

Susceptibilidad genética al síndrome metabólico: una mirada comparativa entre México y el mundo

Genetic Susceptibility to Metabolic Syndrome: A Comparative Overview of the Mexican Population in a Global Context

Carlos Arturo Gallardo-Hernández^{1a}, Jaqueline Díaz-Alberto^{2b}, José Antonio Palma-Jacinto^{1c},
Oreth Montero-Ruiz^{3d}, Ulises Ramírez-Franco^{4e}

Resumen

El síndrome metabólico (SM) es una condición multifactorial en la que participan factores ambientales, estilos de vida y variantes genéticas. El objetivo de esta revisión fue analizar y comparar la evidencia disponible sobre la susceptibilidad genética al SM en la población mexicana y en otras regiones del mundo, con el fin de identificar convergencias y particularidades poblacionales. Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica publicada entre 2020 y 2025 en bases de datos internacionales. La calidad metodológica y la pertinencia científica de los estudios se evaluaron por medio de criterios adaptados del instrumento Q-Genie. Los resultados muestran que variantes genéticas involucradas en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y la regulación de la presión arterial se asocian con el SM en diversas poblaciones. Sin embargo, se identificaron diferencias relevantes en la frecuencia y el efecto fenotípico de estas variantes entre la población mexicana y otras regiones del mundo. En conclusión, la evidencia sugiere que la susceptibilidad genética al SM presenta un componente poblacional específico en México. En este sentido, resulta necesario profundizar en el estudio de las variantes genéticas asociadas al SM para coadyuvar en el fortalecimiento de estrategias preventivas orientadas a reducir la carga del SM en la población mexicana.

Abstract

Metabolic syndrome (MetS) is a multifactorial condition involving environmental factors, lifestyle behaviors, and genetic variants. The objective of this review was to analyze and compare the available evidence on genetic susceptibility to MetS in the Mexican population and in other regions of the world, in order to identify convergences and population-specific features. A narrative review of the scientific literature published between 2020 and 2025 was conducted using international databases. The methodological quality and scientific relevance of the studies were assessed using criteria adapted from the Q-Genie instrument. The results show that genetic variants involved in glucose and lipid metabolism, as well as in blood pressure regulation, are associated with MetS across diverse populations. However, relevant differences were identified in the frequency and phenotypic effects of these variants between the Mexican population and other regions worldwide. In conclusion, the evidence suggests that genetic susceptibility to MetS exhibits a population-specific component in Mexico. In this context, further investigation of genetic variants associated with MetS is warranted to contribute to the strengthening of preventive strategies aimed at reducing the burden of MetS in the Mexican population.

¹Universidad Veracruzana, Facultad de Bioanálisis, Unidad de Servicios Analíticos en Salud Bioanálisis. Xalapa, Veracruz, México

²Universidad Veracruzana, Facultad de Bioanálisis, Licenciatura en Química Clínica. Xalapa, Veracruz, México

³Universidad Veracruzana, Facultad de Bioanálisis, Laboratorio de Investigación de Bioquímica y Neurotoxicología. Xalapa, Veracruz, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 11, Área de Laboratorio Clínico. Xalapa, Veracruz, México

ORCID: [0000-0002-4077-9763^a](#), [0009-0007-8606-9971^b](#), [0000-0001-6587-9712^c](#), [0000-0002-2724-5169^d](#),
[0009-0001-1301-364X^e](#)

Palabras clave

Síndrome Metabólico
Susceptibilidad Genética
Genes
Polimorfismo de Nucleótido Único
Factores de Riesgo

Keywords

Metabolic Syndrome
Genetic Susceptibility
Genes
Polymorphism, Single Nucleotide
Single Nucleotide Polymorphism

Fecha de recibido: 23/10/2025

Fecha de aceptado: 02/03/2026

Comunicación con:

Carlos Arturo Gallardo Hernández
 argallardo@uv.mx
 228 858 1522

.....
Cómo citar este artículo: Gallardo-Hernández CA, Díaz-Alberto J, Palma-Jacinto JA *et al.* Susceptibilidad genética al síndrome metabólico: una mirada comparativa entre México y el mundo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(4):e6935. doi: 10.5281/zenodo.19076283

Introducción

El síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de alteraciones metabólicas interrelacionadas que incluyen obesidad central, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), elevación de la presión arterial y alteraciones de la glucosa en ayuno.^{1,2} A nivel internacional, los criterios diagnósticos más utilizados han sido propuestos por organismos internacionales como el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), la *International Diabetes Federation* (IDF) y los criterios armonizados por la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI). De este modo, el NCEP ATP III establece el diagnóstico con la presencia de al menos tres de los cinco componentes del SM. Por su parte, la IDF identifica a la obesidad abdominal como criterio indispensable. Sin embargo, los criterios que establece la AHA/NHLBI buscan armonizar estas definiciones, permitiendo una mayor comparabilidad epidemiológica entre estudios realizados en distintas regiones del mundo, sin modificar el escenario clínico del SM.³

De manera interesante, a nivel mundial, la prevalencia del SM presenta una amplia variabilidad geográfica. Datos epidemiológicos recientes estiman que el SM afecta aproximadamente entre el 20% y el 30% de la población adulta mundial, con mayor prevalencia en la región de América, Medio Oriente y algunas regiones de Asia.⁴ En población pediátrica y adolescente, la prevalencia global se acerca del 3% al 5%, mostrando un incremento significativo en presencia de obesidad.⁵

En México, la situación epidemiológica del SM es documentada por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) a través de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). De este modo, los análisis comparativos realizados con datos de ENSANUT 2006, 2012, 2016 y 2018 muestran un incremento sostenido en la prevalencia del SM en adultos mexicanos, alcanzando valores cercanos entre el 56% y el 60%. En particular, se estima que en 2018 aproximadamente 36 millones de adultos mexicanos presentaban SM, reflejando la alta carga de factores de riesgo cardiometabólico en el país.^{6,7}

Los datos de la ENSANUT 2022 muestran que más del 75% de la población adulta mexicana presenta sobrepeso u obesidad, condición estrechamente relacionada con el desarrollo del SM y sus complicaciones metabólicas.⁷ Este panorama epidemiológico justifica la necesidad de profundizar en el estudio de los determinantes genéticos del SM en población mexicana y de compararlos con los reportados en otras regiones del mundo.

En este sentido, los cambios en la expresión del ácido desoxirribonucleico (ADN) se relacionan con la predisposición al desarrollo del SM. Las modificaciones genéticas desempeñan un papel clave en la regulación de la expresión génica, incluyendo aquellos genes relacionados con funciones metabólicas. En consecuencia, las variantes asociadas a estos genes pueden representar un factor de riesgo para el desarrollo del SM.⁸

En la presente revisión, se describe de manera general la fisiopatología del SM, así como las variantes genéticas para cada entidad clínica que lo conforma. Asimismo, se enfatiza en las variantes genéticas identificadas en población mexicana asociadas al SM y se realiza una comparación de estas con las reportadas en otras regiones del mundo.

Metodología

El presente artículo corresponde a una revisión narrativa descriptiva cuyo objetivo fue identificar y analizar la evidencia científica disponible sobre la susceptibilidad genética al SM en la población mexicana y su comparación con otras poblaciones a nivel mundial.

La búsqueda de la información se realizó a partir de los buscadores *PubMed* y *Google Académico*, considerando artículos publicados entre 2020 y 2025. De manera excepcional, se incluyeron siete artículos con un rango mayor de antigüedad, debido a su relevancia y aportación epidemiológica para el análisis de la susceptibilidad genética al SM.

El proceso de selección de los estudios se llevó a cabo de manera estructurada en tres etapas sucesivas. De este modo, en la primera etapa se realizó la identificación inicial de los artículos mediante la búsqueda en las bases antes mencionadas. Para la recuperación de la información se emplearon descriptores contenidos en los tesauros *Medical Subject Headings* (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

Los términos MeSH utilizados incluyeron: *Metabolic Syndrome*, *Genetic Susceptibility*, *Genes*, *Polymorphism*, *Single Nucleotide*, *Single Nucleotide Polymorphism*, *Genetic Risk Score* y *Risk Factors*. De manera complementaria, se emplearon los siguientes descriptores DeCS: *Síndrome Metabólico*, *Susceptibilidad Genética*, *Genes*, *Polimorfismo de Nucleótido Único*, *Factores de Riesgo*, *Variación Genética* y *Medicina Personalizada*. Los descriptores se combinaron mediante operadores booleanos (AND, OR). En esta fase se eliminaron los registros duplicados, obteniéndose un total de 70 artículos potencialmente elegibles. En la segunda etapa, se efectuó la evaluación de títulos y

resúmenes, excluyendo aquellos estudios que no abordaran de manera directa la susceptibilidad genética al SM, que no incluyeran análisis de variantes genéticas o que se alejaron del enfoque temático del presente trabajo. Como resultado de esta etapa, se excluyeron 21 artículos y 49 estudios avanzaron a la siguiente fase. La tercera etapa consistió en la lectura completa de los textos, con el propósito de confirmar la pertinencia temática y metodológica de los estudios seleccionados. En esta fase se excluyeron 11 artículos adicionales por carecer de información genética específica, presentar baja claridad metodológica o no aportar evidencia relevante para los objetivos de la revisión. Finalmente, 38 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incorporados para el análisis final.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó tomando como referencia el instrumento validado *Quality of Genetic Studies* (Q-Genie),⁹ diseñado específicamente para estudios de asociación genética. Este instrumento contempla dominios relevantes como la claridad de la pregunta o el objetivo de investigación, la definición y caracterización de la población estudiada, la descripción adecuada de las variantes genéticas analizadas, la consistencia metodológica en el diseño y el análisis, la interpretación y el análisis de resultados, así como la coherencia entre resultados y conclusiones.

La revisión de los artículos fue realizada de manera independiente por dos autores. En los casos en los que se presentaron discrepancias respecto a la inclusión o exclusión de algún estudio, estas fueron discutidas de manera colegiada hasta alcanzar consenso. Cuando no fue posible llegar a un acuerdo, un tercer autor actuó como evaluador independiente, cuya decisión fue considerada definitiva.

La síntesis de la evidencia se efectuó de forma narrativa, integrando los hallazgos de los estudios seleccionados a partir de la comparabilidad entre poblaciones, la definición y medición de las variables genéticas analizadas, los principales resultados y su aplicabilidad clínica y poblacional. Este enfoque permitió identificar coincidencias y contrastes entre la población mexicana y otras poblaciones a nivel mundial en relación con la susceptibilidad genética al SM.

Resultados

Fisiopatología del síndrome metabólico

En 1988, Reaven propuso por primera vez que la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no podía explicarse de manera aislada, sino que compartía una base fisiopatológica con otras alteraciones metabólicas y con enfer-

medades cardiovasculares, colocando a la resistencia a la insulina como eje central de este conjunto de afecciones. Posteriormente, se evidenció que las personas con DM2 y afectaciones cardiovasculares presentaban de manera conjunta obesidad y dislipidemias, lo que permitió consolidar la noción de un síndrome clínico integrado, actualmente denominado SM.¹⁰ De esta manera, el SM se definió como la coexistencia de alteraciones metabólicas específicas y se establecieron criterios diagnósticos operativos, basados en la evaluación de la circunferencia de cintura, los niveles séricos de glucosa y triglicéridos, las concentraciones de HDL, el colesterol total y la presión arterial.¹¹

Desde el punto de vista fisiopatológico, el SM ha sido abordado a través de modelos que buscan describir los mecanismos subyacentes a su desarrollo. De este modo, uno de los modelos más aceptados plantea que la resistencia a la insulina, en conjunto con el aumento de la concentración sérica de ácidos grasos libres, constituye el eje fisiopatológico central del síndrome.¹² A este proceso se suman alteraciones metabólicas secundarias, entre las que destacan la inflamación sistémica de bajo grado y el estrés oxidativo, los cuales contribuyen de manera significativa a la progresión de dicho padecimiento.¹³

De manera general, el desarrollo del SM se asocia con el incremento del tejido adiposo, particularmente en la región abdominal, lo que favorece un estado metabólico disfuncional. Este aumento del tejido adiposo promueve un ambiente proinflamatorio y de estrés oxidativo caracterizado por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la acumulación de proteínas defectuosas y la peroxidación lipídica, procesos que deterioran los mecanismos antioxidantes celulares. Como consecuencia, se incrementa la secreción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, las cuales participan en el desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica que favorece un ambiente protrombótico y contribuye al desarrollo de complicaciones cardiovasculares.¹⁴

Ancestría y genética poblacional del síndrome metabólico en México

El análisis de la susceptibilidad genética a las enfermedades metabólicas en la población mexicana debe contextualizarse dentro de su historia de ancestría y estructura genética poblacional, resultado de la interacción entre componentes genéticos indígenas mesoamericanos, europeos y africanos. Esta heterogeneidad ha condicionado la distribución diferencial de variantes genéticas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y los lípidos, lo que explica, en parte, la variabilidad en la expresión clínica del SM observada en la población mexicana y en comparación

con otras regiones del mundo.¹⁵ En este tenor, los estudios de genética poblacional en México han permitido distinguir entre genes candidatos universales, involucrados en rutas metabólicas conservadas y compartidos entre múltiples grupos étnicos, y genes o variantes con un comportamiento etnoespecífico, cuya frecuencia y efecto fenotípico son particulares de ciertas poblaciones.¹⁶

Estos hallazgos ilustran cómo la ancestría genética modula el impacto de determinadas variantes y refuerzan la necesidad de un enfoque poblacional para interpretar el riesgo metabólico. Este marco conceptual permite comprender la relevancia de los estudios genéticos realizados en población mexicana y establece la base para el análisis detallado de las variantes genéticas asociadas al SM que se describen a continuación, en un contexto comparativo con otras regiones del mundo.

Variantes genéticas asociadas a los componentes del síndrome metabólico a nivel mundial

Obesidad central

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud y que es un factor de riesgo para el desarrollo de otras comorbilidades como resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial, SM, DM2, enfermedades cardiovasculares y cáncer.¹⁷

La etiología de este padecimiento es multifactorial, aunque destacan los factores asociados al estilo de vida no saludable, el sedentarismo y la dieta hipercalórica rica en carbohidratos y lípidos. Otras causas son los factores conductuales, los efectos secundarios de ciertos medicamentos y los factores genéticos. De estos últimos, se han identificado algunas variantes que se asocian al desarrollo de obesidad monogénica. Entre ellos, resaltan los genes que codifican para el receptor de melanocortina 4 (MC4R), un componente que participa en la vía de señalización hipotalámica de la leptina–melanocortina–proopiomelanocortina, regulando el apetito y el equilibrio energético.¹⁸

La leptina es una hormona de naturaleza proteica, codificada por el gen *LEP* ubicado en el cromosoma 7q31.3 y secretada principalmente por el tejido adiposo blanco. Esta molécula desempeña un papel esencial en la regulación del apetito, el balance energético y el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Dicha molécula cruza la barrera hematoencefálica y actúa a nivel del hipotálamo.¹⁹ Las mutaciones en el gen *LEP* causan obesidad severa desde la niñez. Asimismo, se ha reportado un incremento en la concentra-

ción de leptina en pacientes con obesidad que presentan mutaciones en el receptor de dicha proteína.^{20,21}

De manera similar, se ha identificado una nueva variante (cambio de nucleótido c.20_21ins25) en el exón 3 del gen que codifica para la proopiomelanocortina (POMC), generando un estado de hiperfagia, baja resistencia metabólica y obesidad severa.²²

Dislipidemias

De manera similar, la dislipidemia puede desarrollarse por una dieta hipercalórica; sin embargo, se han descrito variantes genéticas que favorecen el incremento de triglicéridos y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés).²³ Las variantes en genes asociados a los receptores de lipoproteínas juegan un papel importante, debido a que generan modificaciones estructurales que impactan en su función. De manera particular, la paraoxonasa-1 (PON1) es una glicoproteína sintetizada por el hígado que circula en el suero asociada con la apoA-1 de la HDL. En este sentido, dos polimorfismos fueron identificados en la región codificante del gen *PON1*. En uno de estos, la metionina reemplaza a la leucina en la posición 55 (PON1 55 M/L), mientras que en el otro, la arginina sustituye a la glutamina en la posición 192 (PON1 192 R/Q). La variabilidad genética de *PON1* se asocia con cambios en el metabolismo de los lípidos, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis.^{24,25}

De esta manera, se presenta una disminución en el metabolismo inverso del colesterol, el cual es un mecanismo protector ante un proceso de aterogénesis. Si el colesterol y otros lípidos no son metabolizados a nivel hepático, se incrementarán los niveles séricos de estos, lo cual favorece el proceso aterosclerótico y, en consecuencia, el desarrollo de hipertensión arterial (HTA).²⁶

Hipertensión arterial

La dislipidemia juega un papel importante en el mecanismo fisiopatológico de la HTA; no obstante, se han observado alteraciones en los genes que codifican proteínas y hormonas que regulan la presión sanguínea, como los involucrados en el sistema renina–angiotensina–aldosterona, y que pueden tener repercusiones en el desarrollo de este padecimiento.²⁷

La enzima renina es codificada por el gen *REN* localizado en el cromosoma 1. De manera interesante, se han identificado diversos polimorfismos en el gen de dicha molécula, los cuales se asocian con la activación del factor de

transcripción SP-1, que favorece la producción de renina. En consecuencia, el incremento de renina promueve una mayor actividad de la enzima. De manera similar, variantes en el gen de la angiotensina (Glu298Asp, I/D y M234T) se asocian con un incremento de la proteína a nivel plasmático. En ambos casos, las variantes en dichos genes promueven el desarrollo de HTA.²⁸

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

Por su parte, la DM2 es un trastorno metabólico poligénico que se caracteriza por una deficiente secreción de insulina o resistencia a esta. De manera interesante, se han identificado variantes genéticas en diversas poblaciones del mundo para el factor de transcripción TCF7L2, consideradas de riesgo para el desarrollo de DM2.²⁹

Asimismo, se han identificado variantes en los genes del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (*PPARγ*), del miembro 11 de la subfamilia J del canal rectificador interno de potasio (*KCNJ11*) y de los factores nucleares hepatocíticos 1A y 4A (*HNF1A* y *HNF4A*, respectivamente), que se asocian al desarrollo de DM2.

Particularmente, la variante Pro12Ala en el gen *PPARγ* se identificó como un factor de riesgo para la DM2 en población iraní. Sin embargo, no se considera una variante que tenga un mayor impacto en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes.³⁰ Asimismo, se identificaron variantes en el gen *KCNJ11*, el cual genera una proteína que participa en la vía de señalización de la insulina, abriendo los canales de potasio para la liberación de esta. En este sentido, en un estudio realizado en población china, se identificaron cinco variantes (p.K23R, p.V151M, p.R195C, p.G312D y p.S385C) en el gen *KCNJ11* que se relacionan con el desarrollo de diabetes en edades tempranas.³¹ De manera análoga, algunas variantes en los genes *HNF1A* y *HNF4A*, los cuales participan en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, se asocian con el desarrollo de diabetes de inicio en la madurez del joven (MODY, por sus siglas en inglés).³²

Variantes genéticas asociadas al síndrome metabólico en población mexicana

De manera interesante, se han podido identificar algunas variantes genéticas que se presentan en población mexicana y se relacionan con el desarrollo del SM. En este contexto, Mendoza *et al.* del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) evaluaron a 2596 adultos indígenas mexicanos provenientes de 60 diferentes grupos étnicos. Los resultados de dicho estudio demostraron que la pre-

valencia del SM en la población indígena mexicana fue del 50.3%. Además, observaron que, a pesar de que las mujeres tienen una mayor prevalencia en comparación con los hombres (55.6% frente a 38.2%), estos últimos presentaron factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en ambos casos, el principal componente del SM fue la baja concentración sérica de colesterol HDL, seguido de la obesidad central y la hipertensión.³³

Es importante destacar que se identificaron 177 genes asociados al metabolismo de los lípidos en 2838 individuos mexicanos. Los resultados presentan 19 variantes genéticas en 9 genes de interés, destacando la variante APOA1/C3/A4/A5-ZPR1-BUD13 en el cromosoma 11. Las variantes asociadas con hipercolesterolemia fueron localizadas en los cromosomas 2 y 19 y, en el caso de las lipoproteínas de alta densidad, se identificaron variantes en los cromosomas 9, 11 y 19.³⁴

De manera similar, se identificaron las variantes rs1784042 y rs17120425 en el gen *SIDT1* en población mexicana, el cual codifica para una proteína asociada con la regulación de triglicéridos a nivel plasmático. Lo anterior asocia dichas variantes con el desarrollo de SM.³⁵

Las variantes asociadas al desarrollo de SM en población mexicana se enlistan en el **cuadro I** y corresponden a estudios realizados en población mexicana adulta e infantil, incluyendo población indígena maya, lo cual fortalece la representatividad genética del análisis.

Comparación de variantes genéticas asociadas al síndrome metabólico entre México y otras regiones del mundo

La integración de las variantes genéticas identificadas en población mexicana permitió realizar una comparación directa con aquellas reportadas en otras regiones del mundo, evidenciando tanto patrones compartidos como particularidades genéticas poblacionales. Destaca que algunas variantes, como ABCA1 rs9282541, muestran una alta frecuencia en población indígena maya y se asocian de manera significativa con el SM incluso en ausencia de obesidad, lo cual es un fenómeno poco descrito en poblaciones europeas, donde dicha variante es inexistente o infrecuente.³⁶ Este hallazgo subraya la especificidad genética poblacional y refuerza la necesidad de considerar el contexto étnico en la evaluación del riesgo metabólico.

De manera similar, estudios realizados en niños mayas no obesos demostraron que variantes en los genes *PPARγ*, *KCNJ11*, *HHEX*, *HNF4A*, *ACE* (I/D) y *FTO* se asocian con la presencia de SM desde edades tempranas, sugiriendo un

Cuadro I Variantes genéticas por SNP asociadas a SM en México

Símbolo	SNP	Proteína que codifica el gen	Referencia
APOA5	rs2072560	Apolipoproteína A5	34
APOC3	rs5128, rs5104	Apolipoproteína C3	34
APOA1	rs2070665	Apolipoproteína A1	34
APOA4	rs5092	Apolipoproteína A4	34
CETP	rs10488698, rs289714, rs11076176	Proteína transportadora de ésteres de colesterol	34
ABCA1	rs9282541, rs708272	Transportador de colesterol ABCA1	34, 37
ABCG5	rs6756629	Proteína de la subfamilia G de unión a ATP	34
APOB	rs1367117	Apolipoproteína B	34
SIDT1	rs1784042, rs17120425	Proteína transmembrana asociada a regulación de triglicéridos	35
PPAR γ	Pro12Ala	Receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma	37
PCSK1	rs6232, rs6235	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1	38
KCNJ11	rs5219	Canal de potasio dependiente de ATP	37
HNF4A	rs1800961	Factor nuclear hepatocítico 4 alfa	37
HHEX	rs1111875	Factor homeobox hematopoyético	37
ACE	I/D	Enzima convertidora de angiotensina	28, 37
FTO	rs9939609	Proteína asociada a masa grasa y obesidad	37
VISFATIN (NAMPT)	rs61330082	Nicotinamida fosforribosiltransferasa	38

Fuente: elaboración propia con base en Mendoza-Caamal *et al.*, León-Reyes *et al.*, Peña-Espinoza *et al.* (2024, 2025), González-Sánchez *et al.* (2024) y Velázquez-Román *et al.* (2023)

factor de riesgo genético relevante que puede relacionarse con el desarrollo de obesidad central y otras manifestaciones clínicas clásicas del SM. Cabe resaltar que, en poblaciones europeas y asiáticas, estas mismas variantes suelen asociarse principalmente con obesidad o DM2 en etapas posteriores de la vida, lo que indica diferencias en la expresión fenotípica del riesgo genético.³⁷

Asimismo, la variante rs61330082 del gen *VISFATIN* (*NAMPT*) ha sido reportada en población mexicana adulta con SM, asociándose tanto a una mayor prevalencia de la variante como a concentraciones séricas elevadas de visfatina, lo que sugiere un posible papel de la inflamación como mediador entre la predisposición genética y el fenotipo clínico.³⁸ Este tipo de asociación ha sido escasamente documentado en otras regiones del mundo, lo que resalta su potencial valor como marcador poblacional específico.

Asimismo, en población mexicana adulta se ha descrito la asociación de variantes alélicas en los genes *PCSK1* y *PPAR γ 1* con obesidad y SM, confirmando que genes involucrados en el procesamiento de hormonas metabólicas y en la regulación de la adipogénesis contribuyen al riesgo metabólico en diferentes etapas de la vida. Si bien variantes como *PPAR γ Pro12Ala* y *ACE I/D* han sido ampliamente reportadas en múltiples grupos étnicos, sus efectos fenotípicos muestran una variabilidad considerable entre poblaciones, lo que refuerza la importancia de integrar información

genética poblacional para una evaluación más precisa del riesgo metabólico.

En conjunto, esta comparación entre población mexicana y otras regiones del mundo pone de manifiesto que la susceptibilidad genética al SM no es homogénea, sino que depende de la interacción entre variantes genéticas específicas, el contexto étnico y factores ambientales, lo que tiene implicaciones directas para el desarrollo de estrategias de prevención y medicina personalizada.

Variantes de protección asociadas al síndrome metabólico

Además de las variantes genéticas asociadas a mayor riesgo metabólico, se han identificado variantes con potencial efecto protector frente al SM, particularmente en relación con la disfunción del metabolismo de la glucosa. En este contexto, se ha descrito que variantes truncantes en el gen *MAP3K15*, localizado en el cromosoma X, se asocian con una reducción de aproximadamente el 35% del riesgo de desarrollar DM2, así como con concentraciones menores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa sérica, independientemente del grado de adiposidad.

Si bien la evidencia que sustenta el efecto protector de *MAP3K15* proviene principalmente de estudios genéticos

Cuadro II Comparación de variantes genéticas asociadas al síndrome metabólico entre población mexicana y otras regiones del mundo

Entidad clínica	Gen	Variante	Población mexicana	Otras poblaciones	Referencias
Obesidad y SM	PPAR γ	Pro12Ala	Asociada a obesidad y SM en niños mayas no obesos y adultos mexicanos	Asociada a DM2 y obesidad en población europea e iraní, con efecto variable	30, 37
	FTO	rs9939609	Asociada a SM en niños mayas independientemente de obesidad	Alta frecuencia y fuerte asociación con obesidad en europeos	19, 37
	PCSK1	rs6232, rs6235	Asociadas a obesidad y SM en adultos mexicanos	Reportadas principalmente en población europea con obesidad	38
Dislipidemia y SM	ABCA1	rs9282541	Alta frecuencia y fuerte asociación con SM en población indígena maya; variante casi exclusiva	Variante ausente o extremadamente rara en poblaciones europeas y asiáticas	37
	APOA5	rs2072560	Asociada a hipertrigliceridemia y SM en mexicanos	Asociada a dislipidemia en población asiática	34
	APOC3	rs5128, rs5104	Asociadas a alteraciones lipídicas en población mexicana	Asociadas a dislipidemia en europeos y asiáticos	34
	CETP	rs10488698, rs289714, rs11076176	Asociadas a alteraciones en HDL en mexicanos	Reportadas en múltiples poblaciones	34
Resistencia a la insulina y SM	KCNJ11	rs5219	Asociada a SM en niños mayas	Asociada a DM2 temprana en población asiática	31, 37
DM2 y SM	HNF4A	rs1800961	Asociada a SM en población infantil mexicana	Asociada a MODY y DM2 en europeos	32, 37
SM e Inflamación metabólica	VISFATIN (NAMPT)	rs61330082	Alta prevalencia y niveles séricos elevados en mexicanos con SM	Evidencia limitada o inconsistente en otras poblaciones	38
Hipertensión y SM	ACE	I/D	Asociada a SM en población mexicana infantil y adulta	Asociada a HTA en diversas poblaciones globales	27, 28, 37

Fuente: elaboración propia basado en: Peña-Espinoza BI *et al.*³³; Peña-Espinoza B *et al.*³⁴; González-Sánchez GD *et al.*³⁵; Velázquez-Román J *et al.*³⁶, y estudios de comparación internacional incluidos en la revisión

a gran escala realizados en poblaciones internacionales, estos hallazgos adquieren especial relevancia para la población mexicana, dado el contexto genético particular que la caracteriza. En México, se ha documentado una alta prevalencia del haplotipo de riesgo SLC16A11, asociado con insulinoresistencia y DM2. En este sentido, se ha propuesto que la ausencia del haplotipo de riesgo SLC16A11, en combinación con un genotipo recesivo o pérdida de función de MAP3K15, podría conferir un fenotipo metabólico protector, particularmente frente a la resistencia a la insulina.

Un aspecto relevante de este efecto protector es que la inhibición o falta de expresión de MAP3K15 parece actuar de manera independiente de la obesidad central, uno de los principales componentes del SM. Esto sugiere que, en

poblaciones como la mexicana —donde la obesidad es altamente prevalente— la identificación de variantes genéticas protectoras podría permitir estratificar el riesgo metabólico más allá de los criterios antropométricos tradicionales, enfocándose específicamente en alteraciones tempranas del metabolismo de la glucosa.

Desde una perspectiva de medicina personalizada y prevención, el conocimiento de variantes genéticas protectoras como MAP3K15, en interacción con variantes de riesgo frecuentes en la población mexicana, representa una oportunidad para el desarrollo de estrategias preventivas más precisas, orientadas a la identificación temprana de individuos con menor o mayor susceptibilidad metabólica. A largo plazo, este enfoque podría contribuir a optimizar programas

de prevención primaria del SM, reducir la progresión hacia diabetes mellitus tipo 2 y mejorar la toma de decisiones clínicas basadas en el perfil genético poblacional.

Discusión

El SM representa una entidad clínica compleja cuya expresión varía considerablemente entre poblaciones, lo que sugiere que los factores genéticos desempeñan un papel modulador relevante más allá de los determinantes ambientales y conductuales.⁸ En esta revisión se integraron estudios que analizan la susceptibilidad genética al SM con un enfoque comparativo entre la población mexicana y otras regiones del mundo, permitiendo identificar tanto elementos comunes como diferencias poblacionales significativas.⁴

Uno de los principales hallazgos derivados del análisis de la literatura es que ciertas variantes genéticas involucradas en rutas metabólicas centrales, como la señalización de la insulina o la regulación del metabolismo lipídico, han sido reportadas en distintos grupos étnicos sin una clara restricción por sexo o región geográfica. Sin embargo, el impacto clínico de dichas variantes no es uniforme. Por ejemplo, variantes en PPAR γ han sido ampliamente descritas en poblaciones europeas y asiáticas, donde su asociación se ha vinculado principalmente con obesidad o DM2 en la edad adulta.³⁰ En contraste, en población mexicana —particularmente en comunidades indígenas y en población infantil— estas mismas variantes se han relacionado con la presencia temprana de SM, incluso en individuos no obesos.^{33,34} lo que pone de manifiesto la influencia del contexto genético y ambiental en la expresión fenotípica del riesgo.

Los estudios realizados en población mexicana destacan la participación de genes relacionados con el metabolismo de los lípidos, como APOA1, APOA5, APOC3, CETP y ABCA1, así como de genes implicados en la homeostasis de la glucosa, entre ellos KCNJ11, HNF4A y HHEX. Aunque los trabajos incluidos no permiten estimar de manera homogénea la prevalencia de estas variantes, existe consistencia en su asociación con componentes clave del SM, como dislipidemia, alteraciones tempranas de la glucosa y obesidad central.^{36,37,38} Este hallazgo es relevante, ya que sugiere que el riesgo metabólico en la población mexicana puede manifestarse desde etapas tempranas de la vida, antes de la aparición de complicaciones clínicas mayores.

Un aspecto particularmente distintivo en la comparación internacional es la variante ABCA1 rs9282541, descrita casi exclusivamente en población indígena maya. Su asociación con SM y alteraciones lipídicas, aun en ausencia de obesidad, contrasta con su virtual ausencia en poblaciones euro-

peas y asiáticas.³⁶ Este hallazgo refuerza el concepto de especificidad genética poblacional y subraya la importancia de desarrollar estudios genéticos que incluyan poblaciones históricamente subrepresentadas, evitando la extrapolación de modelos de riesgo derivados de poblaciones genéticamente distintas.

Adicionalmente, la identificación de variantes relacionadas con procesos inflamatorios, como rs61330082 en el gen VISFATIN (NAMPT), aporta evidencia de que la inflamación podría constituir un mecanismo relevante en la fisiopatología del SM en población mexicana.³⁸ Este tipo de asociaciones ha sido poco explorado en otras regiones, lo que sugiere posibles diferencias en los mecanismos subyacentes al desarrollo del síndrome entre poblaciones.

Esta revisión también pone de manifiesto limitaciones inherentes a la literatura disponible. Entre ellas destacan la heterogeneidad en los diseños de estudio, las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados para definir el SM y la escasa representación de poblaciones mexicanas e indígenas en estudios genómicos de gran escala. Estas limitaciones dificultan la comparación directa entre estudios y restringen la capacidad de estimar con precisión el peso relativo de cada variante genética en el riesgo metabólico.

A pesar de ello, la principal contribución de esta revisión radica en la integración de la evidencia disponible con un enfoque comparativo, que permite visibilizar las coincidencias y discrepancias genéticas entre la población mexicana y otras poblaciones del mundo. Este análisis aporta un marco interpretativo útil para comprender la complejidad del SM desde una perspectiva poblacional.

Conclusiones

La evidencia integrada en esta revisión confirma que el SM es una condición multifactorial cuya susceptibilidad está modulada, en parte, por variantes genéticas con una distribución y efecto variables entre poblaciones. En el contexto mexicano, la presencia de variantes asociadas al metabolismo de la glucosa, los lípidos y la regulación de la presión arterial pone de manifiesto que la carga genética constituye un componente relevante en la expresión del riesgo metabólico.

La comparación con estudios realizados en otras regiones del mundo demuestra que, aunque existen variantes compartidas entre poblaciones, su impacto clínico no es homogéneo. La identificación de variantes con distribución poblacional específica, como ABCA1 rs9282541, así como la asociación temprana de variantes en PPAR γ , KCNJ11, HNF4A y FTO con SM en la población mexicana, refuerza

la necesidad de incorporar el enfoque genético poblacional en la evaluación del riesgo.

Asimismo, el reconocimiento de variantes con posible efecto protector, como las descritas en MAP3K15, abre nuevas líneas de investigación orientadas a la prevención del SM desde una perspectiva de medicina personalizada. En poblaciones con alta prevalencia de obesidad y DM2, como la mexicana, este enfoque podría contribuir a una mejor estratificación del riesgo y a la optimización de estrategias preventivas.

En conjunto, esta revisión subraya la importancia de fortalecer la investigación genética en poblaciones mexicanas, incorporando diseños que consideren la diversidad genética y el contexto sociocultural. La generación de evidencia local robusta será fundamental para avanzar hacia intervenciones preventivas más precisas y para reducir, a largo plazo, la carga del síndrome metabólico en México.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Islam MS, Wei P, Suzauddula M, et al. The interplay of factors in metabolic syndrome: understanding its roots and complexity. *Mol Med*. 2024;30:279. doi:10.1186/s10020-024-01019-y
2. Christian-Flemming GM, Bussler S, Körner A, et al. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(7):821–833. doi:10.1515/jpem-2019-0552
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF, AHA, NHLBI, and other organizations. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645.
4. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: a meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924.
5. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Romero-Martínez M, et al. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in Mexican adults, 2006–2018. *Salud Publica Mex*. 2021;63(6):713–724.
6. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: INSP; 2023.
7. Föhr T, Hendrix A, Kankaanpää A, et al. Metabolic syndrome and epigenetic aging: a twin study. *Int J Obes*. 2024;48(6):778–787. doi:10.1038/s41366-024-01466-x
8. Sohani ZN, Meyre D, de Souza RJ, et al. Assessing the quality of published genetic association studies in meta-analyses: the Q-Genie tool. *BMC Genet*. 2015;16:50. doi:10.1186/s12863-015-0211-2
9. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477–1500. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316101
10. Peterseim CM, Jabbour K, Kamath Mulki A. Metabolic syndrome: an updated review on diagnosis and treatment for primary care clinicians. *J Prim Care Community Health*. 2024;15:21501319241309168.
11. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, et al. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199–214.
12. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, et al. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7898. doi:10.3390/ijms24097898
13. Patil BS, Patil JK, Chaudhari HS, et al. Oxidative stress, inflammation, and obesity: insights into mechanism and therapeutic targets. *Proc*. 2025;119(1):6. doi:10.3390/proceedings2025119006
14. Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of obesity in humans: a clinical review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11005. doi:10.3390/ijms231911005
15. Cruz M, Berumen J. La genómica del mexicano en las enfermedades metabólicas. *Gac Med Mex*. 2025;161(1):1–6. doi:10.24875/gmm.24000433
16. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:960–970. doi:10.1016/S2213-8587(20)30364-8
17. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol*. 2021;12:585887. doi:10.3389/fendo.2021.585887
18. Yupanqui-Lozano H, Bastarrachea RA, Yupanqui-Velazco ME, et al. Congenital leptin deficiency and leptin gene missense mutation found in two Colombian sisters with severe obesity. *Genes*. 2019;10(5):342. doi:10.3390/genes10050342
19. Hilado MA, Randhawa RS. A novel mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene of a Hispanic child: metformin treatment shows a beneficial impact on body mass index. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(8):815–819. doi:10.1515/jpem-2018-0105
20. Moreno-Godínez ME, Galarce-Sosa C, Cahua-Pablo JÁ, et al. Genotypes of common polymorphisms in the PON1 gene associated with paraoxonase activity as cardiovascular risk factor. *Arch Med Res*. 2018;49(7):486–496. doi:10.1016/j.arcmed.2019.02.002
21. Grzegorzewska AE, Adamska P, Iwańczyk-Skalska E, et al. Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):6773. doi:10.1038/s41598-021-86231-0
22. Gómez F. Comportamiento epidemiológico de las dislipidemias en pacientes del Instituto de Investigaciones Endocrino-Metabólicas. *Rev Lat Hip*. 2019.
23. Al Ghorani H, Götzinger F, Böhm M, et al. Arterial hypertension: clinical trials update 2021. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(1):21–31. doi:10.1016/j.numecd.2021.09.007
24. Abdel-Ghafar MT. An overview of the classical and tissue-derived renin–angiotensin–aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids*. 2020;163:108701. doi:10.1016/j.steroids.2020.108701

25. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Flores-Arizmendi A, et al. Polymorphisms in the renin–angiotensin system and eNOS Glu298Asp genes are associated with increased risk for essential hypertension in a Mexican population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2023;4944238. doi:10.1155/2023/4944238
26. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, et al. The role of TCF7L2 in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2021;70(6):1220–1228. doi:10.2337/db20-0573
27. Hashemian L, Sarhangi N, Afshari M, et al. The role of the PPARG (Pro12Ala) common genetic variant on type 2 diabetes mellitus risk. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):1385–1390. doi:10.1007/s40200-021-00872-6
28. Ba T, Ren Q, Gong S, et al. Phenotypic features, prevalence of KCNJ11-MODY in Chinese patients with early-onset diabetes and a literature review. *Clin Endocrinol.* 2024;101(5):466–474. doi:10.1111/cen.15126
29. Kind L, Molnes J, Tjora E, et al. Molecular mechanism of HNF-1A-mediated HNF4A gene regulation and promoter-driven HNF4A-MODY diabetes. *JCI Insight.* 2024;9(11):e175278. doi:10.1172/jci.insight.175278
30. Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2020;20(1):339. doi:10.1186/s12889-020-8378-5
31. Jurado-Camacho PA, Cid-Soto MA, Barajas-Olmos F, et al. Exome sequencing data analysis and a case-control study in Mexican population reveals lipid trait associations of new and known genetic variants in dyslipidemia-associated loci. *Front Genet.* 2022;13:807381. doi:10.3389/fgene.2022.807381
32. León-Reyes G, Rivera-Paredes B, López JCF, et al. The variant rs1784042 of the SIDT2 gene is associated with metabolic syndrome through low HDL-c levels in a Mexican population. *Genes.* 2020;11(10):1192. doi:10.3390/genes11101192
33. Peña-Espinoza BI, Torre-Horta E, Ortiz-López MG, et al. ABCA1 variant rs9282541 is associated with metabolic syndrome in Maya children. *Ann Hum Genet.* 2024;88(4):279–286.
34. Peña-Espinoza B, Juárez-López C, Ortiz-López G, et al. High frequency of metabolic syndrome in non-obese Maya children from Mexico: implications of PPARG, KCNJ11, HHEX, HNF4A, ACE (I/D), FTO and ABCA1 genetic variants. *Gac Med Mex.* 2025;161(1):110–118.
35. González-Sánchez GD, Martínez-Pérez LA, Pérez-Reyes Á, et al. Prevalence of the genetic variant rs61330082 and serum levels of the visfatin gene in Mexican individuals with metabolic syndrome. *Nutr Hosp.* 2024;41(6):1194–1201.
36. Velázquez-Román J, Angulo-Zamudio UA, León-Sicairos N, et al. Association of PCSK1 and PPARG1 allelic variants with obesity and metabolic syndrome in Mexican adults. *Genes (Basel).* 2023;14(9):1775.
37. Nag A, Dhindsa RS, Mitchell J, et al. Human genetics uncovers MAP3K15 as an obesity-independent therapeutic target for diabetes. *Sci Adv.* 2022;8(46):eadd5430. doi:10.1126/sciadv.add5430
38. Nermeen N, Tina S, Anica K, et al. Deletion of the type 2 diabetes candidate gene SLC16A11 reduces peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetes.* 2023;72(Suppl 1):191-OR. doi:10.2337/db23-191-OR