tener asociación inversa con los destinos económicos de las personas (Solís & Güémez, 2021). En México, las desigualdades sociales han persistido a lo largo de la historia, estrechamente vinculadas con las circunstancias étnico-raciales. Estas disparidades son el resultado de la acumulación de desventajas socioeconómicas originadas por el racismo y la discriminación que han afectado a las poblaciones indígenas y afrodescendientes desde el periodo de colonización en este territorio (Solís & Güémez, 2021).

Sumado a esto, se encontró una correlación negativa entre la edad y la ancestría nativa americana ( $r=-0.156$ ,  $p=5.015e-08$ , IC:99%), esta relación parece estar influenciada por la diferencia sociodemográfica que existe entre la población universitaria joven y la de mayor edad, Everardo (2016) informó que la gran mayoría de los participantes en la muestra del proyecto CANDELA-México, así como sus padres y abuelos, tienen como lugar de origen el centro y sur de México, siendo esta zona la que presenta una mayor contribución de ancestría nativa americana en el país (Ruiz-Linares et al., 2014), mientras que los individuos de mayor edad exhiben una mayor ancestría europea que a su vez se asocia a un nivel socioeconómico más favorable.

Como primera aproximación previa al estudio de asociación genética se realizó un análisis de correlación entre los tres componentes de ancestría y los fenotipos metabólicos, donde se encontraron correlaciones significativas entre el componente ancestral nativo americano con

la circunferencia de cintura, niveles de triglicéridos, c-HDL e IMC. La correlación de mayor significancia fue con los niveles de c-HDL ( $r=-.104$ ,  $p=.0003$ , IC: 99%), esta tuvo un efecto inverso. Además, los individuos con una ancestría nativa americana  $\geq 60\%$  presentaron valores significativamente menores de niveles de c-HDL y mayores de circunferencia de cintura e IMC.

Algunos estudios han señalado a los niveles bajos de c-HDL como el componente de SM más prevalente en poblaciones de ancestría nativa americana, indicando la posibilidad de que ciertos alelos asociados con la susceptibilidad a esta anomalía sean específicos de esta ancestría (Acuña-Alonzo et al., 2010; Aguilar-Salinas et al., 2009). Sin embargo, recientemente Sohail et al. (2023) hallaron que las ancestrías indígenas no están asociadas con los niveles de c-HDL después de tener en cuenta otros factores socioculturales y biogeográficos.

Por otro lado, contrario a lo observado aquí, algunas evidencias indican que los individuos con una mayor ancestría nativa americana tienen un menor riesgo de desarrollar obesidad, además de mostrar una correlación inversa con el IMC, argumentando que los patrones en la dieta de estas poblaciones generan un mayor impacto en la presencia de obesidad y sobrepeso (Hu et al., 2015; Serna-Gutiérrez et al., 2022; Stoddard et al., 2011).

Si consideramos que la muestra de proyecto CANDELA-México proviene de población mestiza, se esperaría que la frecuencia del alelo *EDARV370A* sea similar a la reportada para otras muestras de población mestiza en México, sin embargo, la frecuencia alélica de *EDARV370A* en el presente estudio fue del 57.5%, esta es considerablemente mayor a la observada en población latina de los Estados Unidos (47%) y población mestiza de la Ciudad de México (48%). (Coletta et al., 2021; Hünemeier et al., 2013). Este resultado refuerza el hecho de que en la muestra de proyecto CANDELA-México se encuentra una mayor representación del componente ancestral nativo americano.

*EDARV370A* no se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg, esta misma inconsistencia se presentó en el trabajo de Coletta et al. (2021) argumentando que esto pudo estar mediado por

el mestizaje ocurrido en la población o por algún mecanismo evolutivo que actuó en este locus mientras las poblaciones ancestrales habitaron en Beringia, específicamente la selección natural y la deriva génica. En este trabajo consideramos que esta inconsistencia pudo derivarse debido a la subestructura de la población, recordemos que las poblaciones mestizas muchas veces presentan subpoblaciones con diferentes frecuencias alélicas y genotípicas debido a la mezcla de distintas poblaciones ancestrales, resultando en una falta de equilibrio global en la población. Respaldo lo anterior, al realizar el cálculo para la prueba del EHW en los subconjuntos de ancestría nativa americana  $<60\%$  y  $\geq 60\%$ <sup>52</sup>, se observaron desviaciones significativas del EHW únicamente dentro del grupo de individuos con una ancestría nativa americana  $\geq 60\%$ , esta inconsistencia podría estar afectando el equilibrio de la muestra total.

Se observó asociación significativa entre la variante *EDARV370A* con cada uno de las características metabólicas consideradas en este estudio. En el caso de la obesidad abdominal, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de c-HDL y sobrepeso u obesidad, la asociación fue significativa con un mejor ajuste al modelo aditivo ( $p < 0.05$ , IC:95%), mientras que para los niveles de glucosa la asociación mostró un mejor ajuste para el modelo recesivo ( $p < 0.05$ , IC:95%). La asociación de mayor significancia estadística fue con los niveles bajos de c-HDL ( $p = 4.97E-05$ , IC:95%, OR= 1.40) bajo un modelo aditivo. Sin embargo, es importante mencionar que estas asociaciones podrían estar influenciadas por la subestructura de la población derivada del gradiente de ancestrías entre los participantes, lo que podría conducir a la aparición de falsos positivos.

Cuando se realizó el estudio de asociación genética estratificado de acuerdo a la ancestría nativa americana, se detectó una asociación significativa únicamente con los niveles bajos de c-HDL en el subconjunto de ancestría nativa americana  $\geq 60\%$  ( $p_{\text{add}} = 0.022$ , IC:95%, OR=1.37). Al incorporar el indicador socioeconómico al modelo, la asociación se mantuvo significativa, sin embargo, la OR fue menor a 1 ( $p_{\text{add}} = 0.034$ , IC:95%, OR=0.75). Esto podría sugerir que la presencia de la variante *EDARV370A* está asociada con un menor riesgo de

---

<sup>52</sup> Puntos de corte establecidos con el fin de obtener tamaños de muestra proporcionales para cada grupo.

tener niveles bajos de c-HDL entre los individuos de mayor ancestría nativa americana, especialmente en ciertos niveles socioeconómicos. A diferencia de lo observado aquí, Coletta et al. (2021) no identificaron ninguna asociación entre *EDARV370A* y los niveles bajos de c-HDL.

Al examinar los resultados recientemente publicados en el Biobanco Mexicano, se identificaron loci significativos en todo el genoma vinculados a los niveles de lípidos en sangre, incluyendo triglicéridos y c-HDL. Contrariamente a las expectativas, la región circundante a *EDAR* o la variante *V370A* no demostraron significancia en este análisis. En cambio, destaca que uno de los loci identificados fue el alelo *ABCA1/C230*, el cual es prácticamente exclusivo de grupos indígenas de América y ya había sido previamente asociado con la reducción de los niveles de c-HDL (Acuña-Alonzo et al., 2010). Cabe señalar, que al replicar el análisis en el subconjunto de individuos con una ancestría nativa americana superior al 90%, no se identificaron loci significativos en todo el genoma (Sohail et al., 2023).

Retomando la hipótesis elaborada por Hlusko & McNelis (2022) sobre una posible relación entre la selección de la variación genética en *EDAR* y *FADS*<sup>53</sup> durante la exposición a ambientes extremos en el Ártico, un estudio reveló importantes asociaciones negativas entre la ancestría genética amerindia y los niveles de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), donde la variante *FADS* rs174537 representó gran parte del efecto de esta ancestría sobre los niveles de LC-PUFA, especialmente niveles bajos de omega-3. Esta variante también mantuvo una fuerte asociación con un conjunto de fenotipos metabólicos incluyendo niveles de c-HDL y triglicéridos en población de ancestría amerindia (Yang et al., 2021). Sin embargo, en este trabajo no se contemplaron variables ambientales, lo cual es importante pues se conoce que la dieta tiene una fuerte influencia sobre los niveles de LC-PUFAs (Chilton et al., 2022).

---

<sup>53</sup>Al igual que *EDAR*, el grupo de genes *FADS* presenta fuertes señales de selección positiva, sugiriendo la ocurrencia de un evento adaptativo probablemente en Beringia antes del poblamiento de América. Este perfil genético es observado ampliamente en poblaciones nativas americanas (Amorim et al., 2017).

Históricamente, los trastornos metabólicos estaban asociados principalmente con niveles socioeconómicos altos en países industrializados de occidente. En un inicio, este fenómeno se intentó explicar mediante la idea de un *genotipo ahorrador* seleccionado en poblaciones de cazadores-recolectores que les conferiría una ventaja en situaciones de escasez de alimentos (Neel, 1962), no obstante, en entornos modernos donde existe una mayor holgura alimentaria estas variantes genéticas podrían contribuir a la aparición de enfermedades metabólicas como la obesidad y la DMT2. Sin embargo, en la actualidad, estas condiciones afectan a diversas clases socioeconómicas y grupos étnicos. En México, la aculturación<sup>54</sup> de las poblaciones indígenas ha contribuido al aumento de la prevalencia de estas enfermedades (Escobedo et al., 2010; Stoddard et al., 2011). Estas comunidades, han experimentado una violencia estructural, donde los sistemas políticos y económicos han agravado estas enfermedades debido a las desigualdades y la privación de sus derechos.

La interpretación y abordaje de las anomalías presentes en poblaciones indígenas han sido mayormente guiadas por el paradigma del pensamiento genético evolutivo. Sin embargo, es crucial destacar que, según la teoría de historia de vida, los individuos tienen estrategias de vida adaptativas que responden a las presiones ambientales y los desafíos a los que se enfrentan a lo largo de su vida. Por lo tanto, es necesario explorar cómo los individuos pueden ajustar sus estrategias de vida según las condiciones ambientales en las que se desarrollan, teniendo en cuenta los factores socioeconómicos y culturales que influyen en estas estrategias de vida.

Al contrastar todas estas evidencias con lo observado en este trabajo, es importante cuestionarnos si los niveles bajos de c-HDL en población de mayor ancestría nativa americana son en realidad el efecto de la variación genética de otros loci característicos de esta ancestría sumado a una serie de factores ambientales, socioeconómicos y culturales que repercuten considerablemente en este sector de la población.

---

<sup>54</sup> La aculturación es un proceso mediante el cual un individuo o un grupo adopta y se adapta a elementos de otra cultura, ya sea parcial o totalmente. Este fenómeno implica cambios en las costumbres, tradiciones, valores, normas y formas de vida de las personas a medida que entran en contacto con una cultura diferente.

En este trabajo se presentaron algunas limitaciones importantes, en primer lugar, se detectó un sesgo en la representatividad de la muestra debido a que los participantes fueron seleccionados bajo un contexto académico por lo que no representa adecuadamente una diversidad en términos de características demográficas, socioeconómicas, etarias, étnicas u otras. En segundo lugar, debido a que los individuos no fueron seleccionados bajo criterios clínicos, no se contó con el registro de variables ambientales de importancia para el desarrollo de anomalías metabólicas como hábitos alimenticios, actividad física, y de entorno de vida.

Al considerar mejoras en este trabajo, se sugiere llevar a cabo el análisis de asociación utilizando la caracterización de los fenotipos metabólicos de forma cuantitativa, ya que de acuerdo con Lewis y Knight (2012) la dicotomización de rasgos cuantitativos puede resultar en una reducción de poder estadístico al perderse información valiosa sobre la variabilidad continua en los datos. Otra propuesta de mejora es llevar a cabo este trabajo en una muestra mayormente representativa de la población, que refleje los contextos tanto urbanos como rurales y que recopile información detallada sobre la experiencia de vida de los individuos.

## **9. Conclusiones**

En el presente trabajo se realizó la caracterización de la muestra de Proyecto CANDELA-México de acuerdo a la presencia de SM y algunas características asociadas (circunferencia de cintura, niveles de glucosa, niveles de triglicéridos, niveles de c-HDL e IMC). Al ser una muestra conformada en su gran mayoría por estudiantes de 18-29 años, la prevalencia de SM (9%) fue aproximada a la reportada para jóvenes estudiantes mexicanos en investigaciones previas.

Los niveles bajos de c-HDL fueron consistentemente la característica más prevalente tanto en la muestra en conjunto como en el grupo de mujeres (37.5% y 42.6% respectivamente). Esta alta prevalencia también se ha observado en poblaciones adultas de México, lo que sugiere que esta condición se está manifestando de manera significativa a edades tempranas en la población, contribuyendo a un aumento pronosticado en la incidencia de futuras enfermedades cardiovasculares en nuestro país.

El componente nativo americano parece estar sobrerrepresentado (57%) en esta muestra, se observó que este componente está mayormente presente en individuos jóvenes en contraste con aquellos de mayor edad, quienes exhibieron una mayor proporción de ancestría europea. La ancestría nativa americana mantuvo una correlación con la circunferencia de cintura, niveles de triglicéridos, IMC y niveles de c-HDL, siendo esta última correlación la de mayor significancia y de un efecto inverso ( $r=-.104$ ,  $p=.0003$ , IC: 99%). Unido a esto, se observaron valores significativamente mas bajos de c-HDL entre los individuos con una ancestría nativa americana  $\geq 60\%$ .

Se observó una correlación inversa entre el nivel socioeconómico y la ancestría nativa americana ( $r=-0.21$ ,  $p=8.6e-14$ , IC: 99%), aunado a esto, los individuos con una proporción de ancestría nativa americana  $\geq 60\%$  presentaron un indicador socioeconómico significativamente mas bajo, estos resultados reflejan las desventajas socioeconómicas asociadas con una adscripción étnica-racial derivadas de una serie de procesos históricos en México.

La frecuencia alélica de *EDARV370A* (rs3827760) en la muestra fue del 57.5%, siendo mayor a la observada en poblaciones mestizas de México. Esta variante no se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg debido probablemente a la subestructura de la muestra, observada comúnmente en poblaciones mestizas. El alelo *V370A* tiene frecuencias mas altas en individuos con una mayor proporción de ancestría nativa americana. Además, se observó que los individuos que portaban al menos un alelo *V370A* presentaban valores significativamente más bajos de c-HDL.

*EDARV370A* presentó una asociación significativa únicamente con los niveles bajos de c-HDL en el subconjunto de ancestría nativa americana  $\geq 60\%$  ( $p_{add}=0.022$ , IC:95%, OR=1.37). Después de incluir el indicador socioeconómico en el modelo, se observó una asociación inversa entre *EDARV370A* y los niveles bajos de c-HDL ( $p_{add}=0.034$ , IC:95%, OR=0.75). Al contrastar estos resultados con evidencia reciente donde *EDARV370A* no parece estar vinculado con los niveles de lípidos en sangre, se sugiere que los niveles de c-HDL podrían

estar influenciados por otros alelos específicos de esta ancestría o podrían estar asociados con factores ambientales que no fueron considerados en este estudio y que afectan particularmente a este segmento de la población. Estas posibilidades no son excluyentes entre sí. Por lo tanto, es imperativo llevar a cabo análisis adicionales en muestras mayormente representativas y que pongan a prueba otros loci, además de considerar diversos factores ambientales relevantes para entender mejor la evolución de estas anomalías. Esto incluiría variables relacionadas con hábitos alimenticios, estilo de vida, así como indicadores de desigualdades y privación de derechos en estas poblaciones vulnerables.

Estos hallazgos son un claro ejemplo de como la ancestría genética inferida en los estudios de asociación puede estar asociada con enfermedades complejas no necesariamente debido a factores genéticos, si no también debido a factores (no genéticos) socioeconómicos, nutricionales y/o culturales. Que, de acuerdo a lo observado aquí y acompañado de evidencias previamente documentadas, indican que la interacción entre estos factores desempeña un papel fundamental en las diversas manifestaciones de los perfiles lipídicos en la población mexicana.

En última instancia, este trabajo constituyó un valioso ejercicio que permitió abordar y reconocer los desafíos metodológicos inherentes a los estudios de asociación genética. Entre estos desafíos se destacan la identificación de sesgos de muestreo, la implementación de estrategias para controlar la subestructura en la muestra, la interpretación de las posibles causas de una asociación y la imperativa inclusión de factores ambientales que desempeñan un papel crucial en el desarrollo de enfermedades complejas, específicamente en estas poblaciones.

## **10. Bibliografía**

Abbas, M. A. (2017). Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of*

*Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 165, 369–381.

- Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J. K., Villarreal-Molina, T., Arellano-Campos, O., Hünemeier, T., Moreno-Estrada, A., Ortiz-López, M. G., Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Villalobos-Comparan, M., Jacobo-Albavera, L., Ramírez-Jiménez, S., Sikora, M., Zhang, L. H., Pape, T. D., de Ángeles Granados-Silvestre, M., Montufar-Robles, I., Tito-Alvarez, A. M., ... 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.
- Adhikari, K., Fuentes-Guajardo, M., Quinto-Sánchez, M., Mendoza-Revilla, J., Camilo Chacón-Duque, J., Acuña-Alonzo, V., Jaramillo, C., Arias, W., Lozano, R. B., Pérez, G. M., Gómez-Valdés, J., Villamil-Ramírez, H., Hunemeier, T., Ramallo, V., Silva De Cerqueira, C. C., Hurtado, M., Villegas, V., Granja, V., Gallo, C., ... Ruiz-Linares, A. (2016). A genome-wide association scan implicates DCHS2, RUNX2, GLI3, PAX1 and EDAR in human facial variation. *Nature Communications*, 7:11616, 1–11.
- Adhikari, K., Mendoza-Revilla, J., Chacón-Duque, J. C., Fuentes-Guajardo, M., & Ruiz-Linares, A. (2016). Admixture in Latin America. *Current Opinion in Genetics and Development*, 41, 106–114.
- Aedo M, S., Pavlov D, S., & Clavero Ch, F. (2010). Riesgo relativo y Odds ratio ¿ Qué son y cómo se interpretan ? *Revista Obstetricia y Ginecología*, 5(1), 51–54.
- Aguilar-Salinas, C. A., Canizales-Quinteros, S., Rojas-Martínez, R., Mehta, R., Ma, T. V. M., Arellano-Campos, O., Riba, L., Gómez-Pérez, F. J., & Tusié-Luna, M. T. (2009). Hypoalphalipoproteinemia in populations of Native American ancestry: An opportunity to assess the interaction of genes and the environment. In *Current Opinion in Lipidology*, 20(2), 92–97.
- Aguilar-Salinas, C. A., Gómez-Pérez, F. J., Rull, J., Villalpando, S., Barquera, S., & Rojas, R. (2010). Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*, 52, S44–S53.
- Aherne, W., & Hull, D. (1966). Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 91(1), 223–234.

- Ahima, R. S. (2016). Over view of Metabolic Syndrome. In R. S. Ahima (Ed.), *Metabolic Syndrome* (pp. 3–12).
- Albala, C., Villarroel, A., Santos, J. L., Angel, B., Lera, L., Liberman, C., Sanchez, H., & Pérez-Bravo, F. (2007). FABP2 Ala54Thr polymorphism and diabetes in Chilean elders. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *77*(2), 245–250.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640–1645.
- Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, *15*(7), 539–553.
- Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet (London, England)*, *366*(9491), 1059–1062.
- Albuquerque, D., Stice, E., Rodríguez-López, R., Manco, L., & Nóbrega, C. (2015). Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular Genetics and Genomics*, *290*(4), 1191–1221.
- Alexander, D. H., Novembre, J., & Lange, K. (2009). Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Research*, *19*(9), 1655–1664.
- American Diabetes Association. (2014). American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *37*(1), S81-S90.
- Ameur, A., Enroth, S., Johansson, Å., Zaboli, G., Igl, W., Johansson, A. C. V., Rivas, M. A., Daly, M. J., Schmitz, G., Hicks, A. A., Meitinger, T., Feuk, L., Van Duijn, C., Oostra, B., Pramstaller, P. P., Rudan, I., Wright, A. F., Wilson, J. F., Campbell, H., & Gyllensten, U. (2012). Genetic Adaptation of Fatty-Acid Metabolism: A Human-Specific Haplotype Increasing the Biosynthesis of Long-Chain Omega-3 and Omega-6

- Fatty Acids. *American Journal of Human Genetics*, 90(5), 809-820.
- Amorim, C. E. G., Nunes, K., Meyer, D., Comas, D., Bortolini, M. C., Salzano, F. M., & Hünemeier, T. (2017). Genetic signature of natural selection in first Americans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(9), 2195–2199.
- Baier, L. J., Permana, P. A., Yang, X., Pratley, R. E., Hanson, R. L., Shen, G. Q., Mott, D., Knowler, W. C., Cox, N. J., Horikawa, Y., Oda, N., Bell, G. I., & Bogardus, C. (2000). A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(7), R69-R73.
- Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martinez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 65(1), S163-S168.
- Beigh, S. H., & Jain, S. (2012). Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformatics*, 8(13), 613–616.
- Betancourt Núñez, A., Márquez Sandoval, Y. F., Babio, N., & Vizmanos Lamotte, B. (2018). Metabolic syndrome components in young health professionals: LATIN America METabolic Syndrome (LATINMETS) Mexico study. *Nutrición Hospitalaria*, 35(4), 864–873.
- Botchkarev, V. A., & Fessing, M. Y. (2005). Edar signaling in the control of hair follicle development. *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research*, 10(3), 247–251.
- Brooks-Wilson, A., Marcil, M., Clee, S. M., Zhang, L. H., Roomp, K., Van Dam, M., Yu, L., Brewer, C., Collins, J. A., Molhuizen, H. O. F., Loubser, O., Ouelette, B. F. F., Fichter, K., Ashbourne-Excoffon, K. J. D., Sensen, C. W., Scherer, S., Mott, S., Denis, M., Martindale, D., ... Hayden, M. R. (1999). Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genetics*, 22(4), 336–345.
- Bryk, J., Hardouin, E., Pugach, I., Hughes, D., Strotmann, R., Stoneking, M., & Myles, S.

- (2008). Positive selection in East Asians for an EDAR allele that enhances NF- $\kappa$ B activation. *PLoS ONE*, *3*(5), 2–7.
- Calandra, S., Oliva, C. P., Tarugi, P., & Bertolini, S. (2006). APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Current Opinion in Lipidology*, *17*(2), 122–127.
- Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, *84*(1), 277–359.
- Cassell, P. G., Saker, P. J., Huxtable, S. J., Kousta, E., Jackson, A. E., Hattersley, A. T., Frayling, T. M., Walker, M., Kopelman, P. G., Ramachandran, A., Snehelatha, C., Hitman, G. A., & McCarthy, M. I. (2000). Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 (UCP3) gene influences fat distribution in women of European and Asian origin. *Diabetologia*, *43*(12), 1558–1564.
- Chacín, M., Rojas, J., Pineda, C., Rodríguez, D., Núñez, M., Marquez, M., Leal, N., Añez, R., Toledo, A., & Bermúdez, V. (2011). Predisposición humana a la Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes: El genotipo ahorrador y la incorporación de los diabetogenes al genoma humano desde la Antropología Biológica. *Diabetes Internacional*, *3*(2), 36–49.
- Chang, S. H., Jobling, S., Brennan, K., & Headon, D. J. (2009). Enhanced Edar Signalling Has Pleiotropic Effects on Craniofacial and Cutaneous Glands. *PLoS ONE*, *4*(10), e7591.
- Chilton, F. H., Manichaikul, A., Yang, C., O'Connor, T. D., Johnstone, L. M., Blomquist, S., Schembre, S. M., Sergeant, S., Zec, M., Tsai, M. Y., Rich, S. S., Bridgewater, S. J., Mathias, R. A., & Hallmark, B. (2022). Interpreting Clinical Trials With Omega-3 Supplements in the Context of Ancestry and FADS Genetic Variation. *Frontiers in Nutrition*, *8*(2), 1–13.
- Coletta, D. K., Hlusko, L. J., Scott, G. R., Garcia, L. A., Vachon, C. M., Norman, A. D., Funk, J. L., Shaibi, G. Q., Hernandez, V., De Filippis, E., & Mandarino, L. J. (2021). Association of EDARV370A with breast density and metabolic syndrome in Latinos. *PLoS ONE*, *16*(10), e0258212.

- Conway, M. C., McSorley, E. M., Mulhern, M. S., Strain, J. J., Van Wijngaarden, E., & Yeates, A. J. (2020). Influence of fatty acid desaturase (FADS) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 78(8), 627–646.
- Cossrow, N., & Falkner, B. (2004). Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2590–2594.
- Crawford, A. G., Cote, C., Couto, J., Daskiran, M., Gunnarsson, C., Haas, K., Haas, S., Nigam, S. C., & Schuette, R. (2010). Prevalence of obesity, type II diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in the United States: Findings from the GE centrality electronic medical record database. *Population Health Management*, 13(3), 151-161.
- Cruz-López, M. (2007). Mezcla génica en la ciudad de México : las implicaciones de la mezcla génica poblacional y los factores genéticos de riesgo a padecer diabetes tipo 2. *Bioquímica*, 1, 3–4.
- Danaei, G., Ding, E. L., Mozaffarian, D., Taylor, B., Rehm, J., Murray, C. J. L., & Ezzati, M. (2009). The Preventable Causes of Death in the United States: Comparative Risk Assessment of Dietary, Lifestyle, and Metabolic Risk Factors. *PLoS Medicine*, 6(4), e1000058.
- Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Lin, J. K., Farzadfar, F., Khang, Y.-H., Stevens, G. A., Rao, M., Ali, M. K., Riley, L. M., Robinson, C. A., & Ezzati, M. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*, 378(9785), 31–40.
- Dauda, B., Molina, S. J., Allen, D. S., Fuentes, A., Ghosh, N., Mauro, M., Neale, B. M., Panofsky, A., Sohail, M., Zhang, S. R., & Lewis, A. C. F. (2023). Ancestry: How researchers use it and what they mean by it. *Frontiers in Genetics*, 14(1), 1–13.
- Destro-Bisol, G., Jobling, M. A., Rocha, J., Novembre, J., Richards, M. B., Mulligan, C., Batini, C., & Manni, F. (2010). Molecular Anthropology in the genomic era. *Journal of Anthropological Sciences*, 88, 93–112.

- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L. M. S., Kiess, W., Vatin, V., Lecoeur, C., Delplanque, J., Vaillant, E., Pattou, F., Ruiz, J., Weill, J., Levy-Marchal, C., Horber, F., Potoczna, N., Hercberg, S., ... Froguel, P. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics* 2007 39:6, 39(6), 724–726.
- Domínguez-Reyes, T., Quiroz-Vargas, I., Salgado-Bernabé, A. B., Salgado-Goytia, L., Muñoz-Valle, J. F., & Parra-Rojas, I. (2017). Las medidas antropométricas como indicadores predictivos de riesgo metabólico en una población mexicana. *Nutrición Hospitalaria*, 34(1), 96-101.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. (2018). Presentación de resultados. In *Salud publica de Mexico* (Vol. 59, Issue 2).
- Enoch, M. A., Shen, P. H., Xu, K., Hodgkinson, C., & Goldman, D. (2006). Using ancestry-informative markers to define populations and detect population stratification. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 20(4 Suppl), 19–26.
- Escobedo, J., Chavira, I., Martínez, L., Velasco, X., Escandón, C., & Cabral, J. (2010). Diabetes and other glucose metabolism abnormalities in Mexican Zapotec and Mixe Indians. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 27(4), 412–416.
- Everardo, P. (2016). *Variación en los fenotipos de pigmentación y el mestizaje en México*. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Autónoma de México].
- Fagundes, N. J. R., Kanitz, R., Eckert, R., Valls, A. C. S., Bogo, M. R., Salzano, F. M., Smith, D. G., Silva, W. A., Zago, M. A., Ribeiro-dos-Santos, A. K., Santos, S. E. B., Petzl-Erler, M. L., & Bonatto, S. L. (2008). Mitochondrial population genomics supports a single pre-Clovis origin with a coastal route for the peopling of the Americas. *American Journal of Human Genetics*, 82(3), 583–592.
- Fan, S., Hansen, M. E. B., Lo, Y., & Tishkoff, S. A. (2016). Going global by adapting local: A review of recent human adaptation. *Science (New York, N.Y.)*, 354(6308), 54–59.
- Fenton, J. I., Hord, N. G., Ghosh, S., & Gurzell, E. A. (2013). Immunomodulation by dietary long chain omega-3 fatty acids and the potential for adverse health outcomes.

*Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 89(6), 379–390.

- Ference, B. A., Kastelein, J. J. P., Ray, K. K., Ginsberg, H. N., Chapman, M. J., Packard, C. J., Laufs, U., Oliver-Williams, C., Wood, A. M., Butterworth, A. S., Di Angelantonio, E., Danesh, J., Nicholls, S. J., Bhatt, D. L., Sabatine, M. S., & Catapano, A. L. (2019). Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants with Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 321(4), 354-373.
- Flores-Alfaro, E., Burguete-García, A. I., & Salazar-Martínez, E. (2012). Temas de actualidad / Current topics Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Publica*, 31(1), 88–94.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A. M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5826), 889–894.
- Fritz, J., Lopez-Ridaura, R., Choudhry, S., Razo, C., & Lamadrid-Figueroa, H. (2020). The association of Native American genetic ancestry and high-density lipoprotein cholesterol: A representative study of a highly admixed population. *American Journal of Human Biology : The Official Journal of the Human Biology Council*, 32(6), e23426.
- Fujimoto, A., Kimura, R., Ohashi, J., Omi, K., Yuliwulandari, R., Batubara, L., Mustofa, M. S., Samakkarn, U., Settheetham-ishida, W., Ishida, T., Morishita, Y., Furusawa, T., Nakazawa, M., Ohtsuka, R., & Tokunaga, K. (2008). A scan for genetic determinants of human hair morphology: EDAR is associated with Asian hair thickness. *Human Molecular Genetics*, 17(6), 835–843.
- Fumagalli, M., Moltke, I., Grarup, N., Racimo, F., Bjerregaard, P., Jørgensen, M. E., Korneliussen, T. S., Gerbault, P., Skotte, L., Linneberg, A., Christensen, C., Brandslund, I., Jørgensen, T., Huerta-Sánchez, E., Schmidt, E. B., Pedersen, O., Hansen, T., Albrechtsen, A., & Nielsen, R. (2015). Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*, 349(6254), 1343–1347.

- Furusawa, T., Naka, I., Yamauchi, T., Natsuhara, K., Kimura, R., Nakazawa, M., Ishida, T., Inaoka, T., Matsumura, Y., Ataka, Y., Nishida, N., Tsuchiya, N., Ohtsuka, R., & Ohashi, J. (2010). The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Human Genetics*, *127*(3), 287–294.
- Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., Simon, J. S., Shianna, K. V, Urban, T. J., Heinzen, E. L., Qiu, P., Bertelsen, A. H., Muir, A. J., Sulkowski, M., Mchutchison, J. G., & Goldstein, D. B. (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, *461*, 399-401.
- González, J. R., Armengol, L., Solé, X., Guinó, E., Mercader, J. M., Estivill, X., & Moreno, V. (2007). SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*, *23*(5), 654–655.
- Gouda, H. N., Sagoo, G. S., Harding, A. H., Yates, J., Sandhu, M. S., & Higgins, J. P. T. (2010). The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ 2 (PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, *171*(6), 645.
- Granados-Silvestre, M. A., Ortiz-López, M. G., Granados, J., Canizales-Quinteros, S., Peñaloza-Espinosa, R. I., Lechuga, C., Acuña-Alonzo, V., Sánchez-Pozos, K., & Menjivar, M. (2017). Susceptibility background for type 2 diabetes in eleven Mexican Indigenous populations: HNF4A gene analysis. *Molecular Genetics and Genomics*, *292*(6), 1209–1219.
- Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, *109*(3), 433–438.
- Gutiérrez-Solis, A. L., Datta Banik, S., & Méndez-González, R. M. (2018). Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *16*(8), 395–405.
- Heintzman, P. D., Froese, D., Ives, J. W., Soares, A. E. R., Zazula, G. D., Letts, B., Andrews, T. D., Driver, J. C., Hall, E., Hare, P. G., Jass, C. N., Mackay, G., Southon, J. R., Stiller, M., Woywitka, R., Suchard, M. A., & Shapiro, B. (2016). Bison phylogeography

- constrains dispersal and viability of the Ice Free Corridor in western Canada. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(29), 8057–8063.
- Hernández-Alcaraz, C., Aguilar-Salinas, C. A., Mendoza-Herrera, K., Pedroza-Tobías, A., Villalpando, S., Shamah-Levy, T., Rivera-Dommarco, J., Hernández-Ávila, M., & Barquera, S. (2019). Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment and control in Mexico: results of the Ensanut 2012. *Salud Publica de Mexico*, 62(2), 137-146.
- Hlusko, L. J., Carlson, J. P., Chaplin, G., Elias, S. A., Hoffecker, J. F., Huffman, M., Jablonski, N. G., Monson, T. A., O'Rourke, D. H., Pilloud, M. A., & Richard Scott, G. (2018). Environmental selection during the last ice age on the mother-to-infant transmission of vitamin D and fatty acids through breast milk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(19), E4426–E4432.
- Hlusko, L. J., & McNelis, M. G. (2022). Evolutionary adaptation highlights the interconnection of fatty acids, sunlight, inflammation and epithelial adhesion. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 111(7), 1313–1318.
- Hoffecker, J. F., Elias, S. A., O'Rourke, D. H., Scott, G. R., & Bigelow, N. H. (2016). Beringia and the global dispersal of modern humans. *Evolutionary Anthropology*, 25(2), 64–78.
- Hokanson, J. E. (2002). Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Current Cardiology Reports*, 4(6), 488–493.
- Hrdlička, A. (1920). Shovel-shaped teeth. *American Journal of Physical Anthropology*, 3(4), 429–465.
- Hu, H., Huff, C. D., Yamamura, Y., Wu, X., & Strom, S. S. (2015). The relationship between Native American Ancestry, body mass index and diabetes risk among Mexican-Americans. *PLoS ONE*, 10(10), 1–13.
- Hünemeier, T., Everardo, P., Ballesteros, M., Sánchez-mejorada, G., & Canizales, S. (2013). Frecuencias de un alelo del gen EDAR en totonacos de la Sierra Norte de Puebla y mestizos de la Ciudad de México. *Estudios de Antropología Biológica*, 16, 453–464.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2020). Características de las defunciones

registradas en México durante 2019. En *Comunicado de prensa 480/20*. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2019.pdf>

- Irving, R., Tusié-Luna, M. T., Mills, J., Wright-Pascoe, R., McLaughlin, W., & Aguilar-Salinas, C. A. (2011). Early onset type 2 diabetes in Jamaica and in Mexico. Opportunities derived from an interethnic study. *Revista de Investigacion Clinica*, 63(2), 198–209.
- Iyer, H. S., Gomez, S. L., Cheng, I., & Rebbeck, T. R. (2022). Relative impact of genetic ancestry and neighborhood socioeconomic status on all-cause mortality in self-identified African Americans. *PLoS ONE*, 17(8 August), 1–16.
- Jia, J. J., Tian, Y. B., Cao, Z. H., Tao, L. L., Zhang, X., Gao, S. Z., Ge, C. R., Lin, Q. Y., & Jois, M. (2010). The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Molecular Biology Reports*, 37(3), 1513–1522.
- Jobling, M., Hollox, E., Hurles, M., Kivisild, T., & Tyler-Smith, C. (2014). *Human Evolutionary Genetics* (2nd ed.). Garland Science.
- Johansen, C. T., Wang, J., Lanktree, M. B., Cao, H., McIntyre, A. D., Ban, M. R., Martins, R. A., Kennedy, B. A., Hassell, R. G., Visser, M. E., Schwartz, S. M., Voight, B. F., Elosua, R., Salomaa, V., O'Donnell, C. J., Dallinga-Thie, G. M., Anand, S. S., Yusuf, S., Huff, M. W., ... Hegele, R. A. (2010). Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nature Genetics* 2010 42:8, 42(8), 684–687.
- Jurmain, R., Kilgore, L., & Trevathan, W. (2011). *Essentials of Physical Anthropology* (8th ed.). Wadsworth.
- Kamberov, Y. G., Wang, S., Tan, J., Gerbault, P., Wark, A., Tan, L., Yang, Y., Li, S., Tang, K., Chen, H., Powell, A., Itan, Y., Fuller, D., Lohmueller, J., Mao, J., Schachar, A., Paymer, M., Hostetter, E., Byrne, E., ... Sabeti, P. C. (2013). Modeling recent human evolution in mice by expression of a selected EDAR variant. *Cell*, 152(4), 691–702.
- Kamel, E. G., McNeill, G., & Van Wijk, M. C. W. (2000). Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women. *Obesity Research*,

8(1), 36–42.

- Kataoka, K., Fujita, H., Isa, M., Gotoh, S., Arasaki, A., Ishida, H., & Kimura, R. (2021). The human EDAR 370V/A polymorphism affects tooth root morphology potentially through the modification of a reaction–diffusion system. *Scientific Reports*, *11*(1), 1–12.
- Kimura, R., Yamaguchi, T., Takeda, M., Kondo, O., Toma, T., Haneji, K., Hanihara, T., Matsukusa, H., Kawamura, S., Maki, K., Osawa, M., Ishida, H., & Oota, H. (2009). A Common Variation in EDAR Is a Genetic Determinant of Shovel-Shaped Incisors. *American Journal of Human Genetics*, *85*(4), 528–535.
- Kirkegaard, E. O. W., Wang, M., & Fuerst, J. (2017). Biogeographic ancestry and socioeconomic outcomes in the Americas: A meta-analysis. *Mankind Quarterly*, *57*(3), 28.
- Klein, K., Winter, S., Turpeinen, M., Schwab, M., & Zanger, U. M. (2010). Pathway-targeted pharmacogenomics of CYP1A2 in human liver. *Frontiers in Pharmacology*, *1*, 129.
- Ko, A., Cantor, R. M., Weissglas-Volkov, D., Nikkola, E., Reddy, P. M. V. L., Sinsheimer, J. S., Pasaniuc, B., Brown, R., Alvarez, M., Rodriguez, A., Rodriguez-Guillen, R., Bautista, I. C., Arellano-Campos, O., Muñoz-Hernández, L. L., Salomaa, V., Kaprio, J., Jula, A., Jauhiainen, M., Heliövaara, M., ... Pajukanta, P. (2014). Amerindian-specific regions under positive selection harbour new lipid variants in Latinos. *Nature Communications* *2014 5:1*, *5*(1), 1–12.
- Kwiatkowski, D. P. (2005). How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *American Journal of Human Genetics*, *77*(2), 171–192.
- Landry, L. G., Ali, N., Williams, D. R., Rehm, H. L., & Bonham, V. L. (2018). Lack of diversity in genomic databases is a barrier to translating precision medicine research into practice. *Health Affairs*, *37*(5), 780–785.
- Larsen, C. S. (2016). *Essentials of physical anthropology: discovering our origins* (E. Svendsen (Ed.); 3rd ed.). W.W. Norton & Company.
- Lewis, A. C. F., Molina, S. J., Appelbaum, P. S., Dauda, B., Di Rienzo, A., Fuentes, A., Fullerton, S. M., Garrison, N. A., Ghosh, N., Hammonds, E. M., Jones, D. S., Kenny,

- E. E., Kraft, P., Lee, S. S.-J., Mauro, M., Novembre, J., Panofsky, A., Sohail, M., Neale, B. M., & Allen, D. S. (2021). Getting Genetic Ancestry Right for Science and Society. *Science*, 376(6590), 250-252.
- Lewis, C. M., & Knight, J. (2012). Introduction to genetic association studies. *Cold Spring Harbor Protocols*, 7(3), 297–306.
- Lind, L. (2019). Genome-Wide Association Study of the Metabolic Syndrome in UK Biobank. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 17(10), 505–511.
- Lohman, T. J., Roache, A. F., & Martorell, R. (1992). Anthropometric Standardization Reference Manual. In *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 24(8), 952.
- Loos, R. J. F., & Bouchard, C. (2008). FTO: The first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity Reviews*, 9(3), 246–250.
- Macias-Kauffer, L. R., Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Jacobo-Albavera, L., Posadas-Romero, C., Posadas-Sánchez, R., López-Contreras, B. E., Morán-Ramos, S., Romero-Hidalgo, S., Acuña-Alonzo, V., del-Río-Navarro, B. E., Bortolini, M. C., Gallo, C., Bedoya, G., Rothhammer, F., González-Jose, R., Ruiz-Linares, A., Stephens, C. R., Velazquez-Cruz, R., ... Canizales-Quinteros, S. (2019). Genetic contributors to serum uric acid levels in Mexicans and their effect on premature coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 279, 168–173.
- Mardones, L., Petermann-Rocha, F., Martinez-Sanguinetti, M. A., Leiva, A. M., Troncoso-Pantoja, C., Martorell, M., Lasserre, N., Ulloa, N., Perez-Bravo, F., Celis-Morales, C., & Villagran, M. (2021). Genetic variants in the SLC16A11 gene are associated with increased BMI and insulin levels in nondiabetic Chilean population. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 65(3), 305–314.
- Marion-Letellier, R., Savoye, G., & Ghosh, S. (2016). Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *European Journal of Pharmacology*, 785, 44–49.
- Martin, A. R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B. M., & Daly, M. J. (2019). Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature Genetics*, 51(4), 584–591.
- Masuo, K., Katsuya, T., Fu, Y., Rakugi, H., Ogihara, T., & Tuck, M. L. (2005). Beta2- and

- beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation*, *111*(25), 3429–3434.
- Mathieson, I., & Scally, A. (2020). What is ancestry? *PLoS Genetics*, *16*(3), 6–11.
- Mendoza-Caamal, E. C., Barajas-Olmos, F., Garcíá-Ortiz, H., Cicerón-Arellano, I., Martínez-Hernández, A., Córdova, E. J., Esparza-Aguilar, M., Contreras-Cubas, C., Centeno-Cruz, F., Cid-Soto, M., Morales-Marín, M. E., Reséndiz-Rodríguez, A., Jiménez-Ruiz, J. L., Salas-Martínez, M. G., Saldanña-Alvarez, Y., Mirzaeicheshmeh, E., Rojas-Martínez, M. R., & Orozco, L. (2020). Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: A descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health*, *20*(1), 1–8.
- Mendoza-Revilla. (2018). *Detecting signals of selection in the genomes of Native Americans and admixed Latin Americas*. [Doctoral dissertation, University College London].
- Merchant, A. T., Anand, S. S., Kelemen, L. E., Vuksan, V., Jacobs, R., Davis, B., Teo, K., & Yusuf, S. (2007). Carbohydrate intake and HDL in a multiethnic population. *American Journal of Clinical Nutrition*, *85*(1), 225–230.
- Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Fernández-López, J. C., Zakharia, F., Sikora, M., & Contreras, A. V. (2014). The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*, *344*(6189), 1280–1285.
- Moreno-Mayar, J. V., Potter, B. A., Vinner, L., Steinrücken, M., Rasmussen, S., Terhorst, J., Kamm, J. A., Albrechtsen, A., Malaspina, A. S., Sikora, M., Reuther, J. D., Irish, J. D., Malhi, R. S., Orlando, L., Song, Y. S., Nielsen, R., Meltzer, D. J., & Willerslev, E. (2018). Terminal Pleistocene Alaskan genome reveals first founding population of Native Americans. *Nature*, *553*(7687), 203–207.
- Moreno, A., & Sandoval, K. (2013). Diversidad genómica en México. Pasado indígena y mestizaje. *Cuicuilco*, *20*, 249–275.
- Mou, C., Thomason, H. A., Willan, P. M., Clowes, C., Edwin Harris, W., Drew, C. F., Dixon, J., Dixon, M. J., & Headon, D. J. (2008). Enhanced Ectodysplasin-A receptor (EDAR) signaling alters multiple fiber characteristics to produce the east Asian hair form. *Human Mutation*, *29*(12), 1405–1411.

- Muhlhausler, B., Collins, C., Gould, J., Best, K., & Leghi, G. (2018). Polyunsaturated fatty acids: Metabolism and nutritional requirements in pregnancy and infancy. In G. Burdge (Ed.), *Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism* (pp. 111–134).
- Muller, Y. L., Bogardus, C., Beamer, B. A., Shuldiner, A. R., & Baier, L. J. (2003). A functional variant in the peroxisome proliferator - Activated receptor  $\gamma$ 2 promoter is associated with predictors of obesity and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes*, 52(7), 1864–1871.
- Muñoz-Yáñez, C., Pérez-Morales, R., Moreno-Macías, H., Calleros-Rincón, E., Ballesteros, G., González, R. A., & Espinosa, J. (2016). Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and DIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genetics and Molecular Biology*, 39(4), 547–553.
- Murguía-Romero, M., Rafael Jiménez-Flores, J., Sigrist-Flores, S. C., Tapia-Pancardo, D. C., Ramos-Jiménez, A., René Méndez-Cruz, A., & Villalobos-Molina, R. (2015). Prevalence of metabolic syndrome in young Mexicans: a sensitivity analysis on its components. *Nutr Hosp*, 32(1), 189–195.
- Müssig, K., Staiger, H., MacHicao, F., Hring, H. U., & Fritsche, A. (2010). Genetic variants in MTNR1B affecting insulin secretion. *Annals of medicine*, 42(6), 387-393.
- Myles, S., Lea, R. A., Ohashi, J., Chambers, G. K., Weiss, J. G., Hardouin, E., Engelken, J., Macartney-Coxson, D. P., Eccles, D. A., Naka, I., Kimura, R., Inaoka, T., Matsumura, Y., & Stoneking, M. (2011). Testing the thrifty gene hypothesis: the Gly482Ser variant in PPARGC1A is associated with BMI in Tongans. *BMC Medical Genetics*, 12, 10.
- Navarro, M. del P., & Román, L. (2011). Antropología Molecular. In A. Barragán Solís & L. González Quintero (Eds.), *La complejidad de la antropología física* (1st ed.). Instituto Nacional de Antropología e Historia.
- Neel, J. V. (1962). Diabetes Mellitus: A “Thrifty” Genotype Rendered Detrimental by “Progress”? *American Journal of Human Genetics*, 14, 353–362.
- Ness-Abramof, R., & Apovian, C. M. (2008). Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutrition in Clinical Practice*, 23(4), 397–404.

- Nielsen, R., Akey, J. M., Jakobsson, M., Pritchard, J. K., Tishkoff, S., & Willerslev, E. (2017). Tracing the peopling of the world through genomics. *Nature* 2017 541:7637, 541(7637), 302–310.
- Nikolskiy, P., & Pitulko, V. (2013). Evidence from the Yana Palaeolithic site, Arctic Siberia, yields clues to the riddle of mammoth hunting. *Journal of Archaeological Science*, 40(12), 4189–4197.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40–50.
- OMS. (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*.
- OMS. (2021). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- OMS. (2023). Panorama de la diabetes en la Región de las Américas. In *Aumento de la prevalencia de la glucosa elevada en sangre (diabetes)*. Pan American Health Organization. <https://doi.org/10.37774/9789275326336>
- Padilla, J. (2014). Relación del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal en jóvenes venezolanos. *Revista Iberoamericana de Ciencias de La Actividad Física y El Deporte*, 3(1), 27.
- Pagani, L., & Bisol, G. D. (2021). Next questions in Molecular Anthropology. *Journal of Anthropological Sciences*, 99, 157–158.
- Penas, A., & Belforte, F. S. (2014). Obesidad Una perspectiva evolutiva. *Ciencia y Sociedad*, 24(141), 58–63.
- Perry, G. H., Dominy, N. J., Claw, K. G., Lee, A. S., Fiegler, H., Redon, R., Werner, J., Villanea, F. A., Mountain, J. L., Misra, R., Carter, N. P., Lee, C., & Stone, A. C. (2007). Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nature Genetics* 2007 39:10, 39(10), 1256–1260.
- Posadas-Sánchez, R., Posadas-Romero, C., Zamora-González, J., Mendoza-Pérez, E., Cardoso-Saldaña, G., & Yamamoto-Kimura, L. (2007). Lipid and lipoprotein profiles

- and prevalence of dyslipidemia in Mexican adolescents. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 56(12), 1666–1672.
- Pritchard, J. K., Stephens, M., & Donnelly, P. (2000). Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*, 155(2), 945–959.
- Pucci, G., Alcidi, R., Tap, L., Battista, F., Mattace-Raso, F., & Schillaci, G. (2017). Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacological Research*, 120, 34–42.
- Quezada, A. D., & Lozada-Tequeanes, A. L. (2015). Time trends and sex differences in associations between socioeconomic status indicators and overweight-obesity in Mexico (2006-2012). *BMC Public Health*, 15(1), 1–10.
- Racimo, F., Marnetto, D., & Huerta-Sánchez, E. (2017). Signatures of archaic adaptive introgression in present-day human populations. *Molecular Biology and Evolution*, 34(2), 296–317.
- Raghavan, M., Skoglund, P., Graf, K. E., Metspalu, M., Albrechtsen, A., Moltke, I., Rasmussen, S., Stafford, T. W., Orlando, L., Metspalu, E., Karmin, M., Tambets, K., Rootsi, S., Mägi, R., Campos, P. F., Balanovska, E., Balanovsky, O., Khusnutdinova, E., Litvinov, S., ... Willerslev, E. (2014). Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature* 2013 505:7481, 505(7481), 87–91.
- Raghavan, M., Steinrücken, M., Harris, K., Schiffels, S., Rasmussen, S., DeGiorgio, M., Albrechtsen, A., Valdiosera, C., Ávila-Arcos, M. C., Malaspinas, A. S., Eriksson, A., Moltke, I., Metspalu, M., Homburger, J. R., Wall, J., Cornejo, O. E., Moreno-Mayar, J. V., Korneliussen, T. S., Pierre, T., ... Willerslev, E. (2015). Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science (New York, N.Y.)*, 349(6250), aab3884.
- Rasmussen, M., Li, Y., Lindgreen, S., Pedersen, J. S., Albrechtsen, A., Moltke, I., Metspalu, M., Metspalu, E., Kivisild, T., Gupta, R., Bertalan, M., Nielsen, K., Gilbert, M. T. P., Wang, Y., Raghavan, M., Campos, P. F., Kamp, H. M., Wilson, A. S., Gledhill, A., ... Willerslev, E. (2010). Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature* 2010 463:7282, 463(7282), 757–762.

- Reich, D., Patterson, N., Campbell, D., Tandon, A., Mazieres, S., Ray, N., Parra, M. V., Rojas, W., Duque, C., Mesa, N., García, L. F., Triana, O., Blair, S., Maestre, A., Dib, J. C., Bravi, C. M., Bailliet, G., Corach, D., Hünemeier, T., ... Ruiz-Linares, A. (2012). Reconstructing Native American population history. *Nature* 2012 488:7411, 488(7411), 370–374.
- Reilly, P. F., Tjahjadi, A., Miller, S. L., Akey, J. M., & Tucci, S. (2022). The contribution of Neanderthal introgression to modern human traits. *Current Biology*, 32(18), R970–R983.
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., & Mehta, J. L. (2015). Metabolic syndrome: Does it differ between women and men? *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(4), 329–338.
- Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Romero-Martínez, M., Castro-Porras, L., Gómez-Velasco, D., Mehta, R., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Romero-Martínez, M., Castro-Porras, L., Gómez-Velasco, D., & Mehta, R. (2021). Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in Mexican adults, 2006-2018. *Salud Pública de México*, 63(6), 713–724.
- Rosas, J., González, A., Aschner, P., & Batarrachea, R. (2010). Epidemiología , Diagnóstico , Control , Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Consenso Latinoamericano de La Asociación Latinoamericana de Diabetes ( ALAD )*, 18(1), 25–44.
- Rosenthal, T., Touyz, R. M., & Oparil, S. (2022). Migrating Populations and Health: Risk Factors for Cardiovascular Disease and Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, 24(9), 325–340.
- Ruderman, A., Pérez, L. O., Adhikari, K., Navarro, P., Ramallo, V., Gallo, C., Poletti, G., Bedoya, G., Bortolini, M. C., Acuña-Alonzo, V., Canizales-Quinteros, S., Rothhammer, F., Ruiz-Linares, A., & González-José, R. (2019). Obesity, genomic ancestry, and socioeconomic variables in Latin American mestizos. *American Journal of Human Biology : The Official Journal of the Human Biology Council*, 31(5), e23278.
- Ruiz-Linares, A., Adhikari, K., Acuña-Alonzo, V., Quinto-Sanchez, M., Jaramillo, C., Arias, W., Fuentes, M., Pizarro, M., Everardo, P., de Avila, F., Gómez-Valdés, J., León-Mimila, P., Hunemeier, T., Ramallo, V., Silva de Cerqueira, C. C., Burley, M. W.,

- Konca, E., de Oliveira, M. Z., Veronez, M. R., ... Gonzalez-José, R. (2014). Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals. *PLoS Genetics*, *10*(9), e1004572.
- Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, *20*(2), 12.
- Salsberry, P. J., Corwin, E., & Reagan, P. B. (2007). A Complex Web of Risks for Metabolic Syndrome. Race/Ethnicity, Economics, and Gender. *American Journal of Preventive Medicine*, *33*(2), 114–120.
- Schalin-Jäntti, C., Nikula-Ijäs, P., Huang, X., Lehto, M., Knudsen, P., Syväne, M., Lehtovirta, M. T., Tikkanen, T., Tikkanen, I., & Groop, L. C. (1996). Polymorphism of the Glycogen Synthase Gene in Hypertensive and Normotensive Subjects. *Hypertension*, *27*(1), 67–71.
- Schrauwen, P., Xia, J., Bogardus, C., Pratley, R. E., & Ravussin, E. (1999). Skeletal Muscle Uncoupling Protein 3 Expression Is a Determinant of Energy Expenditure in Pima Indians. *Diabetes*, *48*(1), 146–150.
- Sellayah, D., Cagampang, F. R., & Cox, R. D. (2014). On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology*, *155*(5), 1573–1588.
- Serna-Gutiérrez, A., Castro-Juarez, A. A., Romero-Martínez, M., Alemán-Mateo, H., Díaz-Zavala, R. G., Quihui-Cota, L., Álvarez-Hernández, G., Gallegos-Aguilar, A. C., & Esparza-Romero, J. (2022). Prevalence of overweight, obesity and central obesity and factors associated with BMI in indigenous yaqui people: a probabilistic cross-sectional survey. *BMC Public Health*, *22*(1), 1–11.
- Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., Balam-Ortiz, E., Del Bosque-Plata, L., Velazquez-Fernandez, D., Lara, C., Goya, R., Hernandez-Lemus, E., Davila, C., Barrientos, E., March, S., & Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(21), 8611-8616.
- Sirugo, G., Williams, S. M., & Tishkoff, S. A. (2019). The Missing Diversity in Human

- Genetic Studies. *Cell*, 177(1), 26–31.
- Skoglund, P., Mallick, S., Bortolini, M. C., Chennagiri, N., Hünemeier, T., Petzl-Erler, M. L., Salzano, F. M., Patterson, N., & Reich, D. (2015). Genetic evidence for two founding populations of the Americas. *Nature*, 525(7567), 104-110.
- Sohail, M., Palma-Martínez, M. J., Chong, A. Y., Quinto-Cortés, C. D., Barberena-Jonas, C., Medina-Muñoz, S. G., Ragsdale, A., Delgado-Sánchez, G., Cruz-Hervert, L. P., Ferreyra-Reyes, L., Ferreira-Guerrero, E., Mongua-Rodríguez, N., Canizales-Quintero, S., Jimenez-Kaufmann, A., Moreno-Macías, H., Aguilar-Salinas, C. A., Auckland, K., Cortés, A., Acuña-Alonzo, V., ... Moreno-Estrada, A. (2023). Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature*, 622(7984), 775–783.
- Solís, P., & Güémez, B. (2021). Características étnico-raciales y desigualdad de oportunidades económicas en México - Ethnic-racial characteristics and unequal economic opportunities in Mexico. In *Estudios Demográficos y Urbanos*, 36(1), 255-289.
- Sosa-Castillo, E., Rodríguez-Cruz, M., & Moltó-Puigmartí, C. (2017). Genomics of lactation: role of nutrigenomics and nutrigenetics in the fatty acid composition of human milk. *British Journal of Nutrition*, 118(3), 161–168.
- Soto Caceres, V. (2015). Punto De Corte De Valor De Circunferencia De Value of Waist Circumference Cut-Off for the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Latin America. *Comunicación Corta*, 4, 32–34.
- Sparks, P. J., & Sparks, C. S. (2012). Socioeconomic Position, Rural Residence, and Marginality Influences on Obesity Status in the Adult Mexican Population. *International Journal of Population Research*, 2012, 1–13.
- Speakman, J. R. (2006). Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome - Time to call off the search? *Diabetes and Vascular Disease Research*, 3(1), 7–11.
- Speakman, J. R. (2007). A Nonadaptive Scenario Explaining the Genetic Predisposition to Obesity: The “Predation Release” Hypothesis. *Cell Metabolism*, 6(1), 5–12.
- Stančáková, A., & Laakso, M. (2014). Genetics of metabolic syndrome. *Reviews in*

*Endocrine and Metabolic Disorders*, 15(4), 243–252.

- Stephens, C. R., Easton, J. F., Robles-Cabrera, A., Fossion, R., de la Cruz, L., Martínez-Tapia, R., Barajas-Martínez, A., Hernández-Chávez, A., López-Rivera, J. A., & Rivera, A. L. (2020). The Impact of Education and Age on Metabolic Disorders. *Frontiers in Public Health*, 8, 180.
- Stevens, J., Katz, E. G., & Huxley, R. R. (2010). Associations between gender, age and waist circumference. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(1), 6–15.
- Stoddard, P., Handley, M. A., Vargas Bustamante, A., & Schillinger, D. (2011). The influence of indigenous status and community indigenous composition on obesity and diabetes among Mexican adults. *Social Science & Medicine*, 73(11), 1635–1643.
- Stoneking, M. (2017). *AN INTRODUCTION TO MOLECULAR ANTHROPOLOGY* (1st ed.). John Wiley & Sons.
- Swinburn, B., & Egger, G. (2002). Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 3(4), 289–301.
- Takeda, T., Ide, T., Okuda, D., Kuroda, M., Asada, S., Kirinashizawa, M., Yamamoto, M., Miyoshi, J., Yokote, K., & Mizutani, N. (2022). A novel homozygous frameshift mutation in the APOA1 gene associated with marked high-density lipoprotein deficiency. *Journal of Clinical Lipidology*, 16(4), 423–433.
- Tamm, E., Kivisild, T., Reidla, M., Metspalu, M., Smith, D. G., Mulligan, C. J., Bravi, C. M., Rickards, O., Martinez-Labarga, C., Khusnutdinova, E. K., Fedorova, S. A., Golubenko, M. V., Stepanov, V. A., Gubina, M. A., Zhadanov, S. I., Ossipova, L. P., Damba, L., Voevoda, M. I., Dipierri, J. E., ... Malhi, R. S. (2007). Beringian Standstill and Spread of Native American Founders. *PLOS ONE*, 2(9), e829.
- Tan, J., Yang, Y., Tang, K., Sabeti, P. C., Jin, L., & Wang, S. (2013). The adaptive variant EDARV370A is associated with straight hair in East Asians. *Human Genetics*, 132(10), 1187–1191.
- Tapia-Conyer, R., Kuri-Morales, P., Alegre-Díaz, J., Whitlock, G., Emberson, J., Clark, S., Peto, R., & Collins, R. (2006). Cohort profile: The Mexico City prospective study.

*International Journal of Epidemiology*, 35(2), 243–249.

- Taylor, A. E., Ebrahim, S., Ben-Shlomo, Y., Martin, R. M., Whincup, P. H., Yarnell, J. W., Wannamethee, S. G., & Lawlor, D. A. (2010). Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: A study using data from 4 UK cohorts. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(3), 547–556.
- The SIGMA Type 2 Diabetes, Consortium, Williams, A. L., Jacobs, S. B., Moreno-Macías, H., Huerta-Chagoya, A., Churchhouse, C., Márquez-Luna, C., García-Ortíz, H., Gómez-Vázquez, M. J., Burt, N. P., Aguilar-Salinas, C. A., González-Villalpando, C., Florez, J. C., Orozco, L., Haiman, C. A., Tusié-Luna, T., & Altshuler, D. (2014). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*, 506(7486), 97–101.
- Tishkoff, S. A., Reed, F. A., Ranciaro, A., Voight, B. F., Babbitt, C. C., Silverman, J. S., Powell, K., Mortensen, H. M., Hirbo, J. B., Osman, M., Ibrahim, M., Omar, S. A., Lema, G., Nyambo, T. B., Gori, J., Bumpstead, S., Pritchard, J. K., Wray, G. A., & Deloukas, P. (2007). Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*, 39(1), 31–40.
- Torres-Valdez, M., Ortiz-Benavides, R., Sigüenza-Cruz, W., Ortiz-Benavides, A., Añez, R., Salazar, J., Rojas, J., & Bermúdez, V. (2016). Punto de corte de circunferencia abdominal para el agrupamiento de factores de riesgo metabólico: una propuesta para la población adulta de Cuenca, Ecuador. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab*, 53(2), 59–66.
- Torroni, A., Schurr, T. G., Yang, C. C., Szathmari, E. J. E., Williams, R. C., Schanfield, M. S., Troup, G. A., Knowler, W. C., Lawrence, D. N., Weiss, K. M., & Wallace, D. C. (1992). Native American mitochondrial DNA analysis indicates that the Amerind and the Nadene populations were founded by two independent migrations. *Genetics*, 130(1), 153–162.
- Urquidez-Romero, R., Esparza-Romero, J., & Valencia, M. E. (2015). Interacción Entre Genética Y Estilo De Vida En El Desarrollo De La Diabetes Mellitus Tipo 2: El Estudio En Los Indios Pima/ Genetic-Life Style Interactions in Type 2 Diabetes Mellitus Development: the Pima Indians Study. *BIOtecnia*, 17(1), 40–46.

- 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., Flores-Dorantes, M. T., Guerra-Garcia, M. T., Huertas-Vazquez, A., Rosales-Escamilla, A., Cruz-Bautista, I., Gomez-Perez, F., Ortiz-Lopez, G., ... Cetina, T. C. De. (2007). The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: Association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*, *56*(7), 1881–1887.
- Wang, S., Ray, N., Rojas, W., Parra, M. V., Bedoya, G., Gallo, C., Poletti, G., Mazzotti, G., Hill, K., Hurtado, A. M., Camrena, B., Nicolini, H., Klitz, W., Barrantes, R., Molina, J. A., Freimer, N. B., Bortolini, M. C., Salzano, F. M., Petzl-Erler, M. L., ... Ruiz-Linares, A. (2008). Geographic patterns of genome admixture in latin American mestizos. *PLoS Genetics*, *4*(3), 1–9.
- Wang, Z., Diao, C., Liu, Y., Li, M., Zheng, J., Zhang, Q., Yu, M., Zhang, H., Ping, F., Li, M., & Xiao, X. (2019). Identification and functional analysis of GCK gene mutations in 12 Chinese families with hyperglycemia. *Journal of Diabetes Investigation*, *10*(4), 963–971.
- Weiss, K. M., & Long, J. C. (2009). Non-Darwinian estimation: My ancestors, my genes' ancestors. *Genome Research*, *19*(5), 703–710.
- Wigginton, J. E., Cutler, D. J., & Abecasis, R. (2005). A Note on Exact Tests of Hardy-Weinberg Equilibrium. *American Journal of Human Genetics*, *76*(5), 887–883.
- Yang, C., Hallmark, B., Chai, J. C., O'Connor, T. D., Reynolds, L. M., Wood, A. C., Seeds, M., Chen, Y. D. I., Steffen, L. M., Tsai, M. Y., Kaplan, R. C., Daviglus, M. L., Mandarino, L. J., Fretts, A. M., Lemaitre, R. N., Coletta, D. K., Blomquist, S. A., Johnstone, L. M., Tontsch, C., ... Manichaikul, A. (2021). Impact of Amerind ancestry and FADS genetic variation on omega-3 deficiency and cardiometabolic traits in Hispanic populations. *Communications Biology*, *4*(1), 1–12.
- Yu, K., Li, L., Zhang, L., Guo, L., & Wang, C. (2020). Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*, *733*, 144372.
- Zhang, F., Gu, W., Hurles, M. E., & Lupski, J. R. (2009). Copy number variation in human

health, disease, and evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10, 451–481.

Zhou, Y., Park, S. Y., Su, J., Bailey, K., Ottosson-Laakso, E., Shcherbina, L., Oskolkov, N., Zhang, E., Thevenin, T., Fadista, J., Bennet, H., Vikman, P., Wierup, N., Fex, M., Rung, J., Wollheim, C., Nobrega, M., Renström, E., Groop, L., & Hansson, O. (2014). TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Human Molecular Genetics*, 23(24), 6419–6431.

Zimmet, P., Alberti, K. G. M. M., & Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414(6865), 782–787.

Ziyatdinov, A., Torres, J., Alegre-díaz, J., Backman, J., Mbatchou, J., Turner, M., Gaynor, S. M., Joseph, T., Zou, Y., Liu, D., Wade, R., Staples, J., Panea, R., Popov, A., Bai, X., Balasubramanian, S., Habegger, L., Lanche, R., Lopez, A., ... Berumen, J. (2023). Genotyping , sequencing and analysis of 140 , 000 adults from Mexico City. *Nature*, 622(7984), 784-793.

# Anexo I. Ficha fenotípica

## CANDELA PHENOTYPIC DATA SHEET



ID: \_\_\_\_\_

	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>
Weight (kg)	_____	_____	_____
Stature (height) (cm)	_____	_____	_____
Hip circumference (cm)	_____	_____	_____
Waist circumference (cm)	_____	_____	_____
Chelion-chelion breadth (mm)	_____	_____	_____
Nasion-gnation height (mm)	_____	_____	_____
Head size (mm)	_____	_____	_____

Melanin index (skin reflectance) / Inner surface of the upper arm

Right: \_\_\_\_\_

Left: \_\_\_\_\_

### Eye colour

blue/grey ( )  
 green ( )  
 honey ( )  
 light brown ( )  
 dark brown/black ( )

### Balding

no hair loss ( )  
 frontal baldness ( )  
 (+) mild vertex baldness ( )  
 (+) moderate vertex baldness ( )  
 (+) severe vertex baldness ( )

### Natural hair colour

red/reddish ( )  
 blond ( )  
 dark blond/light brown ( )  
 brown/black ( )

### Greying

no greying ( )  
 predominant no-greying ( )  
 ~50% greying ( )  
 predominant greying ( )  
 totally with the hair ( )

### Hair morphology

straight ( )  
 wavy ( )  
 curly ( )  
 afro ( )

### Handedness

right ( )  
 left ( )

Craniofacial malformation (Y) (N) \_\_\_\_\_  
 Craniofacial trauma (Y) (N) \_\_\_\_\_  
 Hormonal treatment (Y) (N) \_\_\_\_\_  
 Surgery or orthodontic (Y) (N) \_\_\_\_\_  
 Other \_\_\_\_\_

Additional information:

Name of the anthropometrist:

Date:



### Anexo III. Poblaciones de referencia para el calculo de ancestría nativa americana

Tabla 24. Poblaciones nativas americanas de referencia utilizadas en la estimación de la ancestría genética global (n=408)

<b>Población</b>	<b>N</b>	<b>Población</b>	<b>N</b>
PimaMX	33	Arara	1
Cabecar	31	Chorotega	1
Surui	24	Huetar	1
Aymara	23	Jamamadi	1
Zapoteca	23	Parakana	1
PimaAZ	22	Purepecha	1
Quechua2	22	Yaqui	1
Maya	18		
Quechua1	18		
Mixe	17		
Kaqchikel	13		
Karitiana	13		
Ticuna2	12		
Wayuu	12		
Inga	10		
Chilote	8		
Piapoco	7		
Guahibo	6		
Guarani	6		
Ticuna1	6		
Arhuaco	5		
Diaguita	5		
Embera	5		
Guaymi	5		
Mixteca	5		
Wichi	5		
Zenu	5		
Bribri	4		
Chono	4		
Hulliche	4		
Kogi	4		
Toba	4		
Yaghan	4		
Maleku	3		
Palikur	3		
Teribe	3		
Waunana	3		
Chane	2		
Kaingang	2		
Kalina	2		

## Anexo IV. Tablas de resultados

**Tabla 25. Prevalencia de los fenotipos metabólicos asociados a SM en la muestra y de acuerdo al sexo.**

Variable metabólica	Evaluación	Frecuencia	Porcentaje %	
Obesidad abdominal	Muestra total	Dentro del límite	936	77.8
		Obesidad abdominal	267	22.2
	Mujeres	Dentro del límite	573	78.5
		Obesidad abdominal	157	21.5
	Hombres	Dentro del límite	363	76.7
		Obesidad abdominal	110	23.3
Niveles de glucosa	Muestra total	Dentro del límite	1006	83.6
		Elevado	197	16.4
	Mujeres	Dentro del límite	646	88.5
		Elevado	84	11.5
	Hombres	Dentro del límite	360	76.1
		Elevado	113	23.9
Niveles de triglicéridos	Muestra total	Dentro del límite	916	76.1
		Elevado	287	23.9
	Mujeres	Dentro del límite	605	82.9
		Elevado	125	17.1
	Hombres	Dentro del límite	311	65.8
		Elevado	162	34.2
Niveles de lipoproteínas de alta densidad	Muestra total	Bajo	451	37.5
		Dentro del límite	752	62.5
	Mujeres	Bajo	311	42.6
		Dentro del límite	419	57.4
	Hombres	Bajo	140	29.6
		Dentro del límite	333	70.4
Presencia de SM	Muestra total	Presencia de SM	108	9
		Ausencia de SM	1095	91
	Mujeres	Presencia de SM	52	7.1
		Ausencia de SM	678	92.9
	Hombres	Presencia de SM	56	11.8
		Ausencia de SM	417	88.2

**Tabla 26. Prevalencia de los fenotipos metabólicos asociados a SM en cada grupo de edad.**

Variable metabólica	Grupo de edad	Evaluación	Frecuencia	Porcentaje %
Obesidad abdominal	18-29	Dentro del límite	783	81.3
		Obesidad abdominal	180	18.7
	30-39	Dentro del límite	144	67.9
		Obesidad abdominal	68	32.1
	40+	Dentro del límite	9	32.14
		Obesidad abdominal	19	67.85
Niveles de glucosa	18-29	Dentro del límite	829	86.1
		Elevado	134	13.9
	30-39	Dentro del límite	162	76.4
		Elevado	50	23.6
	40+	Dentro del límite	15	53.57
		Elevado	13	46.42
Niveles de triglicéridos	18-29	Dentro del límite	771	80.1
		Elevado	192	19.9
	30-39	Dentro del límite	131	61.8
		Elevado	81	38.2
	40+	Dentro del límite	14	50
		Elevado	14	50
Niveles de lipoproteínas de alta densidad	18-29	Bajo	370	38.4
		Dentro del límite	593	61.6
	30-39	Bajo	74	34.9
		Dentro del límite	138	65.1
	40+	Bajo	7	25
		Dentro del límite	21	75
Presencia de SM	18-29	Presencia de SM	63	6.5
		Ausencia de SM	900	93.5
	30-39	Presencia de SM	35	16.5
		Ausencia de SM	177	83.5
	40+	Presencia de SM	10	35.7
		Ausencia de SM	18	64.28

**Tabla 27. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en el grupo de hombres y mujeres.**

Sexo	Categorías IMC	Frecuencia	Porcentaje %
------	----------------	------------	--------------

Mujeres	Bajo peso	29	4.0
	Peso normal	475	65.1
	Sobrepeso	170	23.3
	Obesidad	56	7.7
	Total	730	100
Hombres	Bajo peso	9	1.9
	Peso normal	242	51.2
	Sobrepeso	158	33.4
	Obesidad	64	13.5
	Total	473	100

**Tabla 28. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en el grupo de hombres y mujeres**

Grupo de edad	Categorías IMC	Frecuencia	Porcentaje %	Porcentaje acumulado
18-29	Bajo peso	35	3.6	3.6
	Peso normal	611	63.4	67.1
	Sobrepeso	242	25.1	92.2
	Obesidad	75	7.8	100
30-39	Bajo peso	3	1.4	1.4
	Peso normal	100	47.2	48.6
	Sobrepeso	69	32.5	81.1
	Obesidad	40	18.9	100
40+	Peso normal	6	21.4	21.4
	Sobrepeso	17	60.7	82.1
	Obesidad	5	17.8	100

**Tabla 29. Frecuencias y porcentajes para cada puntaje de IS en cada grupo de edad.**

Grupo de edad	Indicador socioeconómico									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

18-29	Número de individuos	97	98	102	93	86	93	84	106	93	111
	Porcentaje %	10.1	10.2	10.6	9.7	8.9	9.7	8.7	11	9.7	11.5
30-39	Número de individuos	30	22	20	19	26	23	23	23	16	10
	Porcentaje %	14.2	10.4	9.4	9	12.3	10.8	10.8	10.8	7.5	4.7
40+	Número de individuos	1	3	n/a	4	6	4	2	2	5	1
	Porcentaje %	3.6	10.7	n/a	14.3	21.4	14.3	7.1	7.1	17.9	3.6

**Tabla 30. Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov (n>50) para las variables metabólicas, socioeconómicas y de ancestría.**

Variable metabólica/socioeconómica	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0.174	1203	0
Índice de Masa Corporal	0.069	1203	0
circunferencia de cintura	0.057	1203	0
Niveles de Glucosa	0.079	1203	0
Niveles de triglicéridos	0.177	1203	0
Lipoproteínas de alta densidad	0.08	1203	0
Indicador socioeconómico	0.114	1203	0
Componente ancestral africano	0.07	1203	0
Componente ancestral europeo	0.048	1203	0
Componente ancestral nativo americano	0.034	1203	0

Considerando un IC= 95% y  $\alpha=0.05$

**Tabla 31. Resumen del análisis de asociación entre la variante rs3827760 y los fenotipos metabólicos, ajustando por sexo y edad.**

Fenotipo	Modelo dominante			Modelo recesivo			Modelo aditivo		
	OR	p-val	AIC	OR	p-val	AIC	OR	p-val	AIC

Obesidad abdominal	1.43	<b>0.04957</b>	1231	1.36	<b>0.037</b>	1230	1.27	<b>0.01485</b>	1229
Niveles de GL	1.09	0.65365	1012	1.56	<b>0.007174</b>	1004	1.25	<b>0.04473</b>	1008
Niveles de TG	1.7	<b>0.00326</b>	1236	1.44	<b>0.012479</b>	1239	1.37	<b>0.00123</b>	1234
Niveles c-HDL	1.63	<b>1.52E-03</b>	1561	1.56	<b>3.83E-04</b>	1559	1.4	<b>4.97E-05</b>	1555
Sobrepeso u obesidad	1.48	<b>0.01174</b>	1514	1.27	0.062412	1517	1.24	<b>9.52E-03</b>	1513

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) con un IC:95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

**Tabla 32. Resumen del análisis de asociación entre la variante rs3827760 y los fenotipos metabólicos, ajustando por sexo, edad e IS.**

Fenotipo	Modelo dominante			Modelo recesivo			Modelo aditivo		
	OR	p-val	AIC	OR	p-val	AIC	OR	p-val	AIC
Obesidad abdominal	1.37	0.08977	1226	1.36	<b>0.04191</b>	1225	1.25	<b>0.02334</b>	1224
Niveles de GL	1.12	0.57637	1022	1.58	<b>0.006562</b>	1016	1.26	<b>0.036754</b>	1018
Niveles de TG	1.71	<b>0.00355</b>	1249	1.44	<b>0.013427</b>	1251	1.37	<b>1.33E-03</b>	1247
Niveles c-HDL	1.59	<b>0.00271</b>	1566	1.52	<b>0.001043</b>	1564	1.38	<b>1.50E-04</b>	1560
Sobrepeso u obesidad	1.48	<b>0.01323</b>	1520	1.29	<b>0.04791</b>	1522	1.25	<b>7.97E-03</b>	1519

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad + IS. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) con un IC:95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

**Tabla 33. Resumen del análisis de asociación en el grupo de individuos con proporción de ANA <60%.**

Fenotipo	Proporción de ANA < 60%								
	Modelo dominante			Modelo recesivo			Modelo aditivo		
	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC
Obesidad abdominal	1.33	0.2092	607.5	0.97	0.9248	609	1.12	0.4316	608.4
Niveles de GL	0.86	0.5548	470.2	1.39	0.2747	469.4	1.04	0.8276	470.5
Niveles de TG	1.52	0.05349	653.4	1.46	0.12547	654.8	1.35	<b>0.0318</b>	652.6
Niveles c-HDL	1.35	0.94	1.95	1.17	0.4697	804.7	1.2	0.1362	803
Sobrepeso u obesidad	1.42	0.05894	804.5	1.28	0.25696	806.8	1.26	0.05756	804.4

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo

homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

**Tabla 34. Resumen del análisis de asociación en el grupo de individuos con proporción de ANA  $\geq 60\%$ .**

Fenotipo	Proporción de ANA $\geq 60\%$								
	Modelo dominante			Modelo recesivo			Modelo aditivo		
	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC
Obesidad abdominal	1.02	0.9646	621.8	1.23	0.2972	620.7	1.13	0.4183	621.2
Niveles de GL	0.88	0.7404	532	1.16	0.5	531.7	1.06	0.7173	532
Niveles de TG	1.66	0.1656	625.1	1.12	0.5775	626.7	1.17	0.3116	626
Niveles c-HDL	1.56	0.81	2.98	1.48	<b>0.02693</b>	749.5	1.37	<b>0.02254</b>	749.2
Sobrepeso u obesidad	1.16	0.62	2.17	1.01	0.9662	737.2	1.03	0.8193	737.1

El modelo de regresión fue ajustado por las covariables sexo + edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

**Tabla 35. Resumen del análisis de asociación en el grupo de mujeres.**

Fenotipo	Mujeres								
	Modelo dominante			Modelo recesivo			Modelo aditivo		
	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC
Obesidad abdominal	1.38	0.16522	741.2	1.39	0.07904	740.1	1.27	0.05695	739.5
Niveles de GL	0.99	0.9583	509.2	1.3	0.2801	508	1.11	0.5027	508.7
Niveles de TG	1.66	0.05138	652.9	1.44	0.07525	653.5	1.35	<b>0.02674</b>	651.8
Niveles c-HDL	1.75	<b>3.65E-03</b>	987.9	1.85	<b>8.36E-05</b>	980.9	1.54	<b>3.07E-05</b>	979
IMC	1.38	0.11746	886.1	1.37	0.06005	885	1.26	<b>0.03722</b>	884.2

El modelo de regresión fue ajustado por la covariable edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

**Tabla 36. Resumen del análisis de asociación en el grupo de hombres.**

Fenotipo	Hombres								
	Modelo dominante			Modelo recesivo			Modelo aditivo		
	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC
Obesidad abdominal	1.43	0.2074	491.8	1.32	0.2369	492	1.25	0.1433	491.3
Niveles de GL	1.17	0.56207	505.1	1.86	<b>0.006685</b>	498.1	1.38	<b>0.034935</b>	501

Niveles de TG	1.7	0.03607	585.7	1.45	0.0745	586.9	1.37	<b>0.02084</b>	584.8
Niveles c-HDL	1.43	0.1639	577.1	1.15	0.5055	578.6	1.18	0.2327	577.6
IMC	1.56	0.05951	628.7	1.14	0.50557	631.8	1.21	0.14208	630.1

El modelo de regresión fue ajustado por la covariable edad. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.

**Tabla 37. Resumen del análisis de asociación en el grupo de individuos con proporción de ANA  $\geq 60\%$  incorporando el indicador socioeconómico (IS) como covariable.**

Fenotipo	Proporción de ANA $\geq 60\%$								
	Modelo dominante			Modelo recesivo			Modelo aditivo		
	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC	OR	p-valor	AIC
Obesidad abdominal	0.98	0.9521	631.1	1.25	0.2712	629.9	1.13	0.4197	630.4
Niveles de GL	0.89	0.7525	543.4	1.17	0.4909	543	1.07	0.7054	543.4
Niveles de TG	1.69	0.1601	625	1.13	0.5467	626.6	1.18	0.2931	625.8
Niveles c-HDL	0.64	0.17339	760.4	0.7	<b>0.04473</b>	758.2	0.75	<b>0.03409</b>	757.7
Sobrepeso u obesidad	1.11	0.7521	729.5	1.01	0.9501	729.6	1.03	0.8551	729.6

El modelo de regresión fue ajustado por la covariable sexo+edad+Indicador socioeconómico. Se presenta el tamaño de muestra y porcentajes para cada genotipo, la razón de momios (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% (tomando como referencia el genotipo homocigoto para el alelo común (AA)), el p-valor para la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y el criterio de información de Akaike (AIC) de cada modelo genético. Los resultados significativos se presentan en negritas.