

Alta frecuencia de síndrome metabólico en niños mayas mexicanos sin obesidad: implicaciones de las variantes genéticas de *PPARG*, *KCNJ1*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE (I/D)*, *FTO* y *ABCA1*

Barbara Peña-Espinoza,¹ Carlos Juárez-López,² Guadalupe Ortiz-López,³ Ángeles Granados-Silvestre⁴ y Marta Menjivar^{1,4*}

¹Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Ciencia y Tecnología, Universidad Autónoma de México, Mérida, Yucatán; ²Indesalud, Secretaría de Salud del Estado de Campeche, Campeche; ³Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, Ciudad de México; ⁴Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: Factores ambientales y genéticos determinan el síndrome metabólico (*SMet*), el cual constituye un problema de salud nacional en adultos y niños, con mayor incidencia en individuos indígenas que en mestizos. **Objetivo:** Evaluar la asociación de las variantes rs1801282, rs5219, rs1111875, rs1800961, I/D, rs9939609 y rs9282541 de los genes *PPARG*, *KCNJ11*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE*, *FTO* y *ABCA1*, respectivamente, con el *SMet* o sus componentes en niños mayas de Yucatán sin obesidad. **Material y métodos:** Se reclutaron 508 niños de nueve a 13 años. Se utilizaron modelos univariados y multivariados ajustados por sexo, edad e índice de masa corporal. **Resultados:** La frecuencia de *SMet* en niños mayas sin obesidad de áreas rurales y urbanas fue de 35 y 39 %, respectivamente. El análisis genotipo-fenotipo en niños mayas de áreas rurales reveló que rs9282541 se asoció a glucosa alta ($p = 0.011$); rs9939609, a presión arterial alta ($p = 0.048$); rs1800961, a insulina alta y HOMA-IR ($p = 0.038$, $p = 0.043$). En niños de áreas urbanas, I/D se asoció a presión arterial alta ($p = 0.022$); rs1111875, a triglicéridos altos ($p = 0.050$) y rs1800961, a colesterol-HDL bajo ($p = 0.048$). **Conclusiones:** Los hallazgos proporcionan evidencia sólida del papel de las variantes estudiadas para conferir susceptibilidad genética para el desarrollo del síndrome metabólico en niños mayas sin obesidad de México.

PALABRAS CLAVE: Genes. Niños mayas. Resistencia a la insulina.

High frequency of metabolic syndrome in non-obese Maya children from México: Implications of PPARG, KCNJ1, HHEX, HNF4A, ACE (I/D), FTO and ABCA1 genetics variants

Abstract

Background: Both environmental and genetic factors determine metabolic syndrome (*MetS*) and eventually result in metabolic diseases. *MetS* is a national health problem in adults and children, with a higher incidence in Indigenous than mestizo individuals. **Objective:** Evaluate the association of *PPARG*/rs1801282, *KCNJ11*/rs5219, *HHEX*/rs1111875, *HNF4A*/rs1800961, *ACE*-I/D, *FTO*/rs9939609 and *ABCA1*/rs9282541 variants with *MetS* or its components in the Maya children from Yucatan. **Material and methods:** A total of 508 Maya children of 9 to 13 years were recruited. We analyze the association of genetic variants with *MetS* in non-obese Maya children by univariate and multivariate models adjusted by sex, age, and BMI. **Results:** Interestingly, the frequency of *MetS* in non-obese Maya children from rural and urban areas was 35 % and 39 %,

*Correspondencia:

Marta Menjivar

E-mail: menjivar@unam.mx

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-01-2025

Fecha de aceptación: 04-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000961

Gac Med Mex. 2025;161:116-124

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

respectively. The genotype-phenotype analysis in rural Maya children revealed that rs9282541-ABCA1 was associated with high glucose ($p = 0.011$); rs9939609-FTO, with high blood pressure ($p = 0.048$) and rs1800961-HNF4A, with high insulin and HOMA-IR ($p = 0.038$, $p = 0.043$). In urban children, I/D-ACE was associated with high blood pressure ($p = 0.022$); rs1111875-HHEX, with high triglycerides ($p = 0.050$) and rs1800961-HNF4A, with low HDL-c ($p = 0.048$). **Conclusions:** These findings provide strong evidence of the role of the studied variants in conferring genetic susceptibility to develop MetS in non-obese Maya children from Mexico.

KEYWORDS: Genes. Maya children. Insulin resistance.

Introducción

El síndrome metabólico (SMet) es un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). El SMet incluye obesidad central, hipertrigliceridemia, hipertensión, concentración baja de colesterol-HDL (c-HDL) y concentración alta de glucosa en ayunas.¹ Para fines diagnósticos, el SMet se define por la presencia de al menos tres de estos cinco factores de riesgo en niños y adultos.² La prevalencia de SMet en adultos mexicanos es de 36.8 a 49.8 %, dependiendo de la definición utilizada.³

Los factores genéticos y ambientales contribuyen a la predisposición a SMet. Sin embargo, la aportación de cada factor es difícil de determinar debido a las diferentes combinaciones de los rasgos metabólicos que conforman esta enfermedad.⁴ La búsqueda de la implicación de factores genéticos en el origen del SMet es más complicada cuando la subestructura genética de la población es compleja, como la de los mexicanos.⁵ Estudiar grupos indígenas en México resulta clave, ya que más de 11 % de la población es indígena. En este contexto, la población maya es el segundo grupo indígena más grande de México, con un componente genético ancestral único.⁶ Los indígenas mayas se ubican en la península de Yucatán, que comprende los estados de Yucatán, Campeche y Quintana Roo. Además, en esta región también habita población mestiza, con una proporción de ascendencia genética amerindia de 53 %, europea de 42 % y africana de 5 %.^{6,7} En este contexto, varios estudios han demostrado que la etnicidad influye en la aparición y frecuencia de alteraciones metabólicas en diferentes grupos poblacionales, tanto en la infancia como en la edad adulta, incluso después de ajustar por factores ambientales.^{8,9} Tales hallazgos llevan a plantear la hipótesis de que los niños mayas son más susceptibles a SMet y sus trastornos metabólicos.

Aunque las variantes en los genes PPARG, KCNJ11, HHEX, HNF4A, ACE (I/D), FTO y ABCA1 se han asociado a DMT2 en numerosas poblaciones,¹⁰⁻¹⁶ se desconoce

el papel de estas variantes en el desarrollo del SMet en niños. Está bien establecido que algunas variantes están involucradas en los trastornos que componen el SMet, principalmente en adultos; por ejemplo, rs1801282 en PPARG y rs9939609 en FTO se relacionan con el índice de masa corporal (IMC) y la obesidad, respectivamente.^{17,18} Los genes HHEX y HNF4A desempeñan un papel en el desarrollo del páncreas¹⁹ y en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Específicamente, las variantes rs1111875 en HHEX y rs1800961 en HNF4A se han asociado a DMT2.²⁰ La variante rs5219 en KCNJ11 se ha asociado a la alteración de la sensibilidad a la insulina, que predispone a los portadores a resistencia a la insulina.²¹ Por otro lado, variantes privadas como rs9282541 en ABCA1 se han asociado a bajas concentraciones de c-HDL en la población mexicana, incluidos niños mestizos y población maya adulta.^{15,22,23} La variante genética I/D en ACE se ha asociado fuertemente a riesgo cardiovascular debido a que influye en la modulación del tono vascular y la presión arterial.^{24,25} Considerando la información mencionada, el objetivo del presente estudio fue evaluar el papel de las variantes genéticas de PPARG, KCNJ11, HHEX, HNF4A, ACE, FTO y ABCA1 en el síndrome metabólico en niños mayas sin obesidad de la península de Yucatán.

Material y métodos

Se diseñó un estudio transversal. La muestra incluyó a 508 niños mayas, 405 sin obesidad: de estos últimos, 216 niños de tres escuelas rurales y 189 niños de cuatro escuelas urbanas. Todos los niños mayas vivían en la península de Yucatán, México. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: niños con al menos un parente que hablara maya, de nueve a 13 años, ayuno de 12 horas durante la noche, consentimiento informado firmado por los padres o tutores y asentimiento verbal de los niños. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Hospital Juárez de México.

Evaluación clínica

Se llevó a cabo la evaluación antropométrica de todos los participantes según métodos estandarizados. Para controlar la variabilidad interobservador, el mismo examinador capacitado realizó las mediciones antropométricas (estatura, peso, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera) de todos los niños. La circunferencia de cintura (CC) se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca; posteriormente, se calcularon los percentiles basados en tablas según la edad y el sexo.²⁶ Se registró la presión arterial en cada niño.

Pruebas de laboratorio

Los parámetros bioquímicos se determinaron en el Laboratorio de Endocrinología Molecular del Hospital Juárez de México, utilizando kits comerciales conforme a las instrucciones del fabricante (sistemas de química ADVIA® 1800). La insulina se midió por quimioluminiscencia (IMMULITE® 2000). Para definir el SMet, se emplearon los criterios pediátricos establecidos por de Ferranti en 2004; estos criterios consideran la presencia de tres o más de las siguientes características: triglicéridos en ayunas >100 mg/dL, c-HDL < 50 mg/dL, glucosa en ayunas > 100 mg/dL, CC > percentil 75 para la edad y el sexo; y presión arterial sistólica > percentil 90 para la edad, el sexo y la estatura.²⁷

Genotipificación

De acuerdo con Miller *et al.*, se extrajo ADN genómico de la muestra de sangre total. Las variantes genéticas se genotipificaron con ensayos Taqman (ViiA™ 7 Applied Biosystems®). También se llevó a cabo un panel de 10 marcadores informativos de ascendencia (MIA): rs4884, rs2695, rs17203, rs2862, rs3340, rs722098, rs203096, rs223830, rs1800498 y rs2814778, que distinguen principalmente ascendencia amerindia y europea, para confirmar el componente indígena en 108 padres de los niños en estudio. La genotipificación fue realizada dos veces en 10 % de las muestras, las tasas de genotipificación de cada MIA superaron el 95 %, y no se observaron genotipos discordantes en 52 muestras duplicadas.

Análisis estadístico

El equilibrio de Hardy-Weinberg se calculó mediante χ^2 . Las comparativas de frecuencias alélicas entre niños mayas de áreas rurales y urbanas se realizaron

Tabla 1. Características bioquímicas y somatométricas de niños mayas (n = 508)

Variable	Área rural (n = 242, 47.6 %)	Área urbana (n = 266, 52.4 %)	p*
Niño/niña	114/128	110/156	
pIMC (mediana y p25, p75)	54 (23, 87)	87 (59, 95)	1×10^{-4}
pCC (mediana y p25, p75)	50 (25, 75)	75 (50, 90)	1×10^{-4}
Glucosa (mg/dL)	95 (89-99)	91 (87-95)	1×10^{-4}
Insulina (mU/mL)	8.6 (5.8-13.3)	10.4 (7.2-16.5)	0.01
Obesidad (%)	10.9	29	1.4×10^{-3}
Síndrome metabólico (%)	41.3	50	0.20
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	10.8 ± 1.15	10.6 ± 1.2	
pPA	68 ± 21	73 ± 22	0.008
Triglicéridos (mg/dL)	111.5 ± 55.9	115.7 ± 67.0	0.89
Colesterol (mg/dL)	157.2 ± 32.2	170.3 ± 30.5	3×10^{-6}
Colesterol-HDL (mg/dL)	50 ± 11.4	49.6 ± 11.0	0.60
Colesterol-LDL (mg/dL)	89.2 ± 22.2	100.4 ± 27.9	1×10^{-6}

DE: desviación estándar; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; p25, p75: percentiles 25 y 75; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura; pIMC: percentiles del índice de masa corporal; pPA: percentiles de la presión arterial. *p < 0.05 comparativas entre niños de áreas rurales y urbanas.

con χ^2 . Se utilizaron pruebas uni y multivariadas para examinar la asociación del genotipo con rasgos cuantitativos, ajustando por IMC, edad y sexo en un modelo dominante. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad y la prueba t de Student (bilateral) para comparar variables continuas; un valor de p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando no se pudo asumir la normalidad y la igualdad de varianzas.

Resultados

La frecuencia de SMet en la población rural total fue de 41.3 % y la prevalencia de obesidad fue de 10.9 %; sin embargo, también se identificó bajo peso (8 %). Por su parte, los niños de áreas urbanas mostraron una frecuencia de SMet de 50 % y de obesidad de 29 % (Tabla 1).

Tabla 2. Presencia de síndrome metabólico en niños mayas sin obesidad (n = 405)

Variable	Niños del área rural (n = 216)			Niños del área urbana (n = 189)		
	Sin Smet (n = 140, 64.8 %)	Con Smet (n = 76, 35.2 %)	p	Sin Smet (n = 116, 61.4 %)	Con Smet (n = 73, 38.6 %)	p
Niño/niña	69/71	30/46		43/73	24/49	
Edad (años)	11 (10, 12)	11 (10, 12)	0.443	10 (9, 11)	11 (9, 11)	0.974
pCC (%)	50 (25, 75)	75 (75, 90)	0.0001	50 (50, 75)	75 (75, 93)	0.0001
pPA (%)	60 ± 18	80 ± 19	0.0001	61 ± 19	83 ± 19	0.0001
Glucosa (mg/dL)	94 (88, 97)	98 (91, 102)	0.002	91 (88, 94)	93 (88, 98)	0.016
Triglicéridos (mg/dL)	80 (65, 97)	129 (103, 164)	0.0001	78 (63, 97)	124 (94, 170)	0.0001
Colesterol (mg/dL)	150 (125, 173)	163 (142, 188)	0.0001	165 (149, 189)	172 (145, 188)	0.977
Colesterol-HDL (mg/dL)	53 (45, 60)	46 (41, 51)	0.0001	54 (50, 62)	44 (39, 49)	0.0001
Colesterol-LDL (mg/dL)	84 (73, 99)	94 (77, 109)	0.012	91 (77, 110)	104 (83, 117)	0.117
Insulina (mU/mL)	7 (5, 10)	11 (8, 16)	0.0001	8 (6, 10)	12 (8, 17)	0.0001
HOMA-IR	1.6 (1.0, 2.3)	2.6 (1.9, 3.7)	0.0001	1.7 (1.2, 2.3)	2.7 (1.9, 4.2)	0.0001

Los datos se expresan en mediana y percentiles 25 y 75 o en medias y desviación estándar.

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura; pPA: percentiles de la presión arterial; SMet: síndrome metabólico. p < 0.05 comparativa entre no SMet y sí SMet. *p < 0.05

Las características bioquímicas y somatométricas de los niños sin obesidad de áreas rurales y urbanas se muestran en la tabla 2. El hallazgo más importante fue que el SMet se encontró con mayor frecuencia en niños sin obesidad en ambos grupos (> 37 %). Además, teniendo en cuenta que la frecuencia del SMet es mayor que la de obesidad, es predecible que un grupo de niños con SMet no esté condicionado por el exceso de peso corporal.

Los niños de áreas rurales con SMet presentaron mayores percentiles de CC y presión arterial, así como concentraciones más altas de parámetros bioquímicos y hormonales que los niños sin SMet. Se observaron resultados similares en los niños de áreas urbanas, excepto en las concentraciones de colesterol y c-LDL, que no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Las asociaciones de las variantes genéticas con los componentes del síndrome metabólico se muestran en las tablas 3 y 4. En los niños de zonas rurales encontramos cuatro asociaciones (p < 0.05):

- rs9282541 en *ABCA1* con altas concentraciones de glucosa.
- rs1800961 en *HNF4A* con altas concentraciones de insulina y HOMA-IR.
- rs9939609 en *FTO* con presión arterial alta.
- rs1801282 en *PPARG* con c-HDL alto.

Por otro lado, en los niños de áreas urbanas se identificó rs5219 en *KCNJ11* con baja glucosa, rs1111875 en *HHEX* con altas concentraciones de triglicéridos y rs1800961 en *HNF4A* con bajas concentraciones de c-HDL. Respecto a los parámetros somatométricos, I/D en *ACE* se asoció a percentiles altos de presión arterial.

Discusión

El SMet es un excelente predictor de riesgo cardiovascular y DMT2.²⁸ Su prevalencia en México se ha convertido en un problema de salud nacional, tanto en adultos como en niños. En esta investigación se decidió utilizar la definición establecida por Ferranti,²⁷ una clasificación pediátrica basada en los criterios de ATP III (Adult Treatment Panel III) para adultos, que considera los efectos de la edad, el sexo y la pubertad. Esta definición ofrece la ventaja de reducir resultados falsos positivos en los diagnósticos de SMet.

Se identificó SMet en 35.2 y 38.6 % de niños sin obesidad de áreas rurales y urbanas, respectivamente. Una consideración adicional a estos resultados inesperados es que los niños pertenecen a una comunidad rural que, además de ser de bajos ingresos, carece de los servicios y comodidades de la vida urbana. Este hallazgo sugiere un componente genético involucrado

Tabla 3. Asociaciones genotipo-fenotipo en niños mayas sin obesidad de áreas rurales (n = 216)

SNP/gen	Variante	pCC	pPA	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	C-HDL (mg/dL)	C-LDL (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HOMA-IR
rs928254	CC	54 ± 26	66 ± 20	93 ± 8	154 ± 31	107 ± 53	51 ± 11	88 ± 22	11 ± 21	2.5 ± 4.4
ABCA1	CT/TT	54 ± 27	70 ± 21	96 ± 8	159 ± 33	110 ± 57	50 ± 13	90 ± 20	10 ± 7	2.4 ± 1.8
p		0.684	0.206	0.011	0.346	0.975	0.860	0.366	0.601	0.736
rs1111875	TT	53 ± 25	66 ± 20	93 ± 9	152 ± 34	109 ± 62	50 ± 10	89 ± 22	9.0 ± 7.0	2.0 ± 1.5
HHEX	CT/CC	54 ± 27	67 ± 21	95 ± 8	158 ± 31	107 ± 50	51 ± 12	88 ± 21	12 ± 21	2.7 ± 4.5
p		0.749	0.845	0.122	0.237	0.773	0.307	0.849	0.258	0.212
rs5219	CC	59 ± 27	70 ± 21	95 ± 7	160 ± 32	116 ± 63	50 ± 12	91 ± 21	10 ± 7	2.4 ± 1.6
KCNJ11	CT/TT	50 ± 26	65 ± 20	94 ± 8	153 ± 31	102 ± 47	51 ± 11	87 ± 22	11 ± 22	2.5 ± 4.7
p		0.734	0.236	0.305	0.163	0.320	0.803	0.353	0.632	0.698
rs1800961	CC	54 ± 27	67 ± 21	94 ± 8	155 ± 32	109 ± 57	51 ± 12	88 ± 22	10 ± 7	2.21 ± 1.6
HNF4a	CT/TT	55 ± 27	66 ± 21	94 ± 7	162 ± 29	101 ± 43	49 ± 10	92 ± 21	16 ± 41	3.6 ± 8.6
p		0.059	0.949	0.579	0.202	0.708	0.192	0.237	0.038	0.043
rs1801282	GG	55 ± 27	67 ± 21	94 ± 8	155 ± 32	109 ± 53	50 ± 11	89 ± 22	11 ± 20	2.6 ± 4.2
PPARg	GC/CC	52 ± 25	67 ± 21	93 ± 8	158 ± 31	105 ± 58	54 ± 13	87 ± 21	10 ± 8	2.2 ± 1.7
p		0.560	0.873	0.289	0.564	0.893	0.026	0.634	0.636	0.548
rs9939609	TT	55 ± 26	66 ± 20	94 ± 8	155 ± 32	106 ± 53	50 ± 12	88 ± 22	11 ± 20	2.5 ± 4.2
FTO	TA/AA	52 ± 29	71 ± 21	96 ± 8	159 ± 31	112 ± 59	53 ± 11	90 ± 19	9.5 ± 6	2.2 ± 1.3
p		0.726	0.048	0.161	0.414	0.438	0.148	0.618	0.537	0.550
I/D	II	51 ± 26	63 ± 20	91 ± 6	134 ± 22	87 ± 42	46 ± 9	83 ± 16	8.6 ± 4.6	1.98 ± 1.16
ACE	ID/DD	54 ± 27	67 ± 21	94 ± 8	157 ± 32	109 ± 55	51 ± 12	89 ± 22	10.8 ± 18	2.5 ± 3.9
p		0.943	0.597	0.174	0.021	0.248	0.102	0.384	0.658	0.630

C-HDL: colesterol-HDL; C-LDL: colesterol-LDL; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura;

pPA: percentiles de la presión arterial; SNP: polimorfismo de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms*). *Bajo el modelo dominante de herencia, ANCOVA,

*p < 0.05. Variables fijas: IMC, edad y sexo.

en el desarrollo de este síndrome, en el cual la obesidad no es un factor condicionante que conduzca al SMet en la población maya.

La estrategia de este estudio implicó evaluaciones durante la infancia para eliminar los efectos acumulativos medioambientales a lo largo de la vida, lo cual permite revelar la participación de factores genéticos en el desarrollo del SMet.¹⁷ La evaluación de la asociación genotipo-fenotipo en los niños sin obesidad muestra varias diferencias en ambas poblaciones (Tablas 3 y 4). El mayor número de asociaciones genéticas con rasgos metabólicos identificadas en los niños de áreas rurales revela el efecto del componente genético en el desarrollo del SMet; los niños no están expuestos al impacto perjudicial de los cambios

en la dieta y el estilo de vida, ni a la globalización y el desarrollo económico de las regiones urbanas. No obstante, no se puede descartar que la participación de otras variantes genéticas desconocidas pudiere contribuir al desarrollo de alteraciones metabólicas a edades tempranas. Por ello, se deben efectuar más estudios para aclarar este componente genético crucial involucrado en la aparición prematura del SMet.

En México, se han realizado pocos estudios sobre la contribución de los genes en el desarrollo del SMet y sus complicaciones; no obstante, la variante rs9282541 en el gen ABCA1 se ha asociado a dos componentes del SMet (hipertrigliceridemia y HDL-C bajo) en niños mexicanos.²³ La variante rs9282541 en ABCA1 es una variante privada derivada de la ascendencia nativa

Tabla 4. Asociaciones genotipo-fenotipo en niños mayas sin obesidad de áreas urbanas

SNP/gen	Variante	pCC	pPA	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	C-HDL (mg/dL)	C-LDL (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HOMA-IR
rs928254	CC	67 ± 24	70 ± 22	93 ± 11	170 ± 32	107 ± 67	52 ± 11	98 ± 28	10 ± 6	2.4 ± 1.7
ABCA1	CT/TT	62 ± 26	68 ± 22	91 ± 6	164 ± 25	105 ± 52	49 ± 12	99 ± 25	11 ± 7	2.4 ± 1.7
p		0.776	0.683	0.606	0.275	0.855	0.067	0.510	0.215	0.397
rs1111875	TT	69 ± 23	69 ± 22	93 ± 10	167 ± 30	94 ± 52	50 ± 9	97 ± 23	11 ± 8	2.6 ± 2.2
HHEX	CT/CC	64 ± 25	69 ± 21	92 ± 10	169 ± 30	112 ± 67	52 ± 12	99 ± 29	10 ± 5.8	2.3 ± 1.4
p		0.191	0.994	0.671	0.358	0.050	0.258	0.395	0.287	0.221
rs5219	CC	64 ± 25	71 ± 22	95 ± 15	163 ± 24	108 ± 68	50 ± 10	96 ± 24	10.6 ± 7.4	2.6 ± 2.1
KCNJ11	CT/TT	66 ± 24	68 ± 21	91 ± 6	172 ± 33	106 ± 60	52 ± 12	100 ± 29	10.1 ± 6	2.3 ± 1.4
p		0.943	0.339	0.015	0.078	0.665	0.127	0.506	0.318	0.097
rs1800961	CC	65 ± 25	70 ± 22	93 ± 11	168 ± 30	109 ± 65	52 ± 11	97 ± 27	11 ± 7	2.5 ± 1.8
HNF4a	CT/TT	69 ± 21	64 ± 21	90 ± 5	172 ± 28	97 ± 52	47 ± 10	103 ± 28	8.6 ± 5	1.9 ± 1.1
p		0.540	0.173	0.154	0.786	0.294	0.048	0.575	0.065	0.062
rs1801282	GG	65 ± 25	69 ± 22	93 ± 11	167 ± 30	107 ± 64	51 ± 10	98 ± 27	10.3 ± 6.4	2.4 ± 1.7
PPARg	GC/CC	71 ± 23	70 ± 22	91 ± 6	177 ± 30	103 ± 58	52 ± 15	98 ± 28	10.1 ± 7.6	2.3 ± 1.7
p		0.087	0.768	0.407	0.171	0.727	0.683	0.655	0.985	0.742
rs9939609	TT	64 ± 25	66 ± 21	92 ± 11	168 ± 31	97 ± 43	51 ± 12	97 ± 27	10 ± 6.3	2.3 ± 1.6
FTO	TA/AA	68 ± 23	71 ± 22	92 ± 10	170 ± 27	110 ± 70	51 ± 10	101 ± 27	11 ± 7	2.5 ± 2.0
p		0.947	0.128	0.971	0.684	0.138	0.777	0.397	0.879	0.756
I/D	II	59 ± 25	54 ± 13	89 ± 5	175 ± 30	90 ± 45	54 ± 13	99 ± 16	8 ± 4.2	1.8 ± 1
ACE	ID/DD	66 ± 25	70 ± 22	92 ± 10	168 ± 30	107 ± 63	51 ± 11	98 ± 28	10.4 ± 6.7	2.4 ± 1.7
p		0.118	0.022	0.463	0.731	0.527	0.552	0.648	0.416	0.414

C-HDL: colesterol-HDL; C-LDL: colesterol-LDL; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de homeostasis; pCC: percentiles de la circunferencia de cintura; pPA: percentiles de la presión arterial.

americana que podría influir en la DMT2 en la población mexicana, particularmente en los adultos mayas.¹⁵ Respecto a los niños en edad escolar, Flores Dorantes *et al.* mostraron asociación entre rs9282541 y c-HDL bajo, IMC alto y puntuación z alta de IMC.²⁹ También se ha descrito que la población adulta de grupos indígenas de México tiene la frecuencia más alta de rs9282541.³⁰ En el presente estudio, la variante rs9282541 de ABCA1 se asoció a altas concentraciones de glucosa en niños de áreas rurales. La asociación entre rs9282541 y altas concentraciones de glucosa probablemente se deba a que el gen ABCA1 desempeña un papel esencial en la regulación de la secreción de insulina; el ratón knockout específico a ABCA1 en las células beta mostró alteración en la tolerancia a la glucosa, derivada de una disminución

en la secreción de insulina, si bien en los humanos existe poca información al respecto.²⁹ Se sabe que la variante rs9282541 de ABCA1 ejerce un efecto funcional al reducir el flujo de colesterol *in vitro* (27 %), lo cual provoca la acumulación de colesterol en las células beta y una peor capacidad secretora de insulina.³⁰ Además, entre los SNP (polimorfismo de nucleótido único, *single nucleotide polymorphisms*) seleccionados en este estudio, la única variante previamente asociada a la diabetes en la población maya fue la R230C en ABCA1.¹⁵ En este sentido, su relación con la hiperglucemia en niños de áreas rurales sugiere que esta variante es clave en las etapas tempranas de la patogénesis de la diabetes en la población maya.

La variante más asociada a la obesidad en adultos y niños de diferentes poblaciones es rs9939609 en

*FTO.*³¹⁻³³ Si bien se ha relacionado con obesidad en la población adulta mexicana,^{32,34} solo un estudio ha confirmado que existe una relación con el IMC alto en niños.³⁵ En el presente estudio se encontró que la variante de *FTO* se asoció a presión arterial alta, hallazgo que coincide con lo descrito por García Solís *et al.*³⁵ En la actualidad, se desconocen los mecanismos mediante los cuales la variante rs9939609 está implicada en el control de la presión arterial. Las hipótesis apuntan a que está asociada a la regulación del tono vasomotor simpático.^{31,36} Por otro lado, el estudio de Xi *et al.* avala la relación de rs9939609 en *FTO* a nivel del hipotálamo con la presión arterial alta.³¹

La variante rs1801282 en *PPARG* se ha asociado a incremento del IMC en individuos mestizos mexicanos.¹⁷ Esta variante es más frecuente en población caucásica (12 %), seguida por población mexicana americana (10 %); la frecuencia más baja se identificó en población china (1 %).³⁷ *PPARG* desempeña un papel clave en la diferenciación de adipocitos y la expresión génica, con lo que mejora la sensibilidad a la insulina.³⁸ Solo un estudio ha asociado la variante rs1801282 de *PPARG* a la insulina en ayunas en niños mexicanos; no obstante, esta relación es modificada por la dislipemia.³⁹ En este trabajo, los niños de áreas urbanas portadores de la variante rs1801282 mostraron c-HDL alto. Hasta donde sabemos, este hallazgo no podría explicarse por los reportes en la literatura, en los cuales se ha informado que *PPARG* ha estado implicado en la regulación de la glucosa, la elevación de los niveles de lípidos y la sensibilidad a la insulina. La activación de *PPARG* fomenta la diferenciación de adipocitos y otros tipos celulares, lo cual se asocia a la inducción de enzimas lipogénicas y proteínas glu-correguladoras que ayudan a los tejidos a exhibir un estado normal de sensibilidad a la insulina.^{33,40} La variante rs1801282 se ha relacionado con DMT2 durante la edad adulta en poblaciones caucásicas y japonesas; no obstante, los sujetos diabéticos con la variante genética de *PPARG* tuvieron concentraciones más bajas de glucosa en plasma en ayunas que aquellos con el genotipo salvaje.⁴⁰

Varios estudios han confirmado la relación entre rs5219 de *KCNJ11* y DMT2. Esta variante provoca una menor acción de la insulina al comprometer la señalización de la insulina y la captación de glucosa.⁴¹ La variante rs5219 podría influir en la vía de secreción de la insulina. Diversas investigaciones han mostrado que el alelo A de este *locus* afecta esta vía al reducir la sensibilidad al ATP del canal KATP, lo cual induce la sobreactividad del canal y la posterior supresión de

la secreción de insulina y un mayor riesgo de DMT2.^{12,42} La variante rs5219 de *KCNJ11* también se ha asociado a altas concentraciones de glucosa en otras poblaciones.⁴³

A diferencia de otros estudios, en México esta variante solo se ha asociado a bajas concentraciones de leptina en adultos de Yucatán. Los autores especulan que esta asociación refleja el papel de la leptina en la regulación de la secreción de insulina a través del canal KATP.⁴⁴ En la presente investigación, la variante se asoció a concentraciones bajas de glucosa en niños de áreas urbanas, a diferencia de los hallazgos en adultos, lo cual podría deberse a la plasticidad celular de los primeros.⁴⁵

La variante rs1111875 en *HHEX* está asociada a DMT2 en múltiples estudios. En niños, rs1111875 se ha relacionado con bajo peso al nacer y alto IMC pediátrico.^{46,47} En el presente trabajo, rs1111875 de *HHEX* se asoció a concentraciones altas de triglicéridos en niños mestizos. En México, no existen investigaciones que confirmen la implicación de esta variante de *HHEX* en el desarrollo del SMet ni sus componentes en niños. Por ello, este trabajo sería el primero en encontrar una relación entre esta variante y las concentraciones altas de triglicéridos, lo cual se avala con la hipótesis de Liu-Sijun *et al.*,⁴⁸ quienes explican que *HHEX* influye en las concentraciones de triglicéridos por su papel en la señalización de la insulina y la función de los islotes pancreáticos. En este sentido, este importante resultado merece una investigación más profunda.

Otra variante estudiada en este trabajo fue I/D en el gen *ACE*; lamentablemente, las frecuencias genotípicas encontradas no mostraron equilibrio de Hardy-Weinberg.

La variante rs1800961 de *HNF4A* se ha asociado a DMT2 en varias poblaciones; resulta interesante que en la población mexicana la variante T130I se asoció a la DMT2 de debut temprano.⁴⁹ En este estudio, T130I se asoció a concentraciones altas de insulina y HOMA-IR en niños de áreas rurales, lo cual sugiere que esta variante incrementa la susceptibilidad al desarrollo de DMT2 a edades tempranas en la población maya. Se conoce que el incremento de HOMA-IR se asocia a un estado de hiperinsulinemia compensatoria sostenida que provoca el agotamiento de las células β y la DMT2.⁵⁰

Por último, estos resultados sugieren que la población maya presenta un estado de riesgo que no necesariamente implica obesidad, lo cual lleva a alteraciones metabólicas en edades escolares. Nuestros hallazgos señalan la participación de estas variantes genéticas en el SMet en niños mayas.

Financiamiento

La investigación fue respaldada por el proyecto PAPIIT-DGAPA, mediante la subvención IN231511, y por la Secretaría de Salud de Campeche.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos se llevaron a cabo conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores siguieron los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Yakub M, Schulze KJ, Khatri SK, Stewart CP, Christian P, West KP. High plasma homocysteine increases the risk of metabolic syndrome in 6 to 8-year-old children in rural Nepal. *Nutrients*. 2014;6(4):1649-1661. DOI: 10.3390/nu6041649
2. Melka MG, Abrahamowicz M, Leonard GT, Perron M, Richer L, Veillette S, et al. Clustering of the metabolic syndrome components in adolescence: role of visceral fat. *PLoS One*. 2013;8(12):e82368. DOI: 10.1371/journal.pone.0082368
3. Parra-Salcedo F, Contreras-Yáñez I, Elías-López D, Aguilar-Salinas CA, Pascual-Ramos V. Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between MetS and disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:34. DOI: 10.1186/s13075-015-0549-x
4. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013;43(5):114-123. DOI: 10.1016/j.cppeds.2013.02.004
5. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*. 2014;344(6189):1280-1285. DOI: 10.1126/science.1251688
6. Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Fernández-Rodríguez LG, Rubí-Castellanos R, Rodríguez-Loya C, Velarde-Félix JS, et al. Admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on paternal lineages. *J Hum Genet*. 2012;57(9):568-574. DOI: 10.1038/jhg.2012.67
7. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(21):8611-8616. DOI: 10.1073/pnas.0903045106
8. Wilson HJ, Dickinson F, Griffiths PL, Bogin B, Hobbs M, Varela-Silva MI. Maternal short stature does not predict their children's fatness indicators in a nutritional dual-burden sample of urban Mexican Maya. *Am J Phys Anthropol*. 2014;153(4):627-634. DOI: 10.1002/ajpa.22463
9. Walker SE, Gurka MJ, Oliver MN, Johns DW, DeBoer MD. Racial/ethnic discrepancies in the metabolic syndrome begin in childhood and persist after adjustment for environmental factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(2):141-148. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.05.006
10. Kong X, Zhang X, Xing X, Zhang B, Hong J, Yang W. The association of type 2 diabetes loci identified in genome-wide association studies with metabolic syndrome and its components in a Chinese population with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143607. DOI: 10.1371/journal.pone.0143607
11. Cieza-Borrella C, Díaz-Soto G, Martínez-Pino I, Puig-Domingo M, González-Sarmiento R. Early-onset type 2 diabetes mellitus is associated to HNF4A T130I polymorphism in families of central Spain. *J Investig Med*. 2014;62(8):968-974. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000114
12. Rastegari A, Rabbani M, Sadeghi HM, Imani EF, Hasanzadeh A, Moazen F. Association of KCNJ11 (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. *Adv Biomed Res*. 2015;4:1. DOI: 10.4103/2277-9175.148256
13. Kamura Y, Iwata M, Maeda S, Shimamura S, Koshimizu Y, Honoki H, et al. FTO gene polymorphism is associated with type 2 diabetes through its effect on increasing the maximum BMI in Japanese men. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165523. DOI: 10.1371/journal.pone.0165523
14. Florez JC, Jablonski KA, Sun MW, Bayley N, Kahn SE, Shamoon H, et al. Effects of the type 2 diabetes-associated PPARG P12A polymorphism on progression to diabetes and response to troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1502-1509. DOI: 10.1210/jc.2006-2275
15. Lara-Riegos JC, Ortiz-Lopez MG, Pena-Espinoza BI, Montufar-Robles I, Pena-Rico MA, Sanchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4alpha, KCNJ11, PPARGamma, CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene*. 2015;565(1):68-75. DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.065
16. Al-Serri A, Ismael FG, Al-Bustan SA, Al-Rashdan I. Association of the insertion allele of the common ACE gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Kuwaiti cardiovascular disease patients. *J Renin Angiotensins Aldosterone Syst*. 2015;16(4):910-916. DOI: 10.1177/1470320315610255
17. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López MG, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vázquez R, et al. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol*. 2007;79(1):111-119. DOI: 10.1353/hub.2007.0022
18. Fang H, Li Y, Du S, Hu X, Zhang Q, Liu A, et al. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children. *BMC Med Genet*. 2010;11:136. DOI: 10.1186/1471-2350-11-136
19. Wang Y, Qiao W, Zhao X, Tao M. Quantitative assessment of the influence of hematopoietically expressed homeobox variant (rs1111875) on type 2 diabetes risk. *Mol Genet Metab*. 2011;102(2):194-199. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.09.013
20. Li T, Wu X, Zhu X, Li J, Pan L, Li P, et al. Association analyses between the genetic polymorphisms of HNF4A and FOXO1 genes and Chinese Han patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2011;353(1-2):259-265. DOI: 10.1007/s11010-011-0794-5
21. Wan J, Jiang X, Bai J, Shen D, Wang T. The effects of E23K polymorphism in Kir6.2 subunit on insulin sensitivity in skeletal muscle cells by long-chain fatty acyl CoA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):496-501. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.070
22. Romero-Hidalgo S, Villarreal-Molina T, González-Barrios JA, Canizales-Quinteros S, Rodríguez-Arellano ME, Yáñez-Velazco LB, et al. Carbohydrate intake modulates the effect of the ABCA1-R230C variant on HDL cholesterol concentrations in premenopausal women. *J Nutr*. 2012;142(2):278-283. DOI: 10.3945/jn.111.152421
23. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodriguez-Cruz M, Miliar-Garcia A, et al. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*. 2008;57(2):509-513. DOI: 10.2337/db07-0484
24. Sinorita H, Madian M, Pramono RB, Purnama LB, Iksan MR, Asdie AH. ACE gene insertion/deletion polymorphism among patients with type 2 diabetes, and its relationship with metabolic syndrome at Sardjito Hospital Yogyakarta, Indonesia. *Acta Med Indones*. 2010;42(1):12-16.
25. Yang SJ, Kim S, Park H, Kim SM, Choi KM, Lim Y, et al. Sex-dependent association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and obesity in relation to sodium intake in children. *Nutrition*. 2013;29(3):525-530. DOI: 10.1016/j.nut.2012.09.001

26. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439-444. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044
27. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494-2497. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7
28. Povel CM, Beulens JW, van der Schouw YT, Dolle ME, Spijkerman AM, Verschuren WM, et al. Metabolic syndrome model definitions predicting type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):362-368. DOI: 10.2337/dc11-2546
29. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, Vasanji Z, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med.* 2007;13(3):340-347. DOI: 10.1038/nm1546
30. Acuña-Alonso V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hunemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2877-2885. DOI: 10.1093/hmg/ddq173
31. Xi B, Zhang M, Wang C, Shen Y, Zhao X, Wang X, et al. The common SNP (rs9939609) in the FTO gene modifies the association between obesity and high blood pressure in Chinese children. *Mol Biol Rep.* 2013;40(2):773-778. DOI: 10.1007/s11033-012-2113-y
32. Villalobos-Compartán M, Teresa Flores-Dorantes M, Villarreal-Molina MT, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(10):2296-2301. DOI: 10.1038/oby.2008.367
33. Muñoz-Yáñez C, Pérez-Morales R, Moreno-Macías H, Calleros-Rincón E, Ballesteros G, González RA, et al. Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-trait in Mexican children. *Genet Mol Biol.* 2016;39(4):547-553. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0267
34. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Villalobos-Compartán M, Villarreal-Molina T, Romero-Hidalgo S, López-Contreras B, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in mexican children and adults. *PLoS One.* 2013;8(8):e70640. DOI: 10.1371/journal.pone.0070640
35. García-Solís P, Reyes-Bastidas M, Flores K, García OP, Rosado JL, Méndez-Villa L, et al. Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *Br J Nutr.* 2016;116(10):1834-1840. DOI: 10.1017/S0007114516003779
36. Marcadent A, Fuchs FD, Matte U, Sperb F, Moreira LB, Fuchs SC. Effects of FTO RS9939906 and MC4R RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:103. DOI: 10.1186/1475-2840-12-103
37. He W. PPARgamma2 polymorphism and human health. *PPAR Res.* 2009;2009:849538. DOI: 10.1155/2009/849538
38. Siersbaek R, Nielsen R, Mandrup S. PPARgamma in adipocyte differentiation and metabolism—novel insights from genome-wide studies. *FEBS Lett.* 2010;584(15):3242-3249. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.06.010
39. Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A, Karam-Araujo R, Suárez F, Gómez-Zamudio J, et al. Association between PPAR-gamma2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Sci Rep.* 2016;6:24472. DOI: 10.1038/srep24472
40. Erekat S, Nasereddin A, Azmi K, Abdeen Z, Amin R. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene on metabolic and clinical characteristics in the Palestinian type 2 diabetic patients. *PPAR Res.* 2009;2009:874126. DOI: 10.1155/2009/874126
41. Zhuang L, Zhao Y, Zhao W, Li M, Yu M, Lu M, et al. The E23K and A190A variations of the KCNJ11 gene are associated with early-onset type 2 diabetes and blood pressure in the Chinese population. *Mol Cell Biochem.* 2015;404(1-2):133-141. DOI: 10.1007/s11010-015-2373-7
42. Gong B, Yu J, Li H, Li W, Tong X. The effect of KCNJ11 polymorphism on the risk of type 2 diabetes: a global meta-analysis based on 49 case-control studies. *DNA Cell Biol.* 2012;31(5):801-810. DOI: 10.1089/dna.2011.1445
43. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(2):137-140. DOI: 10.1002/dmrr.777
44. Hernández-Escalante VM, Nava-González EJ, Voruganti VS, Kent JW, Haack K, Laviada-Molina HA, et al. Replication of obesity and diabetes-related SNP associations in individuals from Yucatan, Mexico. *Front Genet.* 2014;5:380. DOI: 10.3389/fgene.2014.00380
45. Burdge GC, Lillycrop KA. Nutrition, epigenetics, and developmental plasticity: implications for understanding human disease. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:315-339. DOI: 10.1146/annurev.nutr.012809.104751
46. Andersson EA, Pilgaard K, Pisinger C, Harder MN, Grarup N, Faerch K, et al. Type 2 diabetes risk alleles near ADCY5, CDKAL1 and HHEX-IDE are associated with reduced birthweight. *Diabetologia.* 2010;53(9):1908-1916. DOI: 10.1007/s00125-010-1790-0
47. Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, Annaiah K, Wang K, Kim CE, et al. Examination of all type 2 diabetes GWAS loci reveals HHEX-IDE as a locus influencing pediatric BMI. *Diabetes.* 2010;59(3):751-755. DOI: 10.2337/db09-0972
48. Liu S, Qian Y, Lu F, Dong M, Lin Y, Li H, et al. Genetic variants at 10q23.33 are associated with plasma lipid levels in a Chinese population. *J Biomed Res.* 2014;28(1):53-58. DOI: 10.7555/JBR.27.20120091
49. Menijvar M, Granados-Silvestre MA, Montufar-Robles I, Herrera M, Tusie-Luna MT, Canizales-Quinteros S, et al. High frequency of T130I mutation of HNF4A gene in Mexican patients with early-onset type 2 diabetes. *Clin Genet.* 2008;73(2):185-187. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00928.x
50. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1747-1752. DOI: 10.2337/dc07-0358