

La genética de las enfermedades metabólicas más prevalentes en mexicanos

Ana Ochoa-Guzmán,¹  María T. Tusié-Luna,¹  Erwin Chiquete,²  Andrea Medina-García¹  y Alicia Huerta-Chagoya^{3,4*} 

¹Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; ²Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México;

³Programs in Metabolism and Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos;

⁴Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Resumen

La prevalencia de enfermedades metabólicas en mexicanos se ha incrementado en las últimas décadas, lo que incide en una mayor carga al sistema sanitario. El estudio de la genética de enfermedades metabólicas es un proceso complejo, ya que estas son el resultado de una interacción entre factores ambientales y genéticos. Aun cuando la mayoría de los estudios de asociación de genoma completo para este tipo de enfermedades se ha enfocado en poblaciones distintas a la mexicana, se han descubierto variantes genéticas casi exclusivas de poblaciones con alta ancestría nativa americana o se han podido replicar las observadas inicialmente en otras poblaciones sin ancestría amerindia. Por lo anterior, el objetivo en esta revisión es presentar un panorama de la genética del mexicano y su relación con algunas de las enfermedades metabólicas más frecuentes en esta población, como la diabetes tipo 2, diabetes gestacional, neuropatía diabética, obesidad y dislipidemias.

PALABRAS CLAVE: Diabetes. Diabetes gestacional. Dislipidemia. Neuropatía diabética. Obesidad.

The genetics of the most prevalent metabolic diseases in Mexicans

Abstract

The prevalence of metabolic diseases in Mexicans has grown in recent decades, which increases the burden on the health system. The study of the genetics of metabolic diseases is a complex process resulting from an interaction between environmental and genetic factors. Although most genome-wide association studies for these diseases have focused on populations other than the Mexican population, genetic variants almost exclusive to populations with high Native American ancestry have been discovered, or those initially identified in different populations without Amerindian ancestry have been replicated. Therefore, the objective of this review is to present an overview of the genetics of Mexicans and their relationship with some of the most frequent metabolic diseases in this population, such as type 2 diabetes, gestational diabetes, diabetic neuropathy, obesity, and dyslipidemias.

KEYWORDS: Diabetes. Diabetic neuropathy. Dyslipidemia. Gestational diabetes. Obesity.

*Correspondencia:

Alicia Huerta-Chagoya

E-mail: ahuerta@broadinstitute.org

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: 02-12-2024

Fecha de aceptación: 21-02-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000419

Gac Med Mex. 2025;161:9-17

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

La genética de las enfermedades metabólicas más prevalentes en mexicanos

La población mexicana abarca un continuo de ancestrias parentales europeas, africanas y nativas americanas, y está expuesta a contextos ambientales y socioeconómicos diversos. Su arquitectura genética, junto con el entorno, han moldeado la alta prevalencia de enfermedades metabólicas, lo que dificulta su estudio. Como se resume en las secciones siguientes, a pesar de los pequeños tamaños de muestra, se han identificado con éxito nuevas regiones genéticas y los mecanismos funcionales inherentes a esta población. Al mismo tiempo, se espera que sirvan como incentivo para mejorar la representación de datos genómicos diversos que capturen la riqueza y variedad de la diversidad genética y cultural de las poblaciones mexicanas, allanando el camino para mitigar las desigualdades en salud.

Bases genéticas de la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 (DT2) es una entidad clínica y genéticamente heterogénea en la que participan distintos mecanismos fisiopatológicos que incluyen el defecto en la síntesis y secreción de insulina y la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona. Como resultado, los pacientes desarrollan distintos tipos de complicaciones micro y macrovasculares.¹ Si bien están descritas formas monogénicas con herencia mendeliana y disfunción de las células β pancreáticas debido a mutaciones particulares en genes como *GCK*, *HNF1A* y *HNF4A*, la mayoría de los pacientes con DT2 (aproximadamente 98 %) presenta la enfermedad como resultado de la combinación de múltiples genes que, en conjunto con distintos factores ambientales (por ejemplo, formas poligénicas), promueven el desarrollo de la enfermedad.²

La población mexicana actual representa una mezcla de distintas ancestrias, con contribuciones similares y cercanas a 50 % en promedio, de ancestría europea y nativa americana.³ Poblaciones latinoamericanas, y particularmente los mexicanos, presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de DT2, en comparación con poblaciones europeas o asiáticas, así como una edad de presentación más temprana.^{4,5} La mayoría de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) para DT2 se ha llevado a cabo en

poblaciones europeas. Como resultado de distintos metaanálisis, se han descrito más de 1200 regiones genéticas de riesgo, lo cual ha permitido comparaciones entre poblaciones de ancestrías diversas.^{6,7}

En población latina, y particularmente en población mexicana, se han identificado variantes de riesgo previamente descritas en europeos (*TCF7L2* y *KCNQ1*), variantes genéticas particulares, incluyendo un haplotipo del gen *SLC16A11*, la variante p.E508K en el gen *HNF1A*,^{8,9} y las variantes de los genes *ORC5/LHFLP3* (rs2891691) y *HDAC2* (rs106378028), figura 1.^{9,10} Estas variantes presentan mayor frecuencia en mestizos mexicanos y contribuyen importantemente al riesgo de esta entidad en los mexicanos. Uno de los ejemplos más representativos es el haplotipo de cinco polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen *SLC16A11*, compuesto por cuatro variantes de cambio de sentido (V113I, D127G, G340S y P443T) y un cambio sinónimo (L187L). A este haplotipo se le atribuye 27 % del riesgo de DT2 en México, una frecuencia de 28 % en la población general y una frecuencia mayor (48 %) en individuos con alta ancestría nativa americana ($\geq 95\%$). En contraste, su frecuencia es menor en población asiática y europea (< 12 % y < 2 %, respectivamente); en tanto, en poblaciones de África, este haplotipo es inexistente. *SLC16A11* codifica para el transportador de solutos MCT11 y su disfunción se ha relacionado con un mecanismo de lipotoxicidad hepática.¹¹ La proteína codificada por *SLC16A11*, denominada MCT11, comparte características con los transportadores transmembranales tipo 1, capaces de transportar ligandos pequeños como piruvato y lactato bidireccionalmente, a través de un mecanismo acoplado al simporte de protones (Figura 2).¹² Sin embargo, la información sobre la función de MCT11 es limitada, desconociéndose a la fecha sus principales ligandos.¹³

Hasta ahora, los análisis GWAS para DT2 en poblaciones de distintas ancestrias han incluido al menos dos millones de individuos, lo que ha permitido la construcción de puntuaciones de riesgo poligénico, que suman el efecto ponderado de las distintas variantes genéticas. La estratificación de individuos de acuerdo a los percentiles más altos de puntuaciones de riesgo poligénico para DT2 ha permitido identificar variantes genéticas de baja frecuencia con efectos mayores, acercando con ello la posibilidad de una estimación de riesgo individual con aplicaciones clínicas relevantes.¹⁴ Sin embargo, todavía es necesario generar puntuaciones de riesgo poligénico para complicaciones como la nefropatía, la retinopatía y la enfermedad cardiovascular transferibles a población

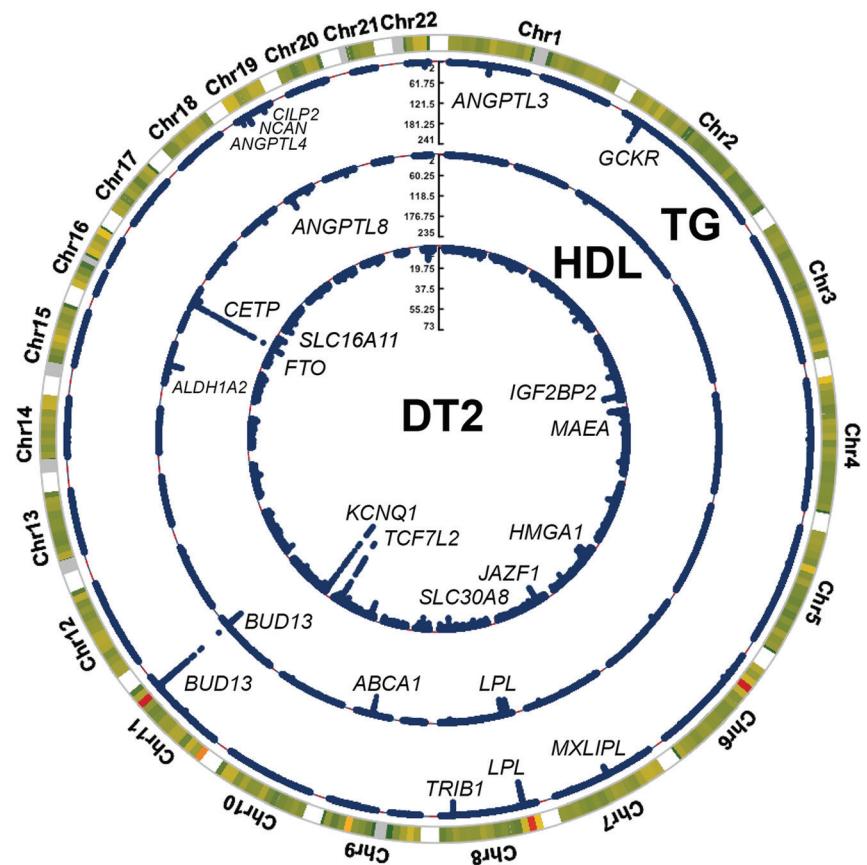


Figura 1. Gráfico de Manhattan de los resultados del metaanálisis de GWAS para DT2,⁶ niveles de colesterol-HDL y triacilgliceroles (TG)⁴⁷ en población latina/latinoamericana. Cada punto representa una variante genética y su altura indica el nivel de significación estadística de su asociación con los rasgos, expresado como $-\log_{10}(P)$ en el eje vertical superior. El círculo interno destaca los loci asociados al riesgo de DT2, el de en medio muestra los loci asociados a los niveles de colesterol-HDL y el externo representa los loci relacionados con los niveles de TG. La cinta de colores ilustra la densidad de variantes significativamente asociadas ($p < 5 \times 10^{-8}$) a alguno de los rasgos a lo largo del genoma. La escala de colores es continua, de blanco (sin variantes asociadas) a rojo (máximo número de variantes asociadas).

mexicana, que permitan identificar individuos propensos a manifestar distintas complicaciones. En conjunto, estos hallazgos sustentan la importancia de identificar variantes genéticas particulares de poblaciones diversas, que contribuyan al entendimiento de los mecanismos bioquímicos y celulares implicados en la etiología de la DT2.

Bases genéticas de la diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) es una intolerancia a los carbohidratos que se diagnostica por primera vez durante el embarazo.¹⁵ La DG puede desaparecer horas después del parto; sin embargo, entre 17 y 63 % desarrollará DT2 en un período de cinco a 16 años posterior al embarazo. La recurrencia de DG es de 35 a 80 % y está influida por el índice de masa corporal

(IMC), la paridad, las características del embarazo afectado y el intervalo entre los embarazos.¹⁶ La prevalencia de DG en mujeres de ancestría asiática es de 5 a 10 %, en mexicoamericanas de 5 a 7 %, en europeas de 2 a 4 % y en mexicanas de 13 %.¹⁷ La proporción de casos de DG atribuible al sobrepeso y la obesidad es de 41.1 % en la población general, de 39.1 % en población latina y de 52.8 % entre indígenas americanos.¹⁸

Si bien se han reportado algunos GWAS de DG, la mayor proporción de mujeres incluidas proviene de ancestría europea.^{19,20} Por ejemplo, el GWAS más grande para DG incluye a 12332 casos de mujeres gestantes y 131109 mujeres gestantes de control, todas finlandesas.²⁰ Los estudios demuestran que la DG y la DT2 tienen una correlación genética alta, ya que comparten factores genéticos de riesgo.

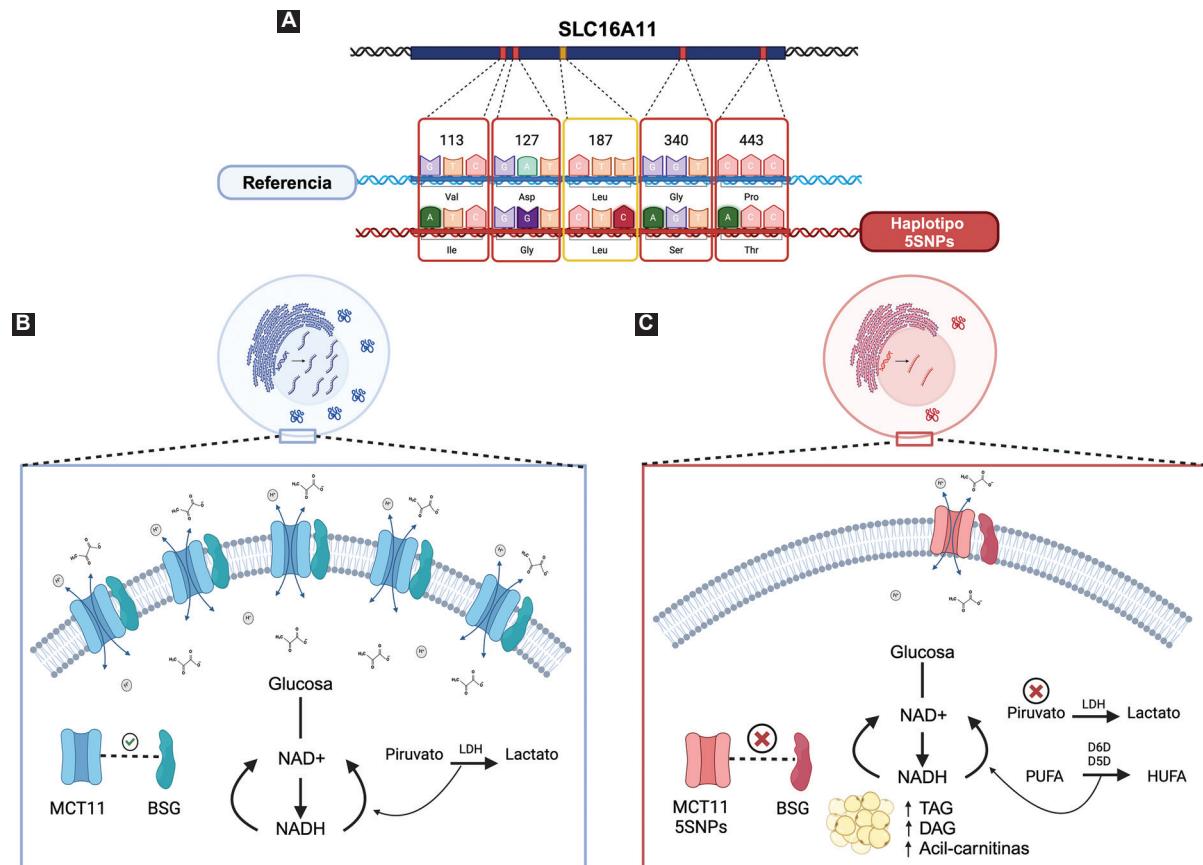


Figura 2. Haplótipo de cinco polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del gen SLC16A11 asociado a un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. **A:** representación gráfica del gen SLC16A11 junto con los haplotipos de referencia (en azul) y de riesgo (en rojo). Se indican las posiciones donde ocurren los cambios de nucleótidos (recuadros rojos), los cuales generan cambio de sentido o un cambio sinónimo (recuadro amarillo). **B:** esquema de la función del transportador SLC16A11 (MCT11) en la célula. El transportador SLC16A11 se expresa predominantemente en el retículo endoplásmico y en menor proporción en la membrana plasmática, donde interacciona con la proteína chaperona BSG. MCT11 media en el transporte bidireccional de piruvato, acoplado al movimiento de protones (simporte). Este mecanismo contribuye al equilibrio redox celular al permitir el reciclaje de NADH, ya que el piruvato intracelular puede ser convertido en lactato por la enzima LDH, que oxida NADH durante este proceso. **C:** esquema de la función del MCT11 en presencia del haplotipo cinco polimorfismos de SNP en la célula. El haplotipo reduce los niveles de expresión del transportador MCT11 y altera su interacción con la proteína chaperona BSG. Lo anterior da lugar a una menor cantidad de proteína en la membrana plasmática, lo que disminuye la tasa de transporte de piruvato. Como consecuencia, la conversión de piruvato a lactato, normalmente utilizada como una vía para reciclar NADH, se ve limitada. En su lugar, las células recurren a la síntesis de ácidos grasos altamente insaturados a partir de ácidos grasos poliinsaturados, mediante la acción de las enzimas D5D y D6D, que regeneran NAD+ al oxidar NADH. Este cambio metabólico está asociado a alteraciones en el metabolismo de lípidos, lo que incrementa los niveles de triacilgliceroles (TAG), diacilgliceroles (DAG) y acilcarnitinas.

Sin embargo, también existen regiones genéticas que influyen en mecanismos específicos del embarazo. Estos *loci* tienen tamaños de efectos más grandes sobre la DG que sobre la DT2, lo que sugiere que desempeñan un papel específico en la fisiopatología de la DG. Como es de esperarse, la DG tiene también una correlación genética alta con el componente genético que determina los niveles de glucosa en ayuno, la resistencia a la insulina y los niveles de hemoglobina glicada. Entre los genes que incluyen variantes genéticas con efecto predominante en DG

destacan GCKR, G6PC2, PCSK1, ESR1, MTNR1B, NEDD1, CMIP y MAP3K15.

Aunque en población mexicana no se ha reportado ningún GWAS para DG, se ha evaluado la participación de variantes de riesgo conocidas para rasgos del embarazo, y se ha podido replicar la asociación de variantes genéticas en los genes TCF7L2 y KCNQ1 con el riesgo a DG.²¹ La participación de TCF7L2 y KCNQ1 en el desarrollo a DT2 ha sido ampliamente documentada en múltiples poblaciones,^{6,9,10} sin embargo, es interesante que un haplotipo en el gen SLC16A11, identificado como uno de los factores de

riesgo más importantes para DT2 en población mexicana no participa en el riesgo a DG.^{9,21} También en población mexicana, otras variantes cercanas a los genes *ARAP1* (rs1552224) y *MTNR1B* (rs1387153) se asocian a niveles altos de glucosa a los 60 minutos de una carga oral de 100 g de glucosa y con disminución en la secreción de insulina en ayuno durante la segunda mitad del embarazo, respectivamente.²¹ Es interesante que la variante rs1387153 en *MTNR1B* está en desequilibrio de ligamiento con rs10830963, variante que lidera la asociación de *MTNR1B* con DG. De hecho, *MTNR1B* es el gen mayormente a asociado a DG en múltiples ancestrías.^{19,20}

Más recientemente se han comenzado a estudiar los mecanismos de acción de las variantes cuyo efecto es específico sobre DG. Por ejemplo, a través de analizar diversos tipos celulares murinos y de humanos, se identificó que dicha variación genética también se asocia a cambios en la expresión de genes en el hipotálamo, específicamente con las neuronas GABAérgicas (*GABA2*), las neuronas glutaminérgicas (*GLU7*) y las neuronas en el núcleo arcuato del hipotálamo ventromedial.²⁰ El hipotálamo está involucrado en la regulación central de la homeostasis de la glucosa, además tiene influencia en la sensibilidad y secreción de la insulina, lo que sugiere que algunas variantes genéticas asociadas a la DG participan en la adaptación a las demandas metabólicas del embarazo.

Bases genéticas de la neuropatía diabética

La neuropatía diabética (ND) es un padecimiento común en la población general, aun cuando afecta a una subpoblación humana que vive con diabetes. Se estima que más de 50 % de los pacientes con diabetes tendrá en algún momento de sus vidas alguna de las formas clínicas de ND, ya sea somática o autonómica.²²⁻²⁴ Sin embargo, esta frecuencia será variable en relación con el éxito en el control glucémico y de otros trastornos metabólicos que también afectan al nervio periférico, como la hipertrigliceridemia, hiperuricemia, obesidad y la huella lipídica (como una característica de un metaboloma afectado).²⁴⁻²⁷ Otros factores individuales también pueden modificar el riesgo y presentación de la ND, como la edad, duración de la diabetes, talla, tabaquismo, enfermedad renal crónica, concentración de algunas vitaminas, consumo excesivo de alcohol, entre otros.^{22,23,28}

La ND tiene varias formas de presentación clínica: ND somática (polineuropatía diabética sensitivo-motora, mononeuropatía, mononeuropatía múltiple y

radiculoplexopatías) y ND autonómica (neuropatía autonómica cardíaca, vejiga neurogénica, gastroparesia diabética, trastornos pupilares, disfunción erétil y de la función sudomotora).^{22,24} El síndrome más identificado es el de polineuropatía distal simétrica de predominio sensitivo, en un patrón clínico dependiente de la longitud del nervio (los nervios más largos, de las extremidades inferiores, se afectan primero que los de las superiores).²²

Las alteraciones metabólicas que conducen a la ND en el microambiente celular ocurren como consecuencia de la disponibilidad excesiva de glucosa en el interior del nervio periférico y las células de Schwann,²⁴ debido a que estos no requieren insulina para la captación de glucosa, pues no expresan GLUT4 en la superficie celular.²²⁻²⁴ Sin embargo, la ND tiene influencia genética y un fuerte condicionamiento metabólico, es decir, es un trastorno multifactorial genético-ambiental. Respecto a los polimorfismos en los genes *ACE*, *GPx-1* y *MTHFR*, se dispone de información más robusta (es decir, tamaño de muestra) y reproducible respecto a su influencia en el desarrollo de la ND. Los alelos de riesgo más importantes son *ACE* I>D, *MTHFR* 1298A/C, *GPx-1* rs1050450 y *CAT-262C/T*.^{29,30} Más recientemente, se ha concluido que otros polimorfismos previamente implicados no parecen tener una relación causal consistente (*MTHFR* C677T, *GSTM1*, *GSTT1* e *IL-10 -1082G/A*).³⁰ Estos estudios derivan de población mundial con poca representatividad hispanoamericana.

Es posible que los alelos de riesgo para ND se distribuyan de forma diferente en los distintos grupos bioétnicos o que la importancia relativa (causalidad) sea distinta en las poblaciones con ancestros específicas, por lo que es deseable disponer de información poblacional representativa. Más aún, considerando la función de los productos génicos de los alelos de riesgo identificados, también es posible que alteraciones epigenéticas, la interacción con el metaboloma específico y otros factores ambientales determinen la importancia relativa de los mismos. Se carece de GWAS en población mexicana sobre alelos de riesgo para ND; sin embargo, el polimorfismo *VEGF+936 C/T* (rs3025039) ha sido identificado como un candidato.³¹

Bases genéticas de la obesidad

La obesidad se define como acumulación de exceso de grasa corporal; sin embargo, el IMC se emplea para la clasificación de obesidad, a pesar de no ser el mejor parámetro, ya que no distingue la masa grasa

de la masa libre de grasa.³² Genéticamente, la obesidad puede ser dividida en dos categorías, monogénica y poligénica. La obesidad poligénica es la más común y sigue un patrón de herencia similar al de otras enfermedades complejas, siendo el resultado de cientos de variantes genéticas. Por otra parte, la obesidad monogénica se hereda de forma mendeliana, se presenta a edades tempranas y es más grave. Sin embargo, el descubrimiento de nuevos genes y variantes genéticas ha mostrado que ambas enfermedades comparten un componente tanto genético como biológico, específicamente en vías neuronales y del sistema nervioso central que controlan aspectos hedónicos del consumo alimentario.^{33,34}

Actualmente, más de 1000 *loci* han sido asociados a obesidad; sin embargo, estas asociaciones explican una pequeña variabilidad en el IMC de las poblaciones estudiadas.³⁵ Mediante el estudio de genes candidato fue posible descubrir variantes genéticas asociadas a obesidad en los genes *CNR1*, *MC4R*, *ADRB3*, *BDNF*, *PCSK1* y *PPARG*. Posteriormente, con el advenimiento de los GWAS, se descubrieron variantes genéticas comunes asociadas a IMC y a otros marcadores como porcentaje de masa grasa, masa libre de grasa y niveles séricos de leptina.^{33,36} El primer GWAS para IMC reportó al *locus* de *FTO* como la señal de asociación más importante.³⁷

Aun cuando los GWAS de obesidad en su mayoría han sido llevados a cabo en poblaciones de ancestría europea, los *loci* descubiertos han mostrado tener una aceptable transferibilidad entre diferentes ancestrías, es decir, la capacidad de extender los resultados de un estudio a otras poblaciones o contextos, a pesar de que el tamaño de los efectos y las frecuencias alélicas varían entre las poblaciones. Sin embargo, estudiar poblaciones minoritarias ofrece la posibilidad de descubrir variantes genéticas que están ausentes o son poco frecuentes en poblaciones europeas.^{33,36,38} Entre los estudios de multiancestría que han incluido latinos/hispanos, se han identificado variantes genéticas asociadas a obesidad en los genes *ZBTB7B*, *ACHE*, *RAPGEF3*, *RAB21*, *ZFHX3*, *ENTPD6*, *ZFR2*, *ZNF169* y *GIPR*; y a obesidad grave en los genes *KSR2*, *MC4R*, *POMC* y *LEPR*.^{33,39} En niños y adolescentes mexicanos se han encontrado SNP asociados a obesidad en los genes *CERS3*, *CYP2E1*, *ANKS1B*, *ARNTL2*, *KCNS3*, *LMNB1*, *SRGAP3* y *TRPC7*.⁴⁰

La ancestría desempeña un papel relevante en la variabilidad del IMC; por ejemplo, la ancestría nativa americana correlaciona con un mayor IMC en latinos,

comparada con la ancestría europea.³⁸ Aunque también se ha identificado un efecto de nacionalidad, en el que componentes principales de ancestría de individuos de México y Centroamérica y Sudamérica se sobreponen, pero difieren respecto al promedio del IMC, lo cual podría implicar que existen diferencias ambientales y culturales en estos subgrupos.³⁴

Bases genéticas de las dislipidemias

Las dislipidemias son un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por niveles anormales de lípidos y lipoproteínas en plasma,⁴¹ las cuales pueden estar determinadas genéticamente (primarias o dislipidemias familiares) o ser secundarias a otras patologías (como la diabetes mellitus y la obesidad) o el estilo de vida.⁴² La hiperlipidemia es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, consideradas como la principal causa de muerte en México.⁴³ De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, las dislipidemias más prevalentes en adultos mexicanos son la hipoalfalipoproteinemia (bajas concentraciones de colesterol-HDL) y altas concentraciones de colesterol-LDL, seguidas por hipertrigliceridemia.⁴⁴ Los niveles de lípidos constituye un rasgo complejo que tiene un alto componente heredable, además que tienen influencia de factores ambientales (el tipo de dieta o vivir en zonas urbanas desempeñan un papel fundamental en su desarrollo).^{3,45} Los mexicanos mestizos tienen una mayor susceptibilidad a presentar ciertos fenotipos metabólicos, incluyendo dislipidemias.⁴⁶ Hasta el momento, los estudios que involucran rasgos genéticos se han enfocado principalmente a poblaciones europeas.⁴⁵

Mediante GWAS de diferentes poblaciones se ha podido identificar un gran número de variantes asociadas a niveles anormales de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triacilgliceroles, tanto en el ámbito global⁴¹ como en población latina (Figura 1).^{41,47} Aunque los estudios de GWAS en mexicanos son escasos, uno de los más representativos es el Biobanco Mexicano, en el cual se estudió la relación entre variantes genéticas con distintos rasgos metabólicos en adultos de los 32 estados del país. Mediante mapeo fino de las señales independientes y más significativas del resultado del GWAS, se reveló que las variantes genéticas asociadas a colesterol-HDL se encuentran codificadas en o cerca de los genes *ABCA1*, *BUD13*, *SIK3*, *NUP93*, *HERPUD1* y *CETP*; las asociadas a colesterol-LDL están

codificadas en los genes *CELSR2*, *BUD13* y *APOE*; y a niveles de triacilgliceroles, las variantes genéticas en *BUD13*, *APOC3* y *APOE*.³ En el Biobanco Mexicano se replicaron los *loci* asociados a concentraciones de lípidos que previamente habían sido reportados en poblaciones europeas e hispanas.

Hipoalfalipoproteinemia

La hipoalfalipoproteinemia es un rasgo metabólico de especial importancia en mexicanos, no solo debido a su alta prevalencia, sino también porque es un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades metabólicas como la DT2.⁴⁸ La variante no sinónima R230C (rs9282541) del gen *ABCA1* está asociada a disminución de niveles de colesterol-HDL y del flujo de salida de colesterol celular, y es casi exclusiva de individuos con ancestría nativa americana.⁴⁹ El alelo C230 es común en mayas, purépechas y nahuas, entre otros.⁴⁹

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia familiar es la enfermedad autosómica dominante más común en el mundo,⁵⁰ así como la condición genética que más frecuentemente predispone a individuos a presentar enfermedad cardiovascular prematura.⁵¹ La hipercolesterolemia familiar se caracteriza por causar niveles entre moderadamente altos a muy altos de colesterol-LDL. Esta patología puede presentarse con genotipo homocigoto (o heterocigoto compuesto) o heterocigoto. La hipercolesterolemia familiar homocigota es una entidad rara, con una frecuencia de uno en un millón de individuos y típicamente se presenta con concentraciones de colesterol-LDL mayores de 500 mg/dL; en tanto, la hipercolesterolemia familiar heterocigota afecta a uno en 250 a 500 individuos, los cuales suelen presentar niveles de colesterol-LDL entre 190 y 500 mg/dL.⁴¹ La hipercolesterolemia familiar es causada por variantes en los genes *LDLR*, *APOB* y *PCSK9*, sin embargo, la elevación de la o las lipoproteínas puede explicar aproximadamente 25 % de diagnósticos clínicos de hipercolesterolemia familiar.⁵⁰ Se han descrito más de 2000 variantes en el gen *LDLR*, y aproximadamente 1000 son probablemente patogénicas.^{41,51} También se han descrito variantes codificadas en los genes *LDLRAP1*, *APOE*, *STAP1*, *ABCG5*, *ABCG8* y *LIPA*.⁵¹ Tanto en el ámbito global como en México, las mutaciones en el gen *LDLR* son las comúnmente identificables.⁵² Si bien, la mayoría de las mutaciones que se han reportado en

mexicanos han sido previamente reportadas en otras poblaciones, existen algunas que se han identificado por primera vez en mexicanos, como c.695-1G>T(*splicing*), c.1034_1035insA (p.Leu348AlafsX12), c.1586G>A(p.Gly529Asp), c.2264_2273del(p.Ala755GlyfsX7), c.1078 G>C(p.Asp360His) y c.1215C. G(p.Asn405Lys), codificadas en el gen *LDLR*.^{53,54} Las tres mutaciones en el gen *LDLR* que han sido reportadas en mexicanos son c.682G>A(p.Glu228Lys), c.1055G>A(p.Cys352Tyr) y c.1090T>C(p.Cys364Arg), denominadas FH-Mexico, FH-Mexico2 y FH-Mexico3, respectivamente.^{52,55} En mexicanos también se ha descrito una nueva variante (aparentemente benigna) en el gen *PCSK9*: c.1850C>A(p.Ala617Asp).⁵² Estudios recientes sugieren que la hipercolesterolemia familiar es una entidad muy compleja y común, ya que un considerable número de pacientes podrían presentar una susceptibilidad poligénica y no una causa monogénica, como previamente se creía.⁴¹

Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia, al igual que otras dislipidemias, es una enfermedad metabólica muy compleja, en la cual el componente genético y el no genético tienen un papel determinante en su desarrollo. Tanto variantes genéticas comunes como raras que se encuentran en los *loci* pueden expresarse en un amplio rango de valores séricos de triacilgliceroles, desde normotriglyceridemia hasta casos graves de hipertriglyceridemia. Se han reportado variantes genéticas asociadas a hipertriglyceridemia en los genes *LPL*, *APOA5*, *APOC2*, *GPIHBP1* y *LMF1*.⁵⁶ Mediante resultados de GWAS para hipertriglyceridemia en población mexicana, se logró identificar un *locus* cercano a la proteína Niemann-Pick tipo C1, así como replicar la asociación a *loci* previamente identificados en europeos (*APOA5*, *GCKR* y *LPL*).⁵⁷ Con estudios de casos y controles en mexicanos, se han identificado variantes en los genes *MARC1* (rs2642438), *BCO1* (rs6564851) y el cluster *APOA1/C3/A4/A5* (rs964184), este último más común en mexicanos (27 %) que en caucásicos (12 %).^{58,59}

Financiamiento

Ninguno.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican 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. Dong Q, Xi Y, Brandmaier S, Fuchs M, Huemer MT, Waldenberger M, et al. Subphenotypes of adult-onset diabetes: data-driven clustering in the population-based KORA cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(1):338-347. DOI: 10.1111/dom.16022
2. Serbis A, Kantz E, Siomou E, Galli-Tsinopoulou A, Kanaka-Gantenbein C, Tigas S. Monogenic defects of beta cell function: from clinical suspicion to genetic diagnosis and management of rare types of diabetes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10501. DOI: 10.3390/ijms251910501
3. Sohal M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, Quinto-Cortés CD, Barberría-Jonas C, Medina-Muñoz SG, et al. Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature*. 2023;622(7948):775-783. DOI: 10.1038/s41586-023-06560-0
4. Arellano-Campos O, Gómez-Velasco DV, Bello-Chavolla OY, Cruz-Bautista I, Melgarejo-Hernández MA, Muñoz-Hernández L, et al. Development and validation of a predictive model for incident type 2 diabetes in middle-aged Mexican adults: the metabolic syndrome cohort. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):41. DOI: 10.1186/s12902-019-0361-8
5. Chande AT, Rishishwar L, Conley AB, Valderrama-Aguirre A, Medina-Rivas MA, Jordan IK. Ancestry effects on type 2 diabetes genetic risk inference in Hispanic/Latino populations. *BMC Med Genet*. 2020;21(Suppl 2):132. DOI: 10.1186/s12881-020-01068-0
6. Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature*. 2024;627(8003):347-357. DOI: 10.1038/s41586-024-07019-6
7. Imamura M, Maeda S. Perspectives on genetic studies of type 2 diabetes from the genome-wide association studies era to precision medicine. *J Diabetes Investig*. 2024;15(4):410-422. DOI: 10.1111/jdi.14149
8. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Estrada K, Aukrust I, Bjørkhaug L, Burtt NP, Mercader JM, et al. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA*. 2014;311(22):2305-2314. DOI: 10.1001/jama.2014.6511. Errata en: *JAMA*. 2014;312(18):1932. Jiménez-Morales, Silvia [adicionada]. DOI: 10.1001/jama.2014.6511
9. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Williams AL, Jacobs SB, 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
10. Huerta-Chagoya A, Schroeder P, Mandla R, Deutsch AJ, Zhu W, Petty L, et al. The power of TOPMed imputation for the discovery of Latino-enriched rare variants associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(7):1273-1288. DOI: 10.1007/s00125-023-05912-9
11. Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna MT. The role of SLC16A11 variations in diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32(5):445-450. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000914
12. Halestrap AP. The SLC16 gene family: structure, role and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2-3):337-349. DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.003
13. 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
14. Huerta-Chagoya A, Schroeder P, Mandla R, Li J, Morris L, Vora M, et al. Rare variant analyses in 51,256 type 2 diabetes cases and 370,487 controls reveal the pathogenicity spectrum of monogenic diabetes genes. *Nat Genet*. 2024;56(11):2370-2379. Errata en: *Nat Genet*. 2024;56(11):2576. DOI: 10.1038/s41588-024-01947-9
15. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. DOI: 10.2337/dc23-S002
16. Giuliani C, Sciacca L, Biase ND, Tumminia A, Milluzzo A, Faggiano A, et al. Gestational diabetes mellitus pregnancy by pregnancy: early, late and nonrecurrent GDM. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109911. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109911
17. Ramírez-Torres MA. The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. *Nutr Rev*. 2013;71 Suppl 1:S37-S41. DOI: 10.1111/nure.12070
18. Kim SY, England L, Sappenfield W, Wilson HG, Bish CL, Salihu HM, et al. Racial/ethnic differences in the percentage of gestational diabetes mellitus cases attributable to overweight and obesity, Florida, 2004-2007. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:E88. DOI: 10.5888/pcd9.11024
19. Peryjakova N, Moen GH, Borges MC, Ferreira T, Cook JP, Allard C, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2022;31(19):3377-3391. DOI: 10.1093/hmg/ddac050
20. Elliott A, Walters RK, Pirinen M, Kurki M, Junna N, Goldstein JI, et al. Distinct and shared genetic architectures of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2024;56(3):377-382. DOI: 10.1038/s41588-023-01607-4
21. Huerta-Chagoya A, Vázquez-Cárdenas P, Moreno-Macías H, Tapia-Marruji L, Rodríguez-Guillén R, López-Vite E, et al. Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126408. DOI: 10.1371/journal.pone.0126408
22. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1
23. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):86. DOI: 10.1007/s11892-019-1212-8
24. Eid SA, Rumora AE, Beiróowski B, Bennett DL, Hur J, Savelleff MG, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. *Neuron*. 2023;111(17):2623-2641. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.05.003
25. Zhang X, Zhang X, Li X, Zhao X, Wei G, Shi J, et al. Association between serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1416311. DOI: 10.3389/fendo.2024.1416311
26. Afshinnia F, Reynolds EL, Rajendiran TM, Soni T, Byun J, Savelleff MG, et al. Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(9):1392-1404. DOI: 10.1002/acn3.51639
27. Wei Y, Yu J. The association between plasma lipidome and diabetic microangiopathy: a mendelian randomization study. *Acta Diabetol*. 2024. DOI: 10.1007/s00592-024-02414-x
28. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212574. DOI: 10.1371/journal.pone.0212574
29. Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, Lee S, Khandoker AH, Alsafar H. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:88. DOI: 10.3389/fendo.2015.00088
30. Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(10):1996-2013. DOI: 10.1002/acn3.50892
31. Arredondo-García VK, Cepeda-Nieto AC, Batallar-Gómez T, Salinas-Santander M, Zugasti-Cruz A, Ramírez-Calvillo L, et al. Association of the vascular endothelial growth factor gene polymorphism +936 C/T with diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2019;50(4):181-186. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.07.012
32. Pérez-Campos Mayoral L, Mayoral-Andrade G, Pérez-Campos Mayoral E, Hernández-Huerta T, Pina-Canseco S, Rodal-Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11-21. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
33. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-133. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z
34. Hoffmann TJ, Choquet H, Yin J, Banda Y, Kvale MN, Glymour M, et al. A large multiethnic genome-wide association study of adult body mass index identifies novel loci. *Genetics*. 2018;210(2):499-515. DOI: 10.1534/genetics.118.301479
35. Greenhill C. New genes associated with adult-onset obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(6):320. DOI: 10.1038/s41574-024-00991-z
36. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(5):775-793. DOI: 10.1007/s11154-023-09804-6
37. 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*. 2007;316(5826):889-894. DOI: 10.1126/science.1141634

38. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* 2019;51(4):584-591. DOI: 10.1038/s41588-019-0379-x. Errata en: *Nat Genet.* 2021;53(5):763. DOI: 10.1038/s41588-021-00797-z
39. Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet.* 2018;50(1):26-41. DOI: 10.1038/s41588-017-0011-x. Errata en: *Nat Genet.* 2018;50(5):765-766. DOI: 10.1038/s41588-018-0050-y. Errata en: *Nat Genet.* 2018;50(5):766-767. DOI: 10.1038/s41588-018-0082-3. Errata en: *Nat Genet.* 2019;51(7):1191-1192. DOI: 10.1038/s41588-019-0447-2
40. Costa-Urrutia P, Colistro V, Jiménez-Osorio AS, Cárdenas-Hernández H, Solares-Tlapeccho J, Ramírez-Alcántara M, et al. Genome-wide association study of body mass index and body fat in Mexican-Mestizo children. *Genes (Basel).* 2019;10(11):945. DOI: 10.3390/genes10110945
41. Patni N, Ahmad Z, Wilson DP. Genetics and dyslipidemia. 2023. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, editores. *Endotext.* South Dartmouth (MA). Estados Unidos: MDText.com; 2000.
42. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(10):689-700. DOI: 10.1038/s41569-021-00541-4
43. INEGI. Estadísticas de defunciones registradas (EDR) 2023. México: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática; 2024 Nov 08. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/EDR/EDR2023_Divas.pdf
44. Hernández-Alcaraz C, Aguilar-Salinas CA, Mendoza-Herrera K, Pedraza-Tobías A, Villalpando S, Shamah-Levy T, et al. Prevalencia de dislipidemias, diagnóstico previo, tratamiento y control: resultados de la Ensanut 2012. *Salud Pública Mex.* 2020;62(2):137-146. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10520>
45. Andaleon A, Mogil LS, Wheeler HE. Genetically regulated gene expression underlies lipid traits in Hispanic cohorts. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220827. DOI: 10.1371/journal.pone.0220827
46. Rivas-Gómez B, Almeda-Valdés P, Tussié-Luna MT, Aguilar-Salinas CA. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Rev Invest Clin.* 2018;70(5):211-216. DOI: 10.24875/RIC.18002573
47. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, Kanoni S, Zajac GJM, Ramdas S, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature.* 2021;600(7890):675-679. DOI: 10.1038/s41586-021-04064-3
48. 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
49. Acuña-Alonso V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hüneimer T. 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
50. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.057
51. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(1):9-20. DOI: 10.1038/s41569-018-0052-6
52. Vaca G, Vázquez A, Magaña MT, Ramírez ML, Dávalos IP, Martínez E, et al. Mutational analysis of the LDL receptor and APOB genes in Mexican individuals with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2011;218(2):391-396. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.006
53. Hernández-Flores TJ, González-García JR, Colima-Fausto AG, Vázquez-Cárdenas NA, Sánchez-López Y, Zárate-Morales CA, et al. Screening of LDLR and APOB gene mutations in Mexican patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(3):693-701. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.02.015
54. Hernández-Flores TJ, González-García JR, Sánchez-López YJ, Vázquez-Cárdenas NA, Colima-Fausto AG, Rodríguez-Preciado SY, et al. LDLR gene mutation p.Asp360His and familial hypercholesterolemia in a Mexican community. *Arch Med Res.* 2020;51(2):153-159. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.017
55. Magaña-Torres MT, Mora-Hernández S, Vázquez-Cárdenas NA, González-Jaimes A. Homozygous familial hypercholesterolemia: the c.1055G>A mutation in the LDLR gene and clinical heterogeneity. *J Clin Lipidol.* 2014;8(5):525-527. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.05.002
56. Alves M, Laranjeira F, Correia-da-Silva G. Understanding hypertriglyceridemia: integrating genetic insights. *Genes (Basel).* 2024;15(2):190. DOI: 10.3390/genes15020190
57. Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Nikkola E, Deere KA, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, et al. Genomic study in Mexicans identifies a new locus for triglycerides and refines European lipid loci. *J Med Genet.* 2013;50(5):298-308. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101461
58. Rivera-Paredes B, Aparicio-Bautista DL, Argoty-Pantoja AD, Patiño N, Flores Morales J, Salmerón J, et al. Association of MARC1, ADCY5, and BCO1 variants with the lipid profile, suggests an additive effect for hypertriglyceridemia in Mexican adult men. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11815. DOI: 10.3390/ijms231911815
59. Weissglas-Volkov D, Aguilar-Salinas CA, Sinsheimer JS, Riba L, Huertas-Vázquez A, Ordoñez-Sánchez ML, et al. Investigation of variants identified in Caucasian genome-wide association studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in Mexican dyslipidemic study samples. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(1):31-38. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.908004