

Genómica de enfermedades cardiometabólicas: contribuciones de grupos de investigación en México

Mayra Domínguez-Pérez,¹ Leonor Jacobo-Albavera,¹ Samuel Canizales-Quinteros² y
Ma. Teresa Villarreal-Molina^{1*}

¹Laboratorio de Genómica de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto Nacional de Medicina Genómica; ²Unidad Periférica de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México

Resumen

El estudio de la genética de las enfermedades complejas ha contribuido a identificar individuos en riesgo de desarrollar dichas enfermedades, nuevas vías involucradas en su fisiopatología, así como potenciales blancos farmacológicos para su tratamiento y prevención. La identificación de variantes de riesgo de origen nativoamericano potencialmente podría beneficiar a cualquier paciente, sin importar su origen étnico. Esta revisión aborda algunas de las contribuciones más importantes de investigadores mexicanos al entendimiento de la genómica de enfermedades cardiometabólicas en la población de México, incluida la identificación de variantes específicas y estudios de genómica poblacional, con énfasis en abordajes evolutivos para estudiar las enfermedades complejas. Son necesarias colaboraciones multicéntricas con el análisis de grandes cohortes a largo plazo que incluyan datos genómicos, multiómicos, caracterización fina de los fenotipos y datos de exposición ambiental para aplicar estos conocimientos a la medicina de precisión.

PALABRAS CLAVE: Asociación genética. Enfermedades cardiometabólicas. Genómica. Poblaciones mexicana y nativa americana. Selección positiva.

Genomics of cardiometabolic disease: contributions of Mexican research groups

Abstract

Understanding the genetic architecture of complex disease has helped identify at risk individuals, new pathways involved in pathophysiology, and potential pharmacological targets for prevention and/or treatment. Thus, the identification of susceptibility variants of Native American origin can potentially benefit any patient, regardless of ethnic origin. The purpose of this review is to provide an overview of the most relevant contributions of Mexican researchers to knowledge on genomics of cardiometabolic disease in the Mexican population, including ethnic-specific variants and population genomics studies, stressing the importance of evolutionary approaches in understanding complex disease. Collaborative efforts and large long-term cohort studies including genomic, multi-omic, fine phenotyping and environmental exposure data are necessary to identify the clinical relevance of these variants and how they interact with the environment, to apply this knowledge to precision medicine.

KEYWORDS: Genetic association. Cardiometabolic disease. Genomics. Mexican and Native American populations. Positive selection.

*Correspondencia:

Ma. Teresa Villarreal-Molina

E-mail: mvillareal@inmegen.gob.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: 30-11-2024

Fecha de aceptación: 09-01-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25000939

Gac Med Mex. 2025;161:70-78

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Los estudios genómicos que identifican variantes genéticas asociadas a rasgos complejos en diferentes poblaciones han realizado importantes contribuciones para comprender la arquitectura genética y las bases biológicas de las enfermedades humanas, así como para identificar a los individuos con mayor riesgo de desarrollar dichas enfermedades, nuevas vías implicadas en la fisiopatología y potenciales blancos farmacológicos en materia de prevención o tratamiento. Sin embargo, las investigaciones a gran escala no han logrado percibir la diversidad global, ya que se basan principalmente en poblaciones de ascendencia europea.^{1,2} Más de una década después de la publicación de los primeros estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), la subrepresentación de las poblaciones no europeas se ha convertido en una preocupación para la salud pública y la ciencia, ya que este sesgo tiene importantes implicaciones al momento de predecir el riesgo de una enfermedad en diferentes poblaciones. La identificación de variantes de susceptibilidad específicas de una población es útil no solo para calcular el riesgo de una enfermedad en diferentes grupos étnicos, sino también para ayudar a identificar mecanismos fisiopatológicos previamente desconocidos y nuevos blancos farmacológicos que podrían beneficiar a cualquier paciente, sin importar su origen étnico. El propósito de esta revisión es proporcionar una visión general de las contribuciones más relevantes de investigadores mexicanos para la comprensión de la genómica de las enfermedades cardiometabólicas en la población mexicana.

La importancia de estudiar a las poblaciones nativas y mestizas de América

Estudiar la genética de las poblaciones nativas de América (NATAM) es particularmente relevante no solo porque están subrepresentadas en los estudios genómicos, sino también porque los grupos humanos que descienden de ellas estuvieron sometidos a procesos evolutivos que modelaron su arquitectura genética, lo cual probablemente tiene implicaciones para la salud de las poblaciones actuales de México y América Latina. Estos procesos evolutivos pudieron contribuir a la alta prevalencia de enfermedades metabólicas tales como la obesidad, la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica

(MAFLD), la hipertrigliceridemia, la hipoalfalipoproteinemia y la diabetes tipo 2 (DT2) en la población mexicana.^{3,4}

Las primeras estimaciones de las proporciones de ancestría global en la población mexicana fueron reportadas por Lisker *et al.* hace varias décadas, con base en la presencia de variantes proteicas de los grupos sanguíneos ABO, MN, Rh y Duffy, haptoglobina, albúmina y factor BF, hemoglobina y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.⁵⁻⁷ Estas estimaciones fueron muy similares a las actuales formuladas con base en datos del genoma completo, que indican que la población mexicana tiene en promedio de 50 a 55 % de ancestría nativa americana, proporción que disminuye gradualmente de norte a sur a lo largo del territorio de México.^{8,9} Entre los estudios y cohortes de poblaciones mestizas mexicanas que han contribuido de manera significativa a la investigación genómica de enfermedades metabólicas se encuentran los siguientes: estudios de cohortes de adultos mexicanos,¹⁰⁻¹² el Estudio de Investigación sobre la Obesidad en Niños Mexicanos (ORSMEC),¹³ la Cohorte de Obesidad Infantil-Proyecto Infancia Saludable (COIPIS) del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado;¹⁴ estudios en niños en edad escolar,¹⁵ la cohorte de Cirugía de Obesidad en Mexicanos,¹⁶ la Cohorte de Trabajadores de la Salud, con especial énfasis en osteoporosis y rasgos metabólicos;¹⁷ la cohorte de Genética de la Enfermedad Aterosclerótica (GEA), diseñada para identificar factores genéticos asociados a la enfermedad arterial coronaria y sus factores de riesgo;¹⁸ y más recientemente, el Biobanco Mexicano.¹⁹

Además, diversos grupos de colaboración internacional que incluyen a investigadores mexicanos también han contribuido de forma relevante, tales como la Iniciativa Slim en Medicina Genómica para las Américas (SIGMA),²⁰ el Estudio Prospectivo de la Ciudad de México (MCPS),²¹ la Iniciativa de la Red Nacional de Obesidad México del Instituto Mexicano del Seguro Social^{22,23} y cohortes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.²⁴⁻²⁶ Los estudios de genes candidatos y los GWAS en población mexicana han confirmado el efecto de numerosas variantes genéticas comunes que confieren susceptibilidad a enfermedades metabólicas descubiertas en europeos, como la variante rs7903146 del gen *TCF7L2* (factor de transcripción 7 tipo 2) asociada a la DT2,²⁷⁻³⁰ y la variante rs9939609 del gen

FTO (alfa-cetoglutarato dioxigenasa FTO) asociada a mayor índice de masa corporal (IMC) y obesidad.³¹

La frecuencia de algunos de los alelos comunes asociados a enfermedades complejas se encuentra notablemente incrementada en las poblaciones NATAM de México, como la variante Ile148Met (rs738409) del gen de la adiponutrina o *PNPLA3*, un polimorfismo funcional asociado a todas las etapas de la esteatosis hepática.³²⁻³⁶ La frecuencia del alelo 148Met es de 22 % en europeos, 51 % en mestizos mexicanos y 75 % en grupos NATAM de México.³³ La asociación de este polimorfismo a MAFLD de manera consistente en diferentes poblaciones ha llevado a realizar estudios funcionales que han ayudado a esclarecer la fisiopatología de esta enfermedad. La adiponutrina es una proteína de gotas lipídicas con altos niveles de expresión en el hígado y el tejido adiposo, que transfiere ácidos grasos insaturados de los triglicéridos a los fosfolípidos.^{37,38} La sustitución de isoleucina por metionina altera esta función al abolir su actividad de remodelación lipídica, aunque su efecto sobre la acumulación de triglicéridos hepáticos resulta de la transrepresión de otra lipasa (ATGL/*PNPLA2*), lo cual provoca una menor lipólisis hepática. Recientemente, se encontró que esta variante provoca disfunción mitocondrial hepática, la cual a su vez disminuye la lipogénesis hepática de *novo* e incrementa la cetogénesis.³⁹ La alta frecuencia alélica y la interacción de esta variante con la obesidad probablemente contribuyen a la mayor prevalencia de MAFLD en la población mexicana.^{32,35}

Otro ejemplo de un polimorfismo con una muy alta frecuencia alélica en la población NATAM es la variante -677C/T (rs1801133) en el gen de la metil-tetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*). La actividad de esta enzima es aproximadamente 50% menor en individuos homocigotos *MTHFR* -677T/T.⁴⁰ Este polimorfismo no sinónimo (p.Ala222Val) se ha asociado a una amplia variedad de fenotipos tales como niveles elevados de homocisteína,⁴¹ defectos del tubo neural, fisuras faciales, cardiopatías congénitas⁴² y otros fenotipos cardiovasculares.⁴³⁻⁴⁵ Los resultados de metaanálisis recientes sugieren que esta variante también incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, particularmente en poblaciones asiáticas, hispanas o latinas, de mediana edad y de adultos mayores.^{46,47} Estas asociaciones no siempre son consistentes, posiblemente debido a diferencias en consumo de folato en la dieta.⁴⁵

Es importante mencionar que el alelo -677T es muy común en los mestizos mexicanos (frecuencia alélica

de 52 %), y su frecuencia es la más alta en el mundo en ciertos grupos NATAM de México (> 80 % en los grupos mocho, kaqchiquel y chuj del sureste de México, y > 70 % en mazatecos, mixtecos, zapotecos, totonacos y mazahuas).⁴⁸ Se desconoce la razón por la que aumentó su frecuencia en estas poblaciones, y dos escaneos independientes no lograron identificar ninguna señal sugestiva de selección positiva para esta variante.^{49,50} No obstante, se sugiere que la ancestría NATAM de la población mexicana podría contribuir a la alta prevalencia de enfermedades asociadas al déficit de folato.

Hallazgos nuevos en la población mexicana

Entre las contribuciones más destacadas de investigadores mexicanos a la genómica de las enfermedades metabólicas se encuentra la identificación de variantes específicas o más frecuentes en poblaciones de América Latina y de genes nuevos asociados a enfermedades metabólicas.

ABCA1/Arg230Cys y fenotipos cardiometabólicos

Mediante una estrategia de fenotipos extremos de niveles de c-HDL, se encontró una variante de cambio de sentido en el gen transportador de colesterol dependiente de ATP conocido como *ABCA1* (rs9282541, Arg230Cys). Esta variante es aparentemente privativa de poblaciones NATAM y poblaciones mestizas derivadas, y se asocia fuertemente a niveles más bajos de c-HDL en mestizos mexicanos e individuos NATAM.^{10,51} Debido a que esta variante tiene implicaciones en la salud y en la genómica poblacional, algunos genomistas internacionales argumentaron a favor de incluir a las poblaciones latinoamericanas en el proyecto 1000 Genomas.⁵² La asociación de la variante con niveles más bajos de c-HDL fue repli- cada en varios estudios independientes.⁵³⁻⁵⁶ El alelo 230Cys, por su parte, reduce la capacidad de eflujo de colesterol *in vitro* en aproximadamente 30 %. Además, una prueba de selección positiva basada en la longitud de haplotipos (índice de haplotipo integrado o iHS) identificó que el haplotipo que contiene la variante 230Cys es más largo que el ancestral, lo que sugiere un proceso de selección positiva posiblemente al conferir resistencia a enfermedades infecciosas tales como la malaria. No obstante, a pesar de

asociarse a dislipemia y síndrome metabólico, ambos factores de riesgo coronarios bien establecidos, la variante se asoció a menor riesgo de enfermedad arterial coronaria prematura en la cohorte GEA, probablemente debido a efectos pleiotrópicos.²¹

Esta variante se ha asociado de manera inconsistente a niveles de triglicéridos, IMC y DT2,^{51,54,57-59} lo cual sugiere la participación de otros factores ambientales como la dieta. Notablemente, dos estudios independientes reportaron interacciones de esta variante con macronutrientes dietéticos con diferencias de acuerdo con el sexo. Así, las mujeres premenopáusicas portadoras de la variante ABCA1/Arg230Cys que consumían una dieta con proporciones más bajas de grasas y más altas de carbohidratos mostraron un patrón metabólico global desfavorable, con niveles más bajos de c-HDL y adiponectina, niveles más altos de triglicéridos, mayor índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y mayor proporción de tejido adiposo visceral con respecto al subcutáneo.^{60,61}

Mediante diferentes abordajes, otros estudios han proporcionado más evidencia de las implicaciones nutrigenéticas de esta variante. En un estudio que evaluó el efecto de un portafolio dietético diseñado para incrementar las concentraciones plasmáticas de c-HDL en pacientes con dislipidemia, las mujeres portadoras de la variante Arg230Cys mostraron una mejor respuesta.⁶² Otro estudio encontró una correlación de frecuencias de 230Cys con datos arqueológicos de polen de *Zea* en Mesoamérica y Centroamérica. Además, los resultados de simulaciones de coalescencia bajo neutralidad y análisis de selección natural basado en diferencias de frecuencias alélicas entre poblaciones conocido como índice de fijación (F_{ST}) sugirieron que la domesticación del maíz fue la fuerza impulsora que aumentó la frecuencia del alelo 230Cys en esta región.⁶³ En conjunto, estos estudios apuntan que las interacciones gen-dieta desempeñan un papel importante en la variación interindividual de los niveles de lípidos y otros fenotipos metabólicos.

Puesto que la proteína ABCA1 regula el contenido de colesterol y fosfolípidos en la membrana plasmática, afectando las balsas lipídicas, la formación de micropartículas y la señalización celular en todos los tipos celulares, es probable que estudios futuros esclarezcan el posible papel de la variante ABCA1/Arg230Cys en otros fenotipos como la trombosis, los trastornos neurológicos, la susceptibilidad a infecciones virales y la degeneración macular relacionada con la edad,⁶⁴ entre otros.

Haplótipo SLC16A11 y DT2

En 2014, un GWAS realizado por el grupo SIGMA identificó un locus nuevo asociado a un riesgo 20 % mayor a desarrollar DT2, replicado en varios estudios independientes. El haplotipo dentro del gen *SLC16A11* fuertemente asociado a la DT2 incluye cuatro sustituciones de aminoácidos: p.Val113Ile, p.Asp127Gly, p.Gly340Ser y p.Pro443Thr. Aunque la frecuencia del haplotipo es baja en europeos, es alta entre las poblaciones NATAM (aproximadamente 50 %); aparentemente está presente en los humanos modernos por introgresión tras el mestizaje con los neandertales.²⁰ Este descubrimiento llevó a numerosas investigaciones que reportaron asociaciones de este haplotipo con DT2, otros rasgos metabólicos y metabolómicos, así como interacciones gen-gen y gen-estilo de vida no solo en mexicanos, sino también en japoneses, chilenos y otras poblaciones NATAM.⁶⁵⁻⁶⁹ El haplotipo de riesgo en *SLC16A11* también se asoció a una menor acción de la insulina, a niveles séricos más altos de alanina aminotransferasa y gammaglutamil transferasa en pacientes con DT2 y a un mayor tamaño de los adipocitos subcutáneos en mujeres con peso normal⁷⁰.

Estudios funcionales que buscan entender el papel de este transportador de monocarboxilatos acoplado a protones en la fisiopatología de DT2 han revelado que el haplotipo reduce la expresión hepática de *SLC16A11*, así como su localización en la superficie celular. Además, induce cambios en el metabolismo de ácidos grasos y lípidos asociados a un mayor riesgo de DT2.⁷¹ No obstante, los estudios en modelos murinos han producido resultados discrepantes,^{72,73} lo cual justifica realizar más estudios en diferentes tejidos para determinar si aumentar la función de *SLC16A11* podría o no tener beneficios terapéuticos.

SIDT2 Val636Ile, niveles de c-HDL y enfermedad arterial coronaria prematura

Más recientemente, en un GWAS para niveles de lípidos séricos en distintas cohortes mexicanas (incluidas GEA y ORSMEC) se identificó por primera vez una variante no sinónima dentro del gen *SID1*, miembro de la familia de transportadores transmembrana 2 (*SIDT2*). Esta variante se asoció a niveles séricos más altos de c-HDL, ApoA1 y glicerofosfolípidos, a niveles más bajos de c-LDL y ApoB, así como a un menor riesgo de enfermedad arterial coronaria prematura. La variante (p.Val636Ile) tiene una baja

frecuencia en europeos (1 %), una mayor frecuencia en mestizos mexicanos (10.3 %) y una frecuencia más alta en poblaciones NATAM (15 %). SIDT2 es una proteína lisosomal implicada en la degradación de ácidos nucleicos y el transporte intracelular de colesterol. Experimentos de mutagénesis dirigida en células HEK293T mostraron que la proteína con la variante Ile636 aumentó la captación de dehidroergosterol, un análogo del colesterol, lo cual sugiere que la variante causa una ganancia de función.¹⁶

Un estudio reciente mostró que la sobreexpresión de SIDT2 y ApoA1 provoca una mayor secreción de ApoA1 por las células HepG2, lo cual sugiere un papel novedoso para SIDT2 como una proteína que forma un complejo con ApoA1 y mejora su secreción al espacio extracelular.⁷⁴ Estos análisis funcionales son compatibles con su asociación a niveles más altos de c-HDL y destacan el papel de SIDT2 como un actor previamente desconocido en el metabolismo de colesterol/lipoproteínas y el riesgo cardiovascular, lo cual llevará a más investigaciones para entender el papel que desempeña el transporte intracelular de colesterol en las enfermedades humanas.

MC4R Ile269Asn y obesidad

Se sabe que las mutaciones de pérdida de función en el gen del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), un regulador clave del peso corporal altamente expresado en el hipotálamo, causan formas hereditarias de obesidad.^{75,76} Un estudio reciente describió una mutación poco frecuente en este gen (Ile269Asn, rs79783591) asociada tanto a obesidad infantil como adulta en la población mexicana. A pesar de su baja frecuencia (de aproximadamente 0.5 %), esta variante se asoció significativamente a obesidad infantil y del adulto; y los autores sugirieron que el alelo 269Asn podría haber surgido como una mutación fundadora en las poblaciones NATAM de México.⁷⁷ La importancia de esta variante quedó confirmada en la cohorte MCPS, en la cual la frecuencia del alelo de riesgo fue de 1.1 % de acuerdo con los hallazgos en 144 000 exomas de participantes de la Ciudad de México. En este estudio se infirió una frecuencia alélica de 1.6 % en los grupos indígenas de México, y una frecuencia alélica menor a 0.05 % en individuos africanos y europeos.²¹ Esta variante también incrementa la susceptibilidad a DT2 a través de efectos dependientes e independientes de la obesidad en la población mexicana,⁷⁸ mientras que un estudio posterior sugirió que la asociación de *MC4R* Ile269Asn con DT2 es específica para el sexo masculino.⁷⁹

Se ha propuesto que esta variante es uno de los contribuyentes genéticos más importantes a la obesidad en la población mexicana. Aunque se desconoce si se trata de una mutación accionable con implicaciones para la medicina de precisión, un estudio reciente comparó la respuesta a corto plazo (seis meses) a una dieta restrictiva, a tratamiento farmacológico y a cirugía mediante baipás gástrico en Y de Roux de individuos mexicanos con obesidad, con y sin la variante *MC4R* Ile269Asn. Los resultados del estudio sugieren que la presencia de al menos un alelo funcional de *MC4R* parece ser suficiente para permitir la pérdida de peso a corto plazo en respuesta a estos tres tratamientos.⁸⁰ Se requieren más investigaciones para descubrir otros efectos metabólicos de esta variante, así como posibles estrategias de prevención y medicina de precisión.

Variante MATE L125F y respuesta a la metformina

Los factores genéticos desempeñan un papel en la respuesta individual al tratamiento con metformina.⁸¹ En un estudio multiétnico que incluyó a 68 individuos mexicanos, se identificó una variante de cambio de sentido en el gen *SLC47A1* (rs77474263, Leu125Phe). Este gen codifica la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas 1 (MATE1), un transportador de cationes para varios solutos, incluida la metformina. Estudios *in vitro* en células HEK-293 mostraron una reducción notable del transporte de metformina en presencia del cambio de aminoácido Leu125Phe.⁸² Según la Base de Datos de Agregación del Genoma,⁸³ el alelo 125Phe es frecuente en latinoamericanos (11.5 %), casi ausente en otras poblaciones, y se encontró que es más frecuente entre los grupos NATAM (27 %), lo cual sugiere un origen nativoamericano.⁸⁴ Al buscar las consecuencias funcionales de esta variante, se compararon los niveles séricos de metformina y lactato según el genotipo dos horas después de la administración oral de metformina. Los niveles de lactato fueron similares en individuos homocigotos silvestres y heterocigotos, pero aumentaron 4.5 veces en el único individuo homocigoto para MATE1 125Phe incluido. Además, la variante mostró un efecto aditivo sobre las concentraciones séricas de metformina, con los niveles más altos en el individuo homocigoto y niveles intermedios en los heterocigotos. Esta variante debe examinarse más a fondo para determinar sus implicaciones farmacogenéticas en las poblaciones de México y América Latina.

Estudios en poblaciones NATAM. Genética poblacional

Inicialmente, mediante el uso de la tecnología de microarreglos se reportó una diversidad genómica alta entre grupos NATAM que residen actualmente en México.⁸ Posteriormente, Romero Hidalgo *et al.* secuenciaron el genoma completo de 12 individuos no emparentados de seis grupos indígenas diferentes; formularon inferencias sobre la historia demográfica e identificaron una proporción de variantes de cambio de sentido predichas como dañinas mayor de la esperada, junto con una alta frecuencia de variantes previamente asociadas a diferentes fenotipos biológicos en estos genomas.⁸⁵ Un estudio posterior de 76 secuencias completas del genoma de individuos no emparentados pertenecientes a 27 grupos indígenas diferentes confirmó esos hallazgos e identificó más de 44 000 nuevas variantes (de un solo nucleótido y delecciones/inserciones).⁸⁶ Además, un análisis reciente de ADN mitocondrial secuenciado en más de 500 individuos de 60 diferentes grupos NATAM distribuidos a largo del territorio mexicano identificó los haplogrupos mitocondriales previamente reportados en América (A2, B2, C1, D1 y D4h3a), así como varios subhaplogrupos nuevos. El subhaplogrupo nuevo más frecuente fue A2+64, y estudios de inferencia filogenética sugieren que derivó de una línea materna ancestral que se expandió a las islas del Caribe.⁸⁷

Estos estudios de genómica poblacional han contribuido a reconstruir la historia demográfica de las poblaciones NATAM y a entender cómo su arquitectura genética se ha visto afectada por la geografía y el establecimiento de la agricultura en Mesoamérica.^{19,88} Además, han revelado una amplia diversidad genética, la presencia de variantes raras y comunes de origen NATAM, y han permitido hacer inferencias sobre los posibles efectos de algunas de estas variantes en los fenotipos clínicos.

Abordaje evolutivo: pruebas de selección positiva para identificar variantes clínicamente relevantes en poblaciones NATAM

Los abordajes libres de hipótesis, como los GWAS, han sido exitosos en la identificación de genes asociados a rasgos complejos. Sin embargo, los abordajes evolutivos que buscan huellas de selección positiva en todo el genoma permiten identificar variaciones funcionales que responden a cambios ambientales y que podrían asociarse a enfermedades. Por esto, es de

suma importancia identificar estas señales adaptativas, particularmente en poblaciones NATAM. Aunque se puede especular sobre los procesos evolutivos que llevaron a la selección positiva de ciertas variantes, las consecuencias fenotípicas de estas variantes en las poblaciones actuales probablemente sean el resultado de pleiotropía y/o interacción con la dieta u otros factores ambientales. Varios estudios han utilizado métodos basados en la longitud de haplotipos o en frecuencias alélicas para identificar variantes con evidencias de selección, aunque son menos frecuentes los estudios que buscan asociaciones con enfermedades o que examinan las interacciones gen-ambiente.

Un estudio de la cohorte MAIS (*Metabolic Analysis in an Indigenous Sample*) utilizó un abordaje evolutivo para identificar señales de adaptación local en 325 individuos NATAM de cinco diferentes regiones geográficas de México mediante análisis bioinformáticos iHS y de ramificación poblacional.⁸⁸ Se encontraron señales de adaptación local en todas las regiones geográficas, y solo las halladas en los genes del receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (*PPARG*) y de la proteína 1 asociada a uniones adherentes (*AJAP1*), ambos reguladores negativos de la vía de señalización de Wnt/β-catenina, fueron compartidas por todas las regiones geográficas. De manera notable, se identificaron vías enriquecidas de genes implicados en rutas metabólicas e inmunológicas. Además, se identificaron alelos bajo adaptación local que podrían influir en la composición del microbioma intestinal, destacando la importancia de la coevolución entre humanos y comunidades microbianas en respuesta a factores ambientales.

Ojeda Granados *et al.* emplearon un abordaje evolutivo diferente en poblaciones indígenas de México. Con base en genotipos distribuidos en todo el genoma y mediante una combinación de análisis de haplotipos y redes génicas, buscaron huellas genómicas de selección bajo un modelo de adaptación poligénica, asumiendo que la selección natural actúa simultáneamente sobre múltiples variantes.⁸⁹ Bajo este modelo, los autores identificaron señales genómicas de selección positiva en diferentes grupos NATAM de México. En la población seri del norte de México, encontraron señales de adaptación en genes implicados en el metabolismo del almidón y la sacarosa, así como en rutas del metabolismo de galactosa, fructosa y manosa, lo cual probablemente refleja una adaptación a la dieta. En los grupos del centro de México, reportaron señales de selección en genes pertenecientes a redes de sinapsis glutamatérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. En las poblaciones del sur de México,

además de encontrar huellas de selección similares a las de grupos del centro, identificaron huellas de selección en genes implicados en respuestas inmunes e inflamatorias a virus y tripanosomas. Esta investigación proporciona un reservorio de *loci* con posible relevancia biomédica para ser analizado en el futuro.⁸⁹

Uno de los pocos estudios que analiza asociaciones e interacciones gen-dieta bajo el abordaje evolutivo identificó una variante intrónica (rs174616) dentro del gen de la desaturasa de ácidos grasos 2 (*FADS2*), en un bloque de desequilibrio de ligamiento independiente de las señales de selección identificadas en otras poblaciones.⁵⁰ Esta variante se asoció a varios fenotipos cardiométabólicos, a una menor actividad de la desaturasa Δ-6 y a menores niveles de ácido dihomo-gamma-linolénico, así como a una mayor actividad de la desaturasa Δ-5 y mayores niveles de ácido eicosapentaenoico. Se debe mencionar que se hallaron interacciones gen-dieta significativas que implicaban al porcentaje de carbohidratos complejos consumidos en la dieta, afectando los niveles de lípidos, apolipoproteínas y adiponectina, mientras que la relación del ácido dihomo-gamma-linolénico con el índice HOMA-IR variaba según el genotipo de *FADS2*, lo cual sugiere que estos índices deben interpretarse de manera diferente de acuerdo con el genotipo.

Conclusiones

Se ha avanzado en el reconocimiento de variantes genéticas propias de poblaciones NATAM o que aumentaron su frecuencia significativamente en estas poblaciones. Se ha comenzado a entender las implicaciones de estas variantes en la salud, particularmente respecto a su asociación a fenotipos cardiométabólicos. Es necesario realizar grandes esfuerzos colaborativos con estudios de cohortes a gran escala y a largo plazo que incorporen datos genómicos y multiómicos, rasgos fenotípicos finos e información de exposición ambiental, para definir la relevancia clínica de estas variantes y cómo interactúan con el entorno, con el fin de aplicar este conocimiento en la medicina de precisión.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para hacer esta revisión.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucró datos personales de pacientes ni requirió aprobación ética. No se aplicaron las guías SAGER.

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. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. *Nature*. 2016;538(7624):161-164. DOI: 10.1038/538161a
2. Popejoy AB. Diversity in precision medicine and pharmacogenetics: methodological and conceptual considerations for broadening participation. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:257-271. DOI: 10.2147/PGPM.S179742
3. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut2022. *Salud Pública Mex*. 2023;65:s163-s168. DOI: 10.21149/14832
4. INSP [Internet]. México: Resultados de la ENSANUT 2020-2023. Instituto Nacional de Salud Pública.; 2024 Ago 29. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/presentar-resultados-de-la-ensanut-2020-2023>
5. Lisker R, Pérez-Briceño R, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in the state of Puebla, Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 1988;76(3):331-335. DOI: 10.1002/ajpa.1330760307
6. Lisker R, Ramírez E, González-Villalpando C, Stern MP. Racial admixture in a Mestizo population from Mexico City. *Am J Human Biol*. 1995;7(2):213-216. DOI: 10.1002/ajhb.1310070210
7. Lisker R, Ramírez E, Briceño RP, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol*. 1990;62(6):791-801.
8. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras A V., et al. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* (1979). 2014;344(6189):1280-1285. DOI: 10.1126/science.1251688
9. 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
10. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Rúa D, Villalobos-Comparán M, Coral-Vázquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population. *Diabetes*. 2007;56(7):1881-1887. DOI: 10.2337/db06-0905
11. Villalobos-Comparán M, Flores-Dorantes MT, 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*. 2008;16(10):2296-2301. DOI: 10.1038/oby.2008.367
12. Velázquez-Román J, Angulo-Zamudio UA, León-Sicairos N, Medina-Serrano J, DeLira-Bustillos N, Villamil-Ramírez H, et al. Association of FTO, ABCA1, ADRB3, and PPARG variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):108025. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108025
13. Morán-Ramos S, López-Contreras BE, Villarruel-Vazquez R, Ocampo-Medina E, Macías-Kauffer L, Martínez-Medina JN, et al. Environmental and intrinsic factors shaping gut microbiota composition and diversity and its relation to metabolic health in children and early adolescents: A population-based study. *Gut Microbes*. 2020;11(4):900-917. DOI: 10.1080/19490976.2020.1712985
14. Jiménez-Osorio AS, Aguilar-Lucio AO, Cárdenas-Hernández H, Muñoz-Younes C, Solares-Tlapachco J, Costa-Urrutia P, et al. Polymorphisms in adipokines in Mexican children with obesity. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1-5. DOI: 10.1155/2019/4764751

15. López-Rodríguez G, Estrada-Neria A, Suárez-Diéguex T, Tejero ME, Fernández JC, Galván M. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: differences by sex and genetic ancestry. *Gene*. 2020;754:144840. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144840
16. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Macías-Kauffer LR, Jacobo-Albavera L, López-Conterras BE, Posadas-Sánchez R, et al. Genome-wide association study identifies a functional SIFT2 variant associated with HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) levels and premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2494-2508. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315391
17. Denova-Gutiérrez E, Flores YN, Gallegos-Carrillo K, Ramírez-Palacios P, Rivera-Paredes B, Muñoz-Aguirre P, et al. Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Pública Mex*. 2016;58(6):708. DOI: 10.21149/spm.v58i6.8299
18. Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, Antúnez-Argüelles E, Bautista-Grande A, Vargas-Alarcón G, et al. Stoll M, editor. The ABCA1 gene R230C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *PLoS One*. 2012;7(11):e49285. DOI: 10.1371/journal.pone.0049285
19. Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, Quinto-Cortés CD, Barbearna-Jonas C, Medina-Muñoz SG, et al. Mexican biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature*. 2023;622(7984):775-783. DOI: 10.1038/s41586-023-06560-0
20. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Williams AL, Jacobs SBR, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014;506(7486):97-101. DOI: 10.1038/nature12828
21. Ziyatdinov A, Torres J, Alegre-Díaz J, Backman J, Mbatchou J, Turner M, et al. Genotyping, sequencing and analysis of 140,000 adults from Mexico City. *Nature*. 2023;622(7984):784-793. DOI: 10.1038/s41586-023-06595-3
22. Vázquez-Moreno M, Mejía-Benítez A, Sharma T, Peralta-Romero J, Loria-Morales D, Klunder-Klunder M, et al. Association of AMY1/AMY2 copy numbers and AMY1/AMY2 serum enzymatic activity with obesity in Mexican children. *Pediatr Obes*. 2020;15(8):e12641. DOI: 10.1111/jopo.12641
23. Loria-Morales D, Vázquez-Moreno M, González-Dzib R, Domínguez-Hernández C, Pérez-Herrera A, Robles-Ramírez RJ, et al. Association of total and pancreatic serum amylase enzymatic activity with insulin resistance and the glucose and insulin responses to oral starch test in Mexican children. *Pediatr Obes*. 2022;17(12). DOI: 10.1111/jopo.12965
24. Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet*. 2022;54(5):560-572. DOI: 10.1038/s41588-022-01058-3
25. Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna T, Pajukanta P. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 2014;63(7):887-894. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.03.012
26. Ko A, Cantor RM, Weissglas-Volkov D, Nikkola E, Reddy PMVL, Sinsheimer JS, et al. Amerindian-specific regions under positive selection harbour new lipid variants in Latinos. *Nat Commun*. 2014;5(1):3983. DOI: 10.1038/ncomms4983
27. Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdóttir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320-323. DOI: 10.1038/ng1732
28. Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Vázquez-Cárdenas P, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Guillén R, et al. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314-3321. DOI: 10.2337/db11-0550
29. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet*. 2011;75(5):612-620. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x
30. Parra E, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet*. 2007;71(4):359-366. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00780.x
31. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* (1979). 2007;316(5826):889-894. DOI: 10.1126/science.1141634
32. Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Canizales-Quinteros S, Domínguez-López A, Ponciano-Rodríguez G, et al. More evidence for the genetic susceptibility of Mexican population to nonalcoholic fatty liver disease through PNPLA3. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):250-255. DOI: 10.5604/01.3001.0010.8644
33. Larrieta-Carrasco E, Acuña-Alonso V, Velázquez-Cruz R, Barquera-Lozano R, León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, et al. PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo populations. *Mol Biol Rep*. 2014;41(7):4705-4711. DOI: 10.1007/s11033-014-3341-0
34. Flores YN, Velázquez-Cruz R, Ramírez P, Bañuelos M, Zhang Z-F, Yee HF, et al. Association between PNPLA3 (rs738409), LYPPL1 (rs12137855), PPP1R3B (rs4240624), GCKR (rs780094), and elevated transaminase levels in overweight/obese Mexican adults. *Mol Biol Rep*. 2016;43(12):1359-1369. DOI: 10.1007/s11033-016-4058-z
35. Larrieta-Carrasco E, León-Mimila P, Villarreal-Molina T, Villamil-Ramírez H, Romero-Hidalgo S, Jacobo-Albavera L, et al. Association of the I148M/PNPLA3 variant with elevated alanine transaminase levels in normal-weight and overweight/obese Mexican children. *Gene*. 2013;520(2):185-188. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.038
36. Posadas-Sánchez R, López-Uribe AR, Posadas-Romero C, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Ocampo-Arcos WA, et al. Association of the I148M/PNPLA3 (rs738409) polymorphism with premature coronary artery disease, fatty liver, and insulin resistance in type 2 diabetic patients and healthy controls. The GEA study. *Immunobiology*. 2017;222(10):960-966. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.08.008
37. Luukkonen PK, Nick A, Hölttä-Vuori M, Thiele C, Isokuortti E, Laillukka-Brück S, et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. *JCI Insight*. 2019;4(16). DOI: 10.1172/jci.insight.127902
38. Mitsche MA, Hobbs HH, Cohen JC. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 promotes transfers of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6958-6968. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002333
39. Luukkonen PK, Portan K, Ahlholm N, Rosqvist F, Dufour S, Zhang X-M, et al. The PNPLA3 I148M variant increases ketogenesis and decreases hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial function in humans. *Cell Metab*. 2023;35(11):1887-1896.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.10.008
40. Frost P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111-113. DOI: 10.1038/ng0595-111
41. Nakai K, Itoh C, Nakai K, Habano W, Gurwitz D. Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1(5):353-361. DOI: 10.2165/00129784-200101050-00005
42. Li J, Feng D, He S, Yang H, Su Z, Ye H. Association of MTHFR 677C > T gene polymorphism with neonatal defects: a meta-analysis of 81444 subjects. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2022;42(6):1811-1822. DOI: 10.1080/01443615.2022.2039908
43. Khandanpour N, Willis G, Meyer FJ, Armon MP, Loke YK, Wright AJA, et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: a case-control study and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2009;49(3):711-718. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.10.004
44. Mir R, Elfaki I, Javid J, Barnawi J, Altayar MA, Albalawi SO, et al. Genetic determinants of cardiovascular disease: The Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS3), Krüppel-Like Factor-14 (KLF-14), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), miRNAs27a and their association with the predisposition and susceptibility to Co. Life. 2022;12(11):1905. DOI: 10.3390/life12111905
45. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas A de J, Núñez-Martínez ME, Gamboa R, Huesca-Gómez C, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: Homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029618780344. DOI: 10.1177/1076029618780344
46. Kumar P, Mishra A, Prasad MK, Verma V, Kumar A. Relationship of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T variation with susceptibility of patients with ischemic stroke: A meta-analysis. *Cureus*. 2022; DOI: 10.7759/cureus.28218
47. Zhao L, Li T, Dang M, Li Y, Fan H, Hao Q, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs1801133 (677C>T) gene polymorphism with ischemic stroke risk in different populations: an updated meta-analysis. *Front Genet*. 2023;13:1021423. DOI: 10.3389/fgene.2022.1021423
48. Contreras-Cubas C, Sánchez-Hernández BE, García-Ortíz H, Martínez-Hernández A, Barajas-Olmos F, Cid M, et al. Heterogenous distribution of MTHFR gene variants among mestizos and diverse Amerindian groups from Mexico. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163248. DOI: 10.1371/journal.pone.0163248
49. García-Ortíz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, Reynolds A, Flores-Huacuja M, Snow M, et al. Unraveling signatures of local adaptation among indigenous groups from Mexico. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2251. DOI: 10.3390/genes13122251
50. Romero-Hidalgo S, Sagaceta-Mejía J, Villalobos-Comparán M, Tejero ME, Domínguez-Pérez M, Jacobo-Albavera L, et al. Selection scan in Native Americans of Mexico identifies FADS2 rs174616: evidence of gene-diet interactions affecting lipid levels and delta-6-desaturase activity. *Heliyon*. 2024;10(15):e35477. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35477
51. Acuña-Alonso V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hüneimeier 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

52. Ávila-Arcos MC. The gene variant that helped put Latinxs in the 1000 genomes project. *Nat Rev Genet.* 2022;23(12):712-713. DOI: 10.1038/s41576-022-00538-w
53. Flores-Dorantes T, Arellano-Campos O, Posadas-Sánchez R, Villa-real-Molina T, Medina-Urrutia A, Romero-Hidalgo S, et al. Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-C levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clin Chim Acta.* 2010;411(17-18):1214-1217. DOI: 10.1016/j.cca.2010.04.025
54. Ochoa-Guzmán A, Moreno-Macías H, Guillén-Quintero D, Chávez-Talavera O, Ordoñez-Sánchez ML, Segura-Kato Y, et al. R230C but not -565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL-cholesterol levels. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1061-1071. DOI: 10.1007/s40618-020-01187-8
55. Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Rodríguez-Guillén R, Ordoñez-Sánchez ML, et al. The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: a population based nation wide study. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):146-1450. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.049
56. Peña-Espinoza BI, Torre-Horta E, Ortiz-López MG, Menjivar M. ABCA1 variant rs9282541 is associated with metabolic syndrome in Maya children. *Ann Hum Genet.* 2024;88(4):279-286. DOI: 10.1111/ahg.12546
57. Gamboa-Meléndez MA, Galindo-Gómez C, Juárez-Martínez L, Gómez FE, Díaz-Díaz E, Ávila-Arcos MA, et al. Novel association of the R230C variant of the ABCA1 gene with high triglyceride levels and low high-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican school-age children with high prevalence of obesity. *Arch Med Res.* 2015;46(6):495-501. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.07.008
58. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodriguez-Cruz M, Miliar-García 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
59. Lara-Riegos JC, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, Montúfar-Robles I, Peña-Rico MA, Sánchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4α, KCNJ11, PPAR γ , CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene.* 2015;565(1):68-75. DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.065
60. Jacobo-Albavera L, Posadas-Romero C, Vargas-Alarcón G, Romero-Hidalgo S, Posadas-Sánchez R, González-Salazar M del C, et al. Dietary fat and carbohydrate modulate the effect of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) R230C variant on metabolic risk parameters in premenopausal women from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12(1):45. DOI: 10.1186/s12986-015-0040-3
61. Romero-Hidalgo S, Villarreal-Molina T, González-Barrios JA, Canizales-Quinteros S, Rodríguez-Arellano ME, Yañez-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
62. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Larrieta E, Canizales-Quinteros S, Torres N. Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):268-272. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.08.007
63. Hüneimer T, Amorim CEG, Azevedo S, Contini V, Acuña-Alonso V, Rothhammer F, et al. Kivilsid T, editor. Evolutionary responses to a constructed niche: ancient Mesoamericans as a model of gene-culture coevolution. *PLoS One.* 2012;7(6):e38862. DOI: 10.1371/journal.pone.0038862
64. Jacobo-Albavera L, Dominguez-Pérez M, Medina-Leyte DJ, González-Garrido A, Villarreal-Molina T. The role of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) in human disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1593. DOI: 10.3390/ijms22041593
65. Miranda-Lora AL, Cruz M, Molina-Díaz M, Gutiérrez J, Flores-Huerta S, Klunder-Klunder M. Associations of common variants in the SLC16A11, TCF7L2, and ABCA1 genes with pediatric-onset type 2 diabetes and related glycemic traits in families: a case-control and case-parent trio study. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(8):824-831. DOI: 10.1111/pedi.12497
66. Almeda-Valdés P, Gómez Velasco D V, Arellano Campos O, Bello-Chavolla OY, del Rocío Sevilla-González M, Viveros Ruiz T, et al. The SLC16A11 risk haplotype is associated with decreased insulin action, higher transaminases and large-size adipocytes. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(2):99-107. DOI: 10.1530/EJE-18-0677
67. Kimura Y, Higuchi I, Kobayashi M, Furugen A, Narumi K, Suzuki Y, et al. The association between SLC16A11 haplotype and lipid metabolism in Japanese patients with type 2 diabetes. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;37:100376. DOI: 10.1016/j.dmpk.2020.100376
68. Sevilla-González M, Garibay-Gutiérrez MF, Vargas-Vázquez A, Medina-García AC, Ordoñez-Sánchez ML, Clish CB, et al. Metabolomic profile alterations associated with the SLC16A11 risk haplotype following a lifestyle intervention in people with prediabetes. *Curr Dev Nutr.* 2024;8(9):104444. DOI: 10.1016/j.cdnut.2024.104444
69. Williams RC, Hanson RL, Peters B, Kearns K, Knowler WC, Bogardus C, et al. Epistasis between HLA-DRB1*16:02:01 and SLC16A11 T-C-G-T-T reduces odds for type 2 diabetes in Southwest American Indians. *Dia-betes.* 2024;73(6):1002-1011. DOI: 10.2337/db23-0925
70. Mardones L, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva AM, Troncoso-Pantoja C, Martorell M, et al. Genetic variants in the SLC16A11 gene are associated with increased BMI and insulin levels in nondiabetic Chilean population. *Arch Endocrinol Metab.* 2021; DOI: 10.20945/2359-3997000000359
71. Rusu V, Hoch E, Mercader JM, Tenen DE, Gymrek M, Hartigan CR, et al. Type 2 diabetes variants disrupt function of SLC16A11 through two distinct mechanisms. *Cell.* 2017;170(1):199-212.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.011
72. Hoch E, Florez JC, Lander ES, Jacobs SBR. Gain-of-function claims for type-2-diabetes-associated coding variants in SLC16A11 are not supported by the experimental data. *Cell Rep.* 2019;29(3):778-780. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.09.021
73. Zhang T, Qi Z, Wang H, Ding S. Adeno-associated virus-mediated knockdown of SLC16A11 improves glucose tolerance and hepatic insulin signaling in high fat diet-fed mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(02):104-111. DOI: 10.1055/a-0840-3330
74. Sampieri A, Asanov A, Méndez-Acevedo KM, Vacca L. SIDT2 associates with Apolipoprotein A1 (ApoA1) and facilitates ApoA1 secretion in hepatocytes. *Cells.* 2023;12(19):2353. DOI: 10.3390/cells12192353
75. Yeo GSH, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet.* 1998;20(2):111-112. DOI: 10.1038/2404
76. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet.* 1998;20(2):113-114. DOI: 10.1038/2407
77. Vázquez-Moreno M, Zeng H, Locia-Morales D, Peralta-Romero J, Asif H, Maharaj A, et al. The melanocortin 4 receptor p.Ile269Asn mutation is associated with childhood and adult obesity in Mexicans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1468-e1477. DOI: 10.1210/clinem/dgz276
78. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Valladares-Salgado A, Sharma T, Pérez-Herrera A, Gonzalez-Dzib R, et al. The MC4R p.Ile269Asn mutation confers a high risk for type 2 diabetes in the Mexican population via obesity dependent and independent effects. *Sci Rep.* 2021;11(1):3097. DOI: 10.1038/s41598-021-82728-w
79. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Valladares-Salgado A, Sharma T, Wacher-Rodarte N, Cruz M, et al. Sex/gender modifies the association between the MC4R p.Ile269Asn mutation and type 2 diabetes in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e112-e117. DOI: 10.1210/clinem/dgaa726
80. Salazar-Valencia IG, Villamil-Ramírez H, Barajas-Olmos F, Guevara-Cruz M, Macías-Kaufer LR, García-Ortiz H, et al. Effect of the melanocortin 4-Receptor Ile269Asn mutation on weight loss response to dietary, phentermine and bariatric surgery interventions. *Genes (Basel).* 2022;13(12):2267. DOI: 10.3390/genes13122267
81. Todd JN, Florez JC. An Update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. *Pharmacogenomics.* 2014;15(4):529-539. DOI: 10.2217/pgs.14.21
82. Ha Choi J, Wah Yee S, Kim MJ, Nguyen L, Ho Lee J, Kang J-O, et al. Identification and characterization of novel polymorphisms in the basal promoter of the human transporter, MATE1. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(10):770-780. DOI: 10.1093/fgnbc.0b013e328330eeca
83. gnomAD Browser [Internet]. Variant 17-19548051-C-T. Broad Institute; 2024. Disponible en: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/17-19548051-C-T?dataset=gnomad_r4
84. Morales-Rivera MI, Alemán-Medina R, Martínez-Hernández A, Gómez-Garduño J, Mirzaeicheshmeh E, Altamirano-Bustamante NF, et al. The L125F MATE1 variant enriched in populations of Amerindian origin is associated with increased plasma levels of metformin and lactate. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112009. DOI: 10.1016/j.bioph.2021.112009
85. Romero-Hidalgo S, Ochoa-Leyva A, Garcíarrubio A, Acuña-Alonso V, Antúnez-Argüelles E, Balcazar-Quintero M, et al. Demographic history and biologically relevant genetic variation of Native Mexicans inferred from whole-genome sequencing. *Nat Commun.* 2017;8(1):1005. DOI: 10.1038/s41467-017-01194-z
86. Aguilar-Ordóñez I, Pérez-Villatoro F, García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Ballesteros-Villacís J, González-Buenfil R, et al. Whole genome variation in 27 Mexican indigenous populations, demographic and biomedical insights. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249773. DOI: 10.1371/journal.pone.0249773
87. Flores-Huacuja M, Snow M, Ramos-Madrigal J, Contreras-Cubas C, Barajas-Olmos F, González-Oliver A, et al. Whole mitogenome analysis highlights demographic history and shared connections among distal Indigenous groups of Mexico complete mitogenome sequencing from 60 Mexican Native American groups. *bioRxiv.* 2023;2023.09.03.556146. DOI: 10.1101/2023.09.03.556146
88. García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, Cid-Soto MÁ, Córdova EJ, Centeno-Cruz F, et al. The genomic landscape of Mexican indigenous populations brings insights into the peopling of the Americas. *Nat Commun.* 2021;12(1):5942. DOI: 10.1038/s41467-021-26188-w
89. Ojeda-Granados C, Abondio P, Setti A, Sarno S, Gnechi-Ruscone GA, González-Orozco E, et al. Dietary, cultural, and pathogens-related selective pressures shaped differential adaptive evolution among Native Mexican populations. *Mol Biol Evol.* 2022;39(1). DOI: 10.1093/molbev/msab290