

# UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

Estudios con Reconocimiento de Validez Oficial por Decreto Presidencial  
Del 3 de abril de 1981



LA VERDAD  
NOS HARÁ LIBRES

UNIVERSIDAD  
IBEROAMERICANA

CIUDAD DE MÉXICO ®

“INTERACCIÓN DEL CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS CON EL POLIMORFISMO  
*rs708272* DE *CETP* Y EL ÍNDICE *HOMA*”

## TESIS

Que para obtener el grado de

**MAESTRO EN NUTRIOLOGÍA APLICADA**

Presenta

**GERARDO BARCENAS RIVERA**

Director: Dr. Edgar Jair Mendivil Rangel

Lectores: Dra. Yolanda Elizabeth Pérez-Beltrán

Dr. César Hernández Guerrero

Ciudad de México, 2025

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	4
RESUMEN GENERAL .....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES .....	7
Prediabetes .....	7
<i>Prediabetes en el mundo</i> .....	7
<i>Prediabetes en México</i> .....	8
Diabetes .....	8
<i>Prevalencia de Diabetes en el mundo</i> .....	9
<i>Diabetes en América central y Sudamérica</i> .....	10
<i>Diabetes en México</i> .....	10
MARCO CONCEPTUAL.....	16
Obesidad.....	16
<i>Fisiopatología de la obesidad</i> .....	16
<i>Diagnóstico clínico de la obesidad y su clasificación</i> .....	17
Diabetes mellitus 2.....	18
<i>Fisiopatología de la diabetes</i> .....	19
<i>Diagnóstico clínico y su clasificación</i> .....	21
Prediabetes .....	21
<i>Diagnóstico clínico y su clasificación</i> .....	21
<i>Resistencia a la insulina e Índice HOMA</i> .....	21
<i>Fisiopatología</i> .....	22
<i>Diagnóstico clínico</i> .....	24
Ácidos grasos .....	24
Ácidos grasos trans .....	24
Consumo de lípidos y resistencia a la insulina .....	28
Genómica nutricional.....	30
<i>CETP y sus Polimorfismos</i> .....	35
Familias de proteínas de transferencia de lípidos .....	35
Función fisiológica .....	35
Mecanismos de transferencia.....	36

Polimorfismo rs708272 de <i>CETP</i> .....	37
Medicamentos para la inhibición de <i>CETP</i> .....	37
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	39
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	40
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	42
<b>HIPÓTESIS</b> .....	42
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	42
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	42
<b>METODOLOGÍA</b> .....	43
Fuente de datos .....	44
Análisis estadístico .....	51
Consideraciones éticas y de bioseguridad .....	51
<b>RESULTADOS</b> .....	52
<b>DISCUSIÓN</b> .....	58
<b>CONCLUSIONES</b> .....	65
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	65
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	67

## ÍNDICE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Resumen de prevalencia de prediabetes a nivel mundial. ....	7
<b>Tabla 2</b> Antecedentes <i>CETP</i> y su relación con Índice HOMA.....	11
<b>Tabla 3.</b> Clasificación de la obesidad por IMC .....	18
<b>Tabla 4.</b> Ejemplos de interacciones de SNP y dieta .....	34
<b>Tabla 5</b> Operacionalización de las variables. ....	45
<b>Tabla 6.</b> Características sociodemográficas y genotipo rs708272 de <i>CETP</i> . ....	52
<b>Tabla 7.</b> Evaluación nutricional: Recordatorio de 24 horas .....	53
<b>Tabla 8.</b> Cambios en el perfil bioquímico de los participantes del estudio. ....	54
<b>Tabla 9.</b> Cambios antropométricos de los participantes del estudio. ....	55
<b>Figura 1.</b> Obesidad como enfermedad inflamatoria.....	17
<b>Figura 2</b> Fisiopatología de la diabetes tipo 2. ....	20
<b>Figura 3.</b> Enfermedades crónicas que podrían ser inducidas por la resistencia a la insulina.....	22
<b>Figura 4.</b> Efectos de la resistencia a la insulina en diferentes células.....	23
<b>Figura 5.</b> Estructura química de un ácido graso con doble enlace cis/trans.....	25
<b>Figura 6.</b> Alimentos con ácidos grasos trans. ....	26
<b>Figura 7.</b> Efectos en la salud de la ingestión dietética de ácidos grasos trans. ....	27
<b>Figura 8.</b> Mecanismos moleculares de las ceramidas en la resistencia a la insulina.....	28
<b>Figura 9</b> Resistencia a la insulina en la célula.....	30
<b>Figura 10.</b> Enfoques de la genómica nutricional. ....	31
<b>Figura 11</b> Plato de la nutrición de precisión. ....	32
<b>Figura 12.</b> Interacción gen- dieta .....	33
<b>Figura 13.</b> Transferencia de entre <i>CETP</i> y lipoproteínas.....	35
<b>Figura 14.</b> Mecanismos de transferencia entre <i>CETP</i> y lipoproteínas.....	36
<b>Figura 15:</b> Diagrama de flujo de la metodología del proyecto .....	43
<b>Figura 16.</b> Impacto de los genotipos de <i>CETP</i> rs708272. ....	57
<b>Figura 17.</b> Mecanismos propuestos que vinculan el consumo de ácidos grasos trans. ....	64

## **AGRADECIMIENTOS**

Expreso mi más profundo agradecimiento a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), anteriormente Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), por haberme otorgado la beca con el número 198087 para realizar mi maestría en Nutriología Aplicada en la Universidad Iberoamericana, dicho apoyo económico representó un apoyo fundamental para la realización de este proyecto. Aprecio enormemente la confianza depositada en mi formación y desarrollo académico. Asimismo, agradezco a la Universidad Iberoamericana por brindarme la oportunidad de cursar esta maestría con una beca de excelencia del 100 % y por permitirme formar parte del programa de ayudantía. Ambas oportunidades no solo facilitaron mi formación profesional, sino que también me permitieron contribuir al desarrollo académico de la comunidad universitaria con la publicación de un artículo a partir de este proyecto. Siempre estaré agradecido por el respaldo institucional que hizo posible este camino de aprendizaje y crecimiento. Cada apoyo recibido ha sido una pieza clave para la culminación de este trabajo y, sin duda, ha dejado una huella imborrable en mi trayectoria.

## RESUMEN GENERAL

### **Objetivo:**

Determinar la interacción del genotipo de rs708272 de *CETP* y el consumo de ácidos grasos con los cambios en el índice HOMA en adultos mexicanos entre 18 a 50 años que viven con sobrepeso u obesidad.

### **Metodología:**

Se realizó un análisis secundario de un ensayo clínico controlado con 78 adultos con el polimorfismo rs708272 para *CETP*. La intervención incluyó una dieta hipocalórica personalizada y la cuantificación del consumo de ácidos grasos se realizó mediante recordatorios de 24 horas, procesados en Food Processor. Se evaluaron los cambios en parámetros bioquímicos y antropométricos en el inicio y el final, además se aplicó un modelo de regresión lineal multivariado para el análisis de interacción entre los genotipos y las variables.

### **Resultados:**

Se encontró una interacción significativa entre la ingesta de ácidos grasos trans y el genotipo GG en los cambios de glucosa ( $p = 0.024$ ), insulina ( $p = 0.004$ ) y HOMA-IR ( $p = 0.002$ ). Los portadores del genotipo GG que consumieron más ácidos grasos trans mostraron menor reducción en estos marcadores metabólicos, incluso con una dieta hipocalórica. En contraste, los portadores del alelo A (GA y AA) no presentaron efecto.

### **Conclusiones:**

Los hallazgos destacan que los portadores del genotipo GG del polimorfismo rs708272 en el gen *CETP* presentan una interacción significativa entre el consumo ácidos grasos trans y los niveles de insulina, glucosa e índice HOMA, en comparación con los portadores del alelo A. Esto subraya la relevancia de incorporar la variabilidad genética en el diseño de estrategias clínicas personalizadas para prevenir enfermedades metabólicas.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente en México y en el mundo la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles ha ido en aumento, al ser patologías multifactoriales su tratamiento y prevención deben hacerse desde diferentes enfoques en la salud.

El enfoque principal de esta investigación fue desde el punto de vista nutrigenético, enfocado en la proteína de transferencia de ésteres de colesterol *CETP* por sus siglas en inglés (*cholesteryl ester transfer protein*)(1) y su polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en rs708272 y su interacción con la dieta en adultos que viven con obesidad y como afecta los valores del índice de resistencia a la insulina HOMA-IR por sus siglas en inglés (*homeostatic model assessment*), claro sin dejar de mencionar la importancia de los demás factores, que promueven la resistencia a la insulina y posteriormente la diabetes.

Desde una perspectiva humanista como especialista en obesidad y como una persona muy cercana a estas patologías como nutriólogo, familiar y amigo de personas que viven con obesidad, prediabetes o diabetes, realizar este trabajo fue enriquecedor para formación como profesional de la salud, además de ser una oportunidad de incidir mediante la generación de nuevo conocimiento en pro de la humanidad y en cuanto a la relevancia de esta investigación solo es necesario mirar las estadísticas poblacionales de México, pues tan solo en el 2022, datos de la ENSANUT nos muestran que un 38.3% de nuestra población adulta vive con sobrepeso y un 36.9% vive con obesidad, esto significa que un 75.2% (2) de personas en nuestro país no goza de un estado de salud óptimo. Mientras que la prevalencia de prediabetes en México es del 22.1% equivalente a 17.6 millones de personas (3) y un total de 18.3% equivalente a 14.6 millones que viven con diabetes siendo un 12.6% diagnosticada y un 5.8% no diagnosticada (3).

Por esta razón el tener una herramienta de diagnóstico temprano para la resistencia a la insulina como el índice HOMA y conocer como los polimorfismos genéticos y la dieta pueden afectarlo es muy relevante e innovador para su análisis e investigación.

## ANTECEDENTES

### Prediabetes

El término prediabetes se refiere a una fase inicial de la desregulación de la glucosa que se caracteriza por niveles intermedios de glucosa en plasma, entre una tolerancia normal a la glucosa y diabetes, de acuerdo a los criterios diagnósticos de la asociación americana de diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), la intolerancia a la glucosa se refiere a niveles postprandiales mayores a 140 mg/dl a 199 mg/dl, la glucemia alterada en ayunas con valores diagnósticos de 100 mg/dl a 125 mg/dl o una hemoglobina glucosilada 5.7% a 6.4% (4).

### *Prediabetes en el mundo*

Datos de la IDF en 2021 mostraron que cerca de 541 millones de adultos en todo el mundo (10.6% de la población adulta) presentan tolerancia a la glucosa alterada, cifra que podría aumentar a 730 millones (11.4%) para 2045 (tabla 1). También estimaron que 319 millones de adultos (6.2% de la población adulta) tienen glucosa en ayunas alterada, y se proyecta que este número alcance los 441 millones (6.9%) para 2045 tabla 1 (5).

**Tabla 1.** Resumen de prevalencia de prediabetes a nivel mundial dividida por región de la IDF 2021 y proyección 2045 ajustada por edad (5).

Rango	Región IDF*	2021		2045	
		Prevalencia de alteración de la tolerancia a la glucosa (%)	Número de personas con alteración de la tolerancia a la glucosa (millones)	Prevalencia de la alteración de la tolerancia a la glucosa (%)	Número de personas con alteración de la tolerancia a la glucosa (millones)
1	WP	12.9	253.0	14.0	291.8
2	AFR	12.6	52.5	14.1	116.7
3	NAC	11.6	47.0	13.0	56.6
4	MENA	11.2	47.6	11.7	80.5
5	SACA	10.9	39.6	11.7	52.7
6	EUR	7.1	54.8	7.8	55.3
7	SEA	5.4	46.9	5.8	76.6

Tabla adaptada al ATLAS 2021, IDF\*Regiones de la IDF: WP (Pacífico occidental), AFR (África), NAC (Norte América y el Caribe), MENA (Medio Oriente y Norte de África), SACA (América del Sur y Central), EUR (Europa), SEA (Sudeste Asiático).

### ***Prediabetes en México***

En México el aumento en la prevalencia de prediabetes ha aumentado significativamente al igual que la diabetes, resultados publicados en la ENSANUT 2022 nos muestran que el aumento en la prevalencia de prediabetes paso de un 12.7% en 2006 a un 22.1% en 2022 equivalente a 17.6 millones de personas con alguna alteración en sus niveles de glucosa (6).

Esta información nos ha mostrado un panorama general tanto a nivel mundial como a nivel nacional en el que podemos destacar la importancia de los tamizajes para la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas asociadas a la obesidad como lo es la diabetes y la prediabetes.

También es importante resaltar que a nivel mundial ha sido difícil la comparación en la estimación de la prevalencia de prediabetes, esto por que varían de acuerdo a la definición de las diferentes instituciones como la ADA, OMS o IDF o si utilizan curva de tolerancia a la glucosa o Hemoglobina glucosilada (4,6), Sin embargo es de suma importancia reconocer este factor de riesgo para el desarrollo de diabetes pues se estima que una vez diagnosticada la prediabetes la incidencia acumulada para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 es del 26% al 50% (5), esta información en el diagnostico de prediabetes nos permite informar correctamente a nuestros pacientes para reforzar el tratamiento en el cambio de hábitos de alimentación y mejorar el estilo de vida, y cuando sea necesario y posible referirlo con un médico para su atención farmacológica y así poder revertir estas alteraciones glucémicas y prevenir la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 en un futuro (4,6).

### **Diabetes**

La diabetes es un problema de salud pública mundial caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre y al igual que la obesidad es de origen multifactorial (7). Estos niveles elevados de glucosa en la sangre son consecuencia de la deficiencia de insulina, resistencia a la insulina o ambas.

La diabetes mellitus se clasifica principalmente en diabetes tipo 1 (autoinmune y de inicio temprano) y tipo 2 (no autoinmune y de inicio tardío), aunque existen otros subtipos como la diabetes monogénica (por ejemplo, MODY y diabetes neonatal), diabetes gestacional y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)(8).

El tipo de diabetes más común a nivel mundial es la diabetes tipo 2, representando más del 90% de los casos. Este tipo de diabetes es caracterizada por resistencia a la insulina, esto provoca un aumento en la producción de insulina y, eventualmente, insuficiente producción debido al agotamiento de las células beta del páncreas (5).

Diversas investigaciones indican que, además de esta variabilidad de la glucosa, los cambios en otros factores de riesgo, como la presión arterial, los lípidos en la sangre,

la frecuencia cardíaca, el peso corporal y el ácido úrico en el suero, podrían influir en la aparición de complicaciones asociadas con la diabetes(9).

Algunas de las principales complicaciones y causas de morbilidad y mortalidad son las complicaciones vasculares, tanto macrovasculares como microvasculares como la enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética y neuropatía. Estas complicaciones también generan una carga financiera significativa, con desigualdades en los costos de atención sanitaria y el acceso al tratamiento entre países desarrollados y en desarrollo(8).

A nivel mundial la diabetes es una enfermedad crónica y muy prevalente, tan solo del 2011 al 2021 hubo un aumento casi del 50% en la prevalencia de esta enfermedad pasando de 366 millones de adultos entre 20-79 años de edad con diabetes a 537 millones(5).

Este aumento es en parte consecuencia, por la transición epidemiológica que se ha dado a nivel mundial en los diferentes factores asociados a su etiología como la dieta, la edad, el sobrepeso, obesidad, tabaquismo y el sedentarismo(6).

### ***Prevalencia de Diabetes en el mundo***

La diabetes es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó en 2021 cerca de 537 millones de personas entre 20-79 años vivían con diabetes representando el 10.5% de la población a nivel mundial, de las cuales se registraron cerca de 6.7 millones de muerte por esta enfermedad (10) y para el 2030 se espera que esta cantidad rebase los 643 millones de personas que vivan con diabetes proyectando que para el 2045, 1 de cada 8 adultos a nivel mundial vivirá con diabetes (7,11).

China es uno de los países con mayor prevalencia de diabetes y prediabetes en el mundo, se reportó un aumento del 10.9% en 2013 a un 12.4% para el 2018, y para prediabetes se mostró un cambio de 35.7% a 38.1%, representando una combinación de estas enfermedades en un 50.5% de su población total (12).

Para el 2021 datos de la IDF muestran a China como primer lugar a nivel mundial en prevalencia de diabetes con 140.9 millones de personas con diabetes, en segundo lugar India con 74.2 millones, tercer lugar Pakistán con 33 millones y en cuarto lugar Estados Unidos con 32.2 millones de personas(5).

Se espera que las tasas de prevalencia de diabetes, ajustadas por edad, superen el 10% en dos regiones: 16.8% en el norte de África y Oriente Medio, y 11.3% en América Latina y el Caribe(13).

### ***Diabetes en América central y Sudamérica***

La región geográfica de América central y Sudamérica desde el Norte de Guatemala hasta el sur de Chile y Argentina, esta región latina actualmente afronta muchos desafíos en salud y condiciones socioeconómicas, marcados por la desigualdad en la distribución de la riqueza y diferencias en el acceso a la educación, vivienda y servicios de salud. Altos índices de pobreza afectan negativamente la calidad de vida y aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas como la diabetes, especialmente para las personas que habitan en sectores más vulnerables(10).

En Latinoamérica la diabetes se ha convertido en un problema de salud pública muy relevante debido a su alta prevalencia con un 8 y 13% de adultos entre 20 a 79 años vive con diabetes(14),y se calcula que para el 2045 aumente un 48% alcanzando una cifra aproximada de 49 millones de personas(5).

Brasil es el país con el mayor número de personas que vive con diabetes mellitus en la región de América central y Sudamérica con casi 15.7 millones de personas con el diagnóstico, seguido en segundo lugar por Colombia con 3.4 millones y en tercer lugar Venezuela con 2.3 millones de casos (5).

En los últimos años, las tasas de mortalidad por esta enfermedad en Brasil casi se han duplicado, aumentando de 16.3 muertes por cada 100.000 habitantes en 1996 a 29 muertes por cada 100.000 habitantes en 2019. Además, la diabetes mellitus representa el 30,1% de todas las muertes prematuras en Brasil (10).

Chile es otro país ubicado al sur de Latinoamérica que ha tenido cambios significativos en su prevalencia de diabetes, pues en las últimas dos décadas hubo un aumento pasando de 4.2% de personas que viven con diabetes a un 12.3% en su última encuesta nacional de salud registrada del 2016-2017(15).

Además de todos los factores genéticos y biológicos implicados en esta enfermedad, podemos resaltar rápidamente también la importancia de la educación en la prevención y tratamiento de esta enfermedad pues diferentes autores de diferentes países latinoamericanos coinciden en que la falta de educación de la población, puede afectar directamente en el aumento de la morbimortalidad de esta enfermedad(15,16).

### ***Diabetes en México***

En 2021 México ocupó el segundo lugar en mayor número de personas con diagnóstico de diabetes en los países de la región de América del norte y el caribe, siendo Estados Unidos el primer lugar con 32.2 millones y Canadá en tercero con 3 millones (5).

En México, un 18.3% de la población, equivalente a 14.6 millones de personas, vive con diabetes (6), de las cuales el 12.6% ha sido diagnosticada y el 5.8% permanece sin diagnóstico, según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) continua del 2022 (6). Además, el Atlas de la IDF estima que para el año 2045, el número de adultos entre 20 y 79 años con diabetes alcanzará los 21.18 millones.

La mortalidad por diabetes en México también ha aumentado a lo largo de los años. Datos del Consejo Nacional de Población (CONAPO) indican que, en 2020, el 16.3% de las muertes en mujeres y el 12% en hombres fueron atribuidas a la diabetes (17). Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el número de fallecimientos relacionados con la diabetes entre enero y junio de 2023 fue de 55,885.

Como hemos presentado la diabetes y la prediabetes son enfermedades muy comunes tanto a nivel mundial como a nivel nacional y entender su clasificación y etiología es de suma relevancia para conocer la magnitud de uno de los problemas de salud pública más frecuentes en la población adulta, además de aportar en la creación de nuevo conocimiento referente a la resistencia a la insulina y su relación con *CETP*, ya que mucha de la evidencia actual informa acerca de este polimorfismo y su papel con las dislipidemias, pocos autores han abordado este tema desde otro punto como lo es la aparición de diabetes relacionado a dicho polimorfismo.

En la Tabla 2 se mencionan los diferentes autores de diversas investigaciones relacionadas con el Índice HOMA, el gen *CETP* y su polimorfismo de rs708272.

**Tabla 2** Antecedentes *CETP* y su relación con Índice HOMA

Autor y año	Población y muestra	Diseño de estudio	Tamizaje	Objetivo	Resultados
Seung-Won Oh et.al 2020(18)	9.676 coreanos	Asociación del genoma con síndrome metabólico en coreanos	GLU,HDL, TG,CC,IMC,T/A	Identificar el SNP que podría estar asociado con componentes del síndrome metabólico en una población coreana.	Coreanos con el alelo menor A tienen menos probabilidad de tener HDL bajo.
Lebedy D. 2018(19)	272 sujetos clasificados en DM2, DM2 +ECV	Análisis de interacción.	GLU,HbA1c, TG,CT,HDL,LDL, IMC T/A	Examinar la asociación de ANGPTL8 rs2278426, <i>CETP</i>	La presencia del alelo B1

	y grupo control.			rs708272 y NOS3 rs1799983 con DM2 y ECV.	homocigótico aumentó el riesgo de DM2 en nuestra población en 1,75 veces.
Dixit M, et. Al 2005 (20)	136 pacientes DM II y 264 controles sanos en la India	Estudio de asociación	HDL LDL IMC, CT, TG	Determinar la asociación de los polimorfismos de <i>CETP</i> Taq I B, D442G y APOE Hha I con la DM2 y sus complicaciones.	El polimorfismo <i>CETP</i> Taq I B puede estar asociado con hipertensión junto con DM2.
Zhang 2023(21)	Se incluyeron un total de 70 estudios de casos y controles con 30.619 casos y 31.836 controles de 46 artículos	Metaanálisis	TG, CT, HDL, LDL, IMC	Examinar la relación entre ciertos polimorfismos de la proteína <i>CETP</i> y la enfermedad de las arterias coronarias, así como los mecanismos subyacentes involucrados.	El polimorfismo <i>CETP</i> rs708272 muestra una asociación significativa con EAC, y los portadores del alelo A se asocian con un menor riesgo de EAC y concentraciones más altas de HDL-C en sangre en comparación con los no portadores.
Karam Z, et al.	400 Iranies	Casos y controles	TG, CT, HDL,	Investigar la relación entre ciertos	El genotipo AA de <i>CETP</i>

2024(22 )			LDL, IMC	polimorfismos genéticos, el perfil lipídico y el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en una población del sureste de Irán.	(rs708272) se asoció con niveles más altos de HDL-c.
Wuni R, et al. 2022(23 )	Artículo de revisión de 49 artículos	Artículo de revisión de 49 artículos	Los 28 estudios observacionales investigaron una amplia gama de factores dietéticos.	Identificar y discutir estudios nutrigenéticos que evalúan las interacciones entre los SNP de <i>CETP</i> y los factores dietéticos sobre los lípidos en sangre.	Se estudió el impacto de 8 SNPs del gen <i>CETP</i> sobre los lípidos sanguíneos en diversas poblaciones globales. Los SNPs que mostraron interacciones significativas con factores dietéticos son TaqIB (rs708272 G > A), rs5882 (I405V), rs3764261 (C > A), entre otros.
Cahua-Pablo J, et al. 2015(24 )	480 mujeres suroeste de México		Cambios antropométricos y bioquímicos	Evaluar la asociación entre variantes en los genes <i>ESR1</i> , <i>LPL</i> y <i>CETP</i> con el Síndrome metabólico y sus componentes	Los resultados muestran la participación de las variantes en los genes <i>ESR1</i> , <i>LPL</i> y <i>CETP</i> en eventos metabólicos relacionados con el SM o algunas de

sus  
característica  
s en una  
población  
mestiza  
mexicana.

Pérez-Metal 2023 (25)	165 mujeres del occidente de México	Transversal	TG, colesterol total (CT) y HDL	Determinar la asociación de la variante <i>CETP</i> Taq1B con el perfil lipídico y su interacción con variables antropométricas en mujeres mexicanas.	Las mujeres con obesidad abdominal o adiposidad excesiva que también son portadoras del genotipo <i>CETP</i> B1B2/B2B2 tenían niveles de lípidos séricos más altos que las mujeres con el genotipo B1B1, haciendo evidente la interacción gen-ambiental.
-----------------------	-------------------------------------	-------------	---------------------------------	---	--

---

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido, TG: Triglicéridos, CT: Colesterol total, HDL: Colesterol de alta densidad, AGS: Ácidos Grasos Saturados, MUFA: Ácidos Grasos Monoinsaturados, PUFA: Ácidos grasos Poliinsaturados, LPL: Lipo Protein Lipasa, GLU: Glucosa, HbA1c: Hemoglobina glucosilada, TG: Triglicéridos, CT: Colesterol total, LDL: Colesterol de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, T/A: Tensión Arterial, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, ECV: enfermedades cardiovasculares, *CETP*: *cholesteryl ester transfer protein*, PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, NOS3: óxido nítrico sintasa endotelial, ANGPTL8: proteínas similares a la angiopoyetina-8.

## MARCO CONCEPTUAL

### **Obesidad**

La obesidad considerada como la epidemia del siglo XXI (26) es una enfermedad crónica, recurrente de alta prevalencia a nivel mundial, la organización mundial para la salud (OMS) calcula que cerca de mil millones de personas en el mundo vive con obesidad siendo 650 millones adultos (27), y en México datos de la ENSANUT 2022 refieren que la prevalencia de sobrepeso es de 38.3% y 36.9% para la obesidad en adultos, siendo las mujeres la que presentaron un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad (28).

La etiología de la obesidad es multicausal caracterizada principalmente por un desequilibrio energético relacionado con un consumo alto de energía relacionado a un consumo excesivo de alimentos ultra procesados (27) y un menor gasto energético asociado a comportamientos sedentarios y falta de ejercicio físico (29). Sin embargo, esta no es la única causa; la obesidad se desarrolla a través de una interacción compleja entre factores internos como la genética, metabolismo, el sistema que regula el balance energético, la microbiota intestinal, la regulación hormonal, los factores emocionales; y factores externos como el ambiente social y familiar, factores económicos, culturales, sociales, religiosos, de seguridad pública, saneamiento, disponibilidad de alimentos, exposición a químicos, por mencionar algunos (26,30).

### ***Fisiopatología de la obesidad***

Esta enfermedad crónica es caracterizada por un acúmulo excesivo de masa grasa disfuncional (adiposopatía) que promueve un estado de inflamación sistémico crónico derivado en gran parte por la inflamación del tejido adiposo y la secreción de diferentes sustancias proinflamatorias, como lo es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-6, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), Interleucina-1 beta, además de una disminución de sustancias antiinflamatorias como la adiponectina, apelina y factor de crecimiento de fibroblastos, y esto tiene como consecuencia un aumento en la producción del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), angiotensinógeno, ácidos grasos libres y especies reactivas de oxígeno, manteniendo un estado crónico inflamatorio (figura 1) (31–33). La obesidad está asociada a un mayor riesgo de mortalidad y un mayor riesgo de presentar diferentes comorbilidades como lo son la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, cáncer, entre otras (26,27,34).

**Figura 1.** Obesidad como enfermedad inflamatoria.

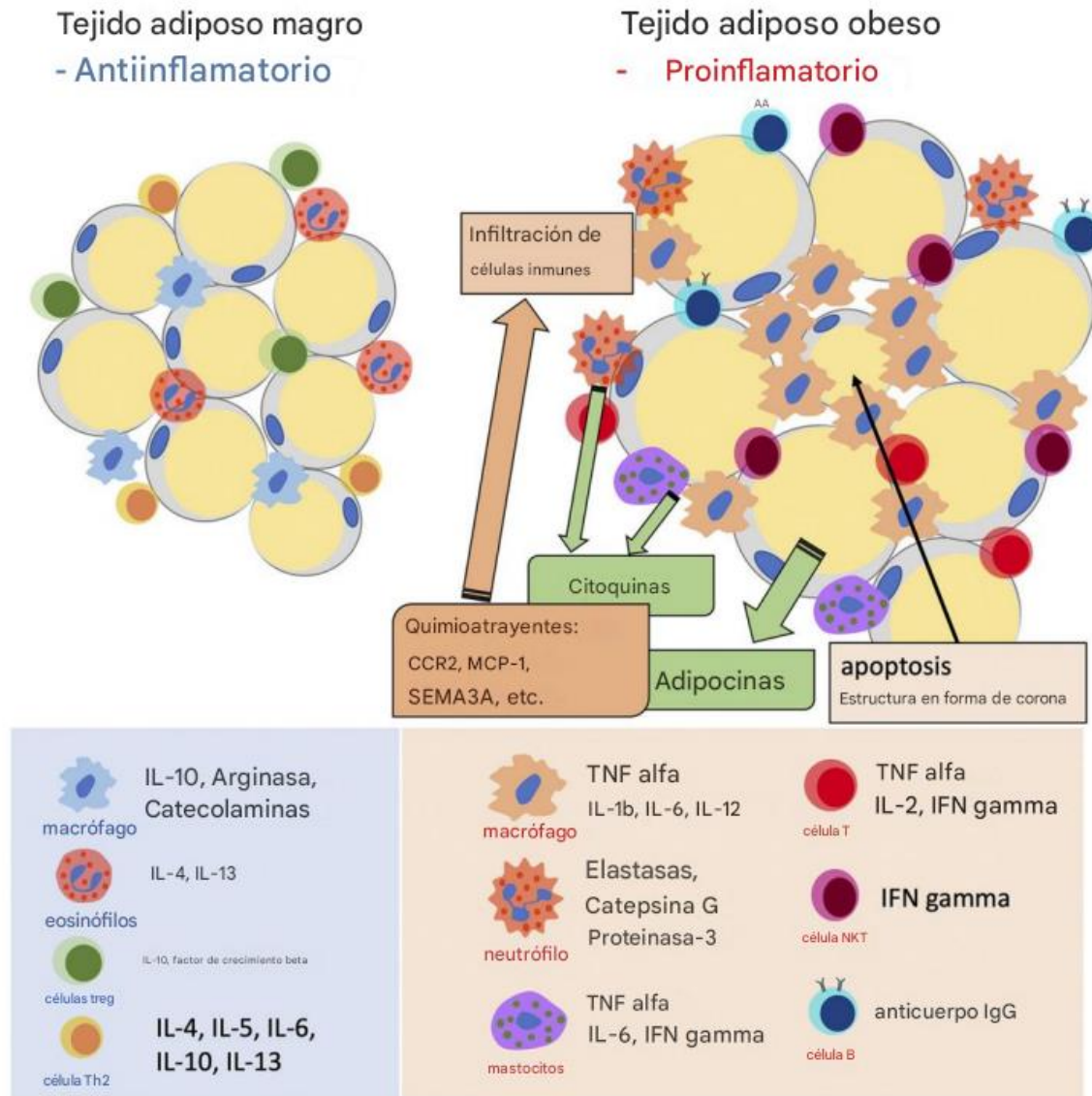


Imagen traducida de Kawai y colaboradores "Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity, 2020" (35)

**Diagnóstico clínico de la obesidad y su clasificación**

En el ámbito clínico y epidemiológico el diagnóstico de la obesidad es el uso del índice de masa corporal (IMC) tabla 2, el cual es una relación entre el peso corporal medido den kilogramos y la estatura medida en metros al cuadrado (26).

La clasificación de la obesidad a nivel mundial se siguen de acuerdo a los estándares por la OMS (tabla 2), sin embargo en México de acuerdo a la norma 008-SSA3-210, para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad, estos valores pueden cambiar

de acuerdo a la talla baja de la población, para mujeres se considera una talla baja menor a 1.50 m, mientras que en hombres menor a 1.60 m (tabla 3) (36).

**Tabla 3.** Clasificación de la obesidad por IMC

IMC	OMS	NOM 008 “personas de talla baja”
Sobrepeso	≥25 y <29.9	≥23 y <25
Obesidad grado 1	30-34.9	≥25
Obesidad grado 2	35-39.9	
Obesidad grado 3	≥40	

Tabla adaptada a la NOM 008-SSA3-210

Otra clasificación complementaria para la obesidad es el sistema de estadificación de la obesidad de Edmonton (EOSS) basada en las complicaciones con el peso, este sistema de clasificación ayuda a identificar las comorbilidades y las limitaciones funcionales asociadas con la obesidad, con el fin de orientar los objetivos terapéuticos para personas que viven con obesidad. Este sistema ha demostrado ser útil para identificar riesgos para la salud y optimizar la toma de decisiones en el tratamiento de la obesidad. Su aplicación se basa en la puntuación obtenida después de una evaluación clínica completa en la que ≥2 puntos en EOSS indica que el paciente ya tiene presentes complicaciones clínicamente significativas relacionadas con el peso corporal (37–39).

## Diabetes mellitus 2

El tipo de diabetes más común a nivel mundial es la diabetes tipo 2, representando más del 90% de los casos. Este tipo de diabetes es caracterizada por resistencia a la insulina, lo que provoca un aumento en la producción de insulina y, eventualmente, producción insuficiente debido al agotamiento de las células beta del páncreas (5). Esta enfermedad incluye un conjunto de trastornos metabólicos relacionados con los hidratos de carbono en los cuales el uso de la glucosa consumida es afectado por una subutilización como fuente de energía y esto produce un efecto contra regulatorio en el que hay un aumento en la glucogénesis y glucogenólisis, sumado a la resistencia a la insulina lo que nos da un resultado final de hiperglucemias (40).

Al igual que la obesidad la diabetes es una enfermedad multifactorial que comprende desde aspectos biológicos, genéticos, psicológicos, así como ambientales, sin embargo, existen ciertos factores clave para el desarrollo de esta enfermedad como

la hipertensión arterial, la dislipidemia, la edad avanzada, el sedentarismo y la obesidad abdominal.

### ***Fisiopatología de la diabetes***

Un aspecto clave de su desarrollo es la reducción gradual de la secreción de insulina por parte de las células  $\beta$ . Siempre que estas células puedan compensar la resistencia a la insulina, los niveles de glucosa en sangre permanecen normales. No obstante, la evolución natural de la enfermedad lleva a niveles elevados de glucosa constantemente (41). La hiperglucemia crónica provoca un aumento del estrés oxidativo al elevar los niveles de productos de glicación avanzada (AGE por sus siglas en inglés) y especies reactivas de oxígeno (ROS) (41). Este proceso conduce a la peroxidación lipídica, incrementa el estrés oxidativo, lo que resulta en inflamación, disfunción endotelial y un aumento de factores como el de crecimiento endotelial vascular (VEGF), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1), esto incrementa el riesgo de complicaciones microvasculares como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, así como de complicaciones macrovasculares como la insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica (Figura 2). Estas complicaciones conllevan una disminución de la calidad y la esperanza de vida de hasta diez años en pacientes que viven con diabetes (41).

**Figura 2** Fisiopatología de la diabetes tipo 2.

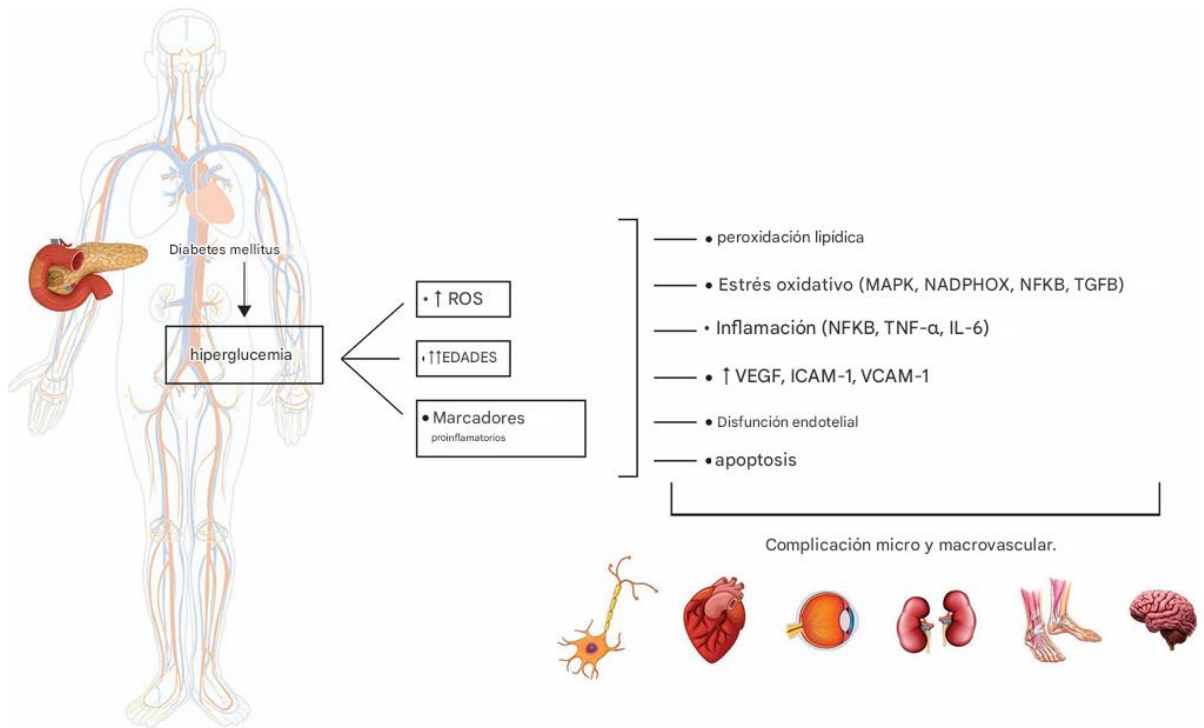


Imagen traducida de Marton y colaboradores "The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review, 2021"(41).

### ***Diagnóstico clínico y su clasificación***

La DM es clasificada en varias categorías clínicas como diabetes tipo 1, tipo 2, diabetes mellitus gestacional y otros tipos derivados de causas genéticas, trastornos pancreáticos y medicamentos, en este trabajo de investigación, se ha centrado en la diabetes mellitus tipo 2.

De acuerdo con la guía de práctica clínica de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2024 los criterios diagnósticos de la diabetes son(40):

- Hemoglobina glucosilada  $\geq 6.5\%$
- Glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dl
- Glucosa postprandial (prueba de tolerancia oral a la glucosa  $\geq 200$  mg/dl)

Para confirmar el diagnóstico, se necesitan dos resultados anormales en las pruebas de detección, ya sea que se obtengan al mismo tiempo o en momentos distintos.

### **Prediabetes**

La prediabetes es un estado de hiperglucemia moderada asociada una regulación deficiente de la glucosa en sangre, en la que los pacientes presentan niveles de glucosa en ayunas alterada y tolerancia a la glucosa alterada sin alcanzar resultados para el diagnóstico de diabetes tipo 2, este diagnóstico previo aumenta también la mortalidad, el riesgo a enfermedades cardiovasculares y renales a pesar de no desarrollar la diabetes (42,43).

### ***Diagnóstico clínico y su clasificación***

De acuerdo con la guía de práctica clínica de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2024 los criterios diagnósticos de la prediabetes son(40):

- Hemoglobina glucosilada 5.7-6.4 %
- Glucosa en ayuno 100-125 mg/dl
- Glucosa postprandial (prueba de tolerancia oral a la glucosa 140-199 mg/dl)

Para confirmar el diagnóstico, se necesitan dos resultados anormales en las pruebas de detección, ya sea que se obtengan al mismo tiempo o en momentos distintos.

### ***Resistencia a la insulina e Índice HOMA***

La resistencia a la insulina es la disminución de la respuesta del tejido diana periférico a la acción de la insulina, es una afección fisiopatológica compleja con sensibilidad reducida, capacidad deteriorada para inhibir la producción de glucosa y estimular la eliminación periférica de glucosa, y a menudo acompañada de hiperinsulinemia para mantener la estabilidad del azúcar en sangre (44).

Esta patología combinada con otros factores como ambientales, genéticos, y de estilo de vida, puede derivar en otras enfermedades (Figura 3) como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, aparición de tumores, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, lesión hepatocelular, dislipidemia aterosclerótica, entre otras(44).

**Figura 3.** Enfermedades crónicas que podrían ser inducidas por la resistencia a la insulina.

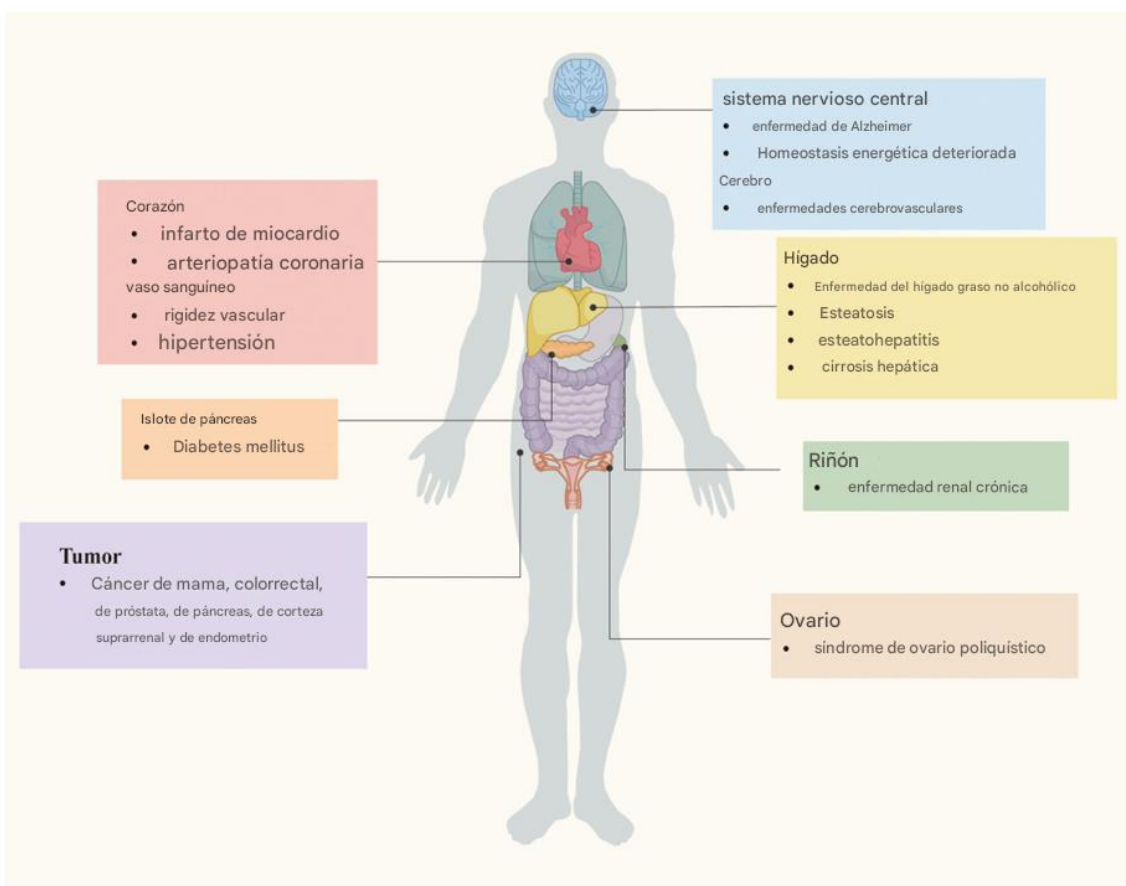


Imagen traducida de Zhao y colaboradores "The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease, 2023"(44)

### ***Fisiopatología***

Su mecanismo de desarrollo envuelve cambios en el medio interno como hipoxia, grado inflamación, lipotoxicidad, funciones metabólicas anormales y anomalías del entorno inmunológico,

Los mecanismos patológicos principales abarcan anomalías en la interacción del receptor, el entorno del huésped, factores intracelulares, la autofagia y la microecología intestinal. La resistencia a la insulina (IR) se manifiesta de manera ligeramente distinta en los diversos tejidos receptores de insulina (Figura 4), y su aparición sigue un orden diferente, comenzando inicialmente en el tejido adiposo, sin embargo interactúan entre sí y finalmente provocan una resistencia a la insulina sistémica (44), aumentando la probabilidad de desarrollar síndrome metabólico.

**Figura 4.** Efectos de la resistencia a la insulina en diferentes células.

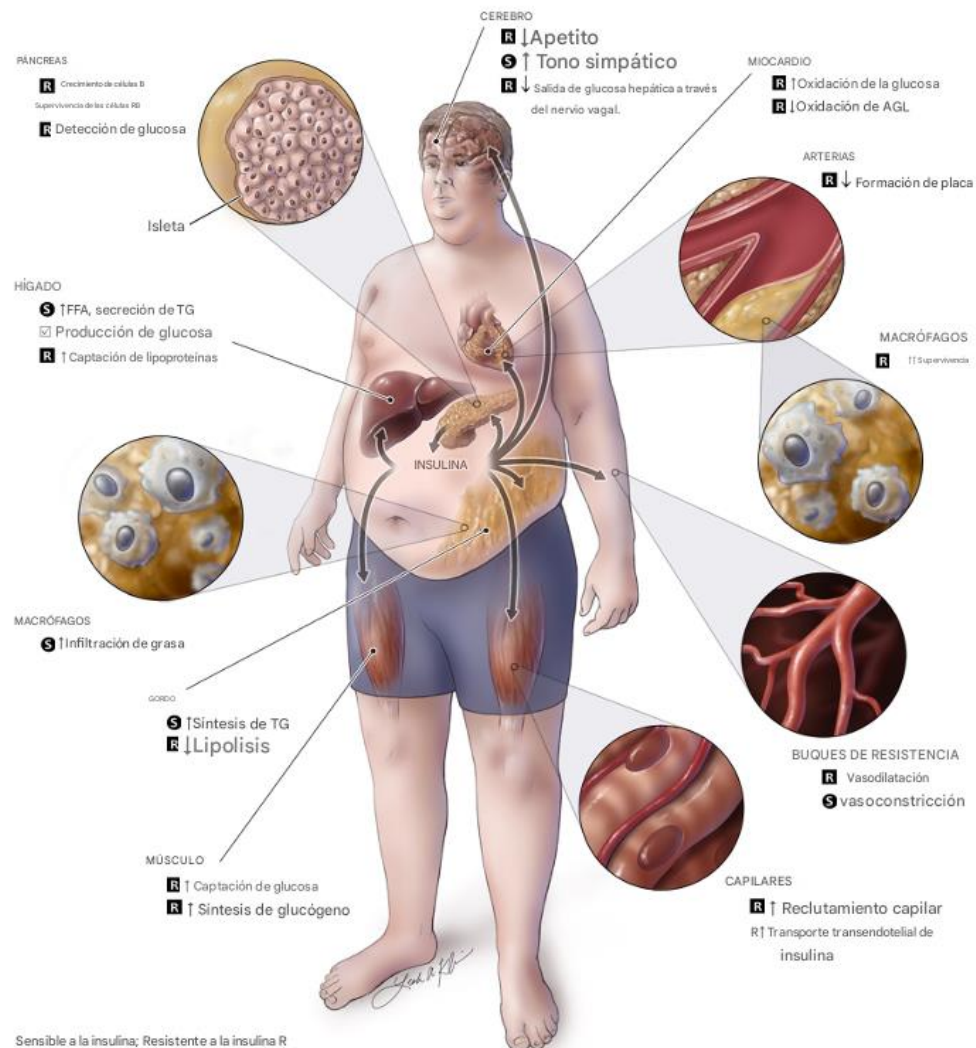


Imagen traducida de Madsen y Khan "Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease, 2012" (45)

### **Diagnóstico clínico**

Para el diagnóstico clínico se pueden utilizar diferentes pruebas, el estándar de oro la prueba de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica (HIEC), pero su universalidad clínica es pobre debido a su complejidad y limitaciones. También existen otras pruebas como el índice de prueba de sensibilidad a la insulina cuantitativa, la evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR ), la prueba de insulina en ayunas, la prueba de liberación de insulina y la prueba de tolerancia a la glucosa oral (44,46).

El índice HOMA-IR, descrito por primera vez por Matthews et al. en 1985, es un método práctico, rápido y económico, que presenta una alta correlación con la técnica de la pinza euglucémica (47) , teniendo como punto de corte un valor mayor a 2.5 (48) y para su determinación tiene la siguiente fórmula matemática.

índice HOMA-IR =  $((\text{glucosa en ayunas mg/dl})(\text{insulina en ayunas } \mu\text{U/ml}))/405$   
(48,49)

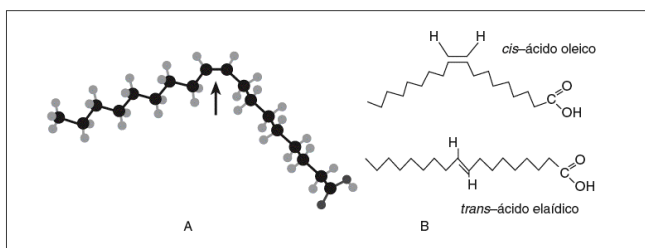
### **Ácidos grasos**

Los ácidos grasos son moléculas con diversas propiedades que influyen en el organismo, ya sea generando energía o modulando funciones bioquímicas y fisiológicas (50). Además de suministrar energía, los ácidos grasos también afectan la fluidez de las membranas celulares, pueden funcionar como segundos mensajeros y, a través de su metabolismo, generan compuestos con funciones particulares (50). En la dieta se pueden encontrar varios tipos de ácidos grasos (AG) como los ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos insaturados (AGI), ácidos grasos trans (AGT), y aquellos con distintas longitudes de cadena. Por enfoque literario, el trabajo se centró en los ácidos grasos trans.

### **Ácidos grasos trans**

Los ácidos grasos con dobles enlaces entre carbono y carbono pueden presentarse en dos configuraciones, cis y trans, dependiendo de la orientación espacial de estos enlaces (50). Los ácidos grasos trans se encuentran en los alimentos de dos maneras, la primera es de origen natural formado en el rumen de algunos animales como vacas, ovejas y cabras que transforman químicamente algunos ácidos grasos presentes en sus alimentos como hojas y tallos mediante ciertas bacterias presentes en sus estómagos (*Butyrivibrio fibrisolvens* y *Propionibacterium acnes*) cambian los enlaces cis de los ácidos grasos insaturados a un posicionamiento trans (Figura 5).

**Figura 5.** Estructura química de un ácido graso con doble enlace cis/trans.



A: estructura del ácido oleico, un ácido graso con doble enlace en forma *cis*. B: estructura del ácido eláidico, con doble enlace en forma *trans*,

Imagen tomada de Martínez F y Velasco P, "Cañones o Margarina: la grasa trans y el riesgo cardiovascular", 2007 (51).

Estos AGT son absorbidos a través del sistema gastrointestinal y se pueden incorporar al músculo y leche de los animales y se encuentra naturalmente en pequeñas proporciones en carnes, leche y derivados (Imagen 6) (52,53).

La segunda forma de encontrar los AGT en la dieta es a través de su origen industrial mediante la hidrogenación parcial de aceites vegetales (figura 6), dando como resultado la creación de isómeros donde la configuración espacial de los dobles enlaces cambia de *cis* a *trans* y también se producen mediante el freído continuo de aceites a altas temperaturas. Industrialmente son utilizados para darle a los alimentos ciertas características como texturizantes, plastificantes, lubricantes e impartidores de sabor con la finalidad de tener productos sólidos a temperatura ambiente, y resistencia al enranciamiento, aumentando su vida de anaquel (52–54).

Dentro de los productos ultraprocesados podemos encontrar a los ácidos grasos *trans* en diferentes alimentos como margarinas, comida rápida, galletas saladas, dulces, pasteles, donas, postres, helados, alimentos precocidos, rellenos de pastelillos, betún, sopas instantáneas, entre otros (52–54).

**Figura 6.** Alimentos con ácidos grasos trans.



La OMS recomienda una ingesta  $<1\%$  de la ingestión calórica total y ha doblado esfuerzos para que los gobiernos del mundo prohíban el uso de este tipo de grasas en los alimentos ultra procesados, de hecho, elaboró un conjunto de medidas llamado REPLACE por sus siglas en inglés, como ayuda a los gobiernos para diseñar y aplicar políticas públicas para eliminar las grasas trans de origen industrial del suministro alimentario (55).

**REPLACE:**

**REview:** Examen de las fuentes dietéticas de grasas trans de producción industrial y del panorama general para la introducción de los necesarios cambios normativos.

**Promote:** Fomento de la sustitución de las grasas trans de producción industrial por grasas y aceites más saludables.

**Legislate:** Legislación o aprobación de medidas reguladoras para eliminar las grasas trans de producción industrial.

**Assess:** Evaluación y seguimiento del contenido en las grasas trans de los alimentos y de los cambios de su consumo por la población.

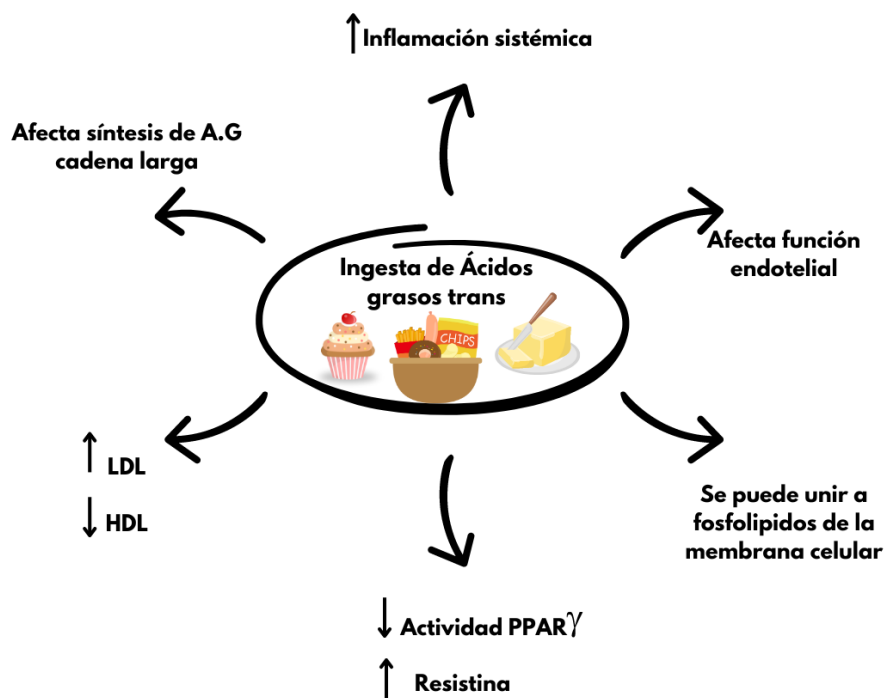
**Create:** Concienciación de los planificadores de políticas, los productores, los proveedores y la población sobre los efectos negativos de las grasas trans en la salud.

**Enforce:** Obligación de cumplimiento de las políticas y reglamentos.

Los ácidos grasos trans se han asociado a diferentes procesos patológicos en el ser humano (Figura 7), como consecuencia de su consumo habitual en cantidades mayores a lo que recomienda la OMS  $<1\%$ , además se ha mostrado que un consumo de bajo grado durante periodos prolongados también promueve un estado

proinflamatorio, y probablemente aumenta el riesgo de presentar distintas patologías relacionadas con el síndrome metabólico (19,52–54,56)

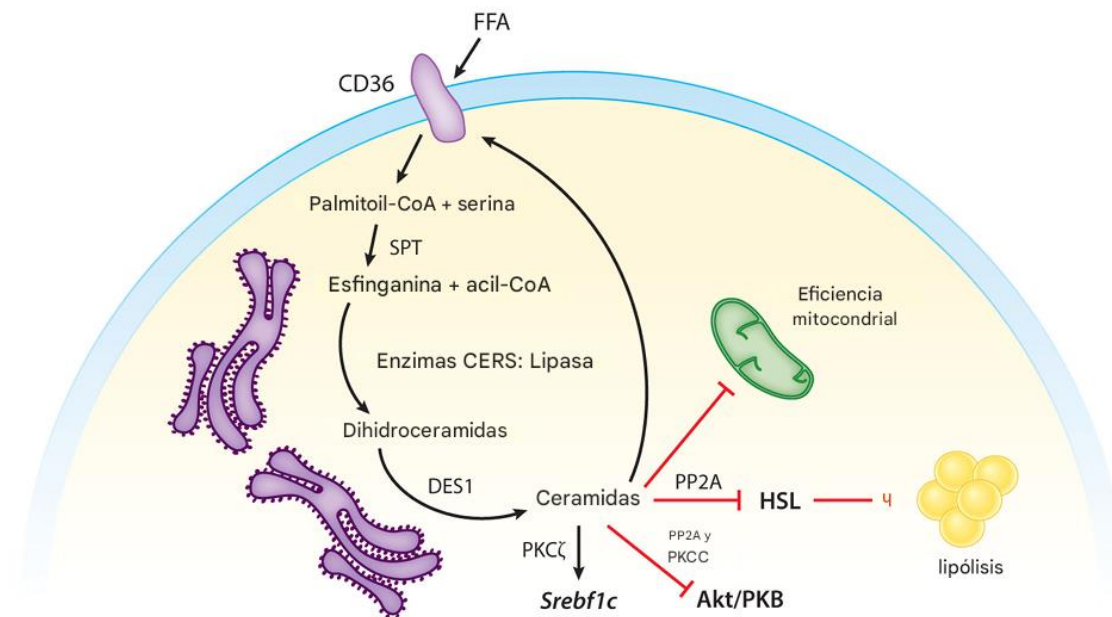
**Figura 7.** Efectos en la salud de la ingestión dietética de ácidos grasos trans.



## Consumo de lípidos y resistencia a la insulina

El exceso de suministro de lípidos en el organismo puede ser en consecuencia de una ingestión excesiva de grasas y calorías como en es el caso en un patrón dietético occidental o a una lipólisis adiposa excesiva (57). Este exceso de lípidos promueve la resistencia a la insulina a través de diferentes mecanismos biológicos, los cuales están descritos mayormente el diacilglicerol (DAG) y las ceramidas, estos juegan un papel crucial en la disminución de la sensibilidad a la insulina. Por ejemplo, el DAG activa la proteína cinasa C (PKC), que inhibe la señalización de la insulina al fosforilar los sustratos del receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2). Por otro lado, a consecuencia de un exceso nutricional en el consumo de ácidos grasos saturados, hay un aumento en la vía de biosíntesis de ceramidas (58). El exceso de ceramidas aumenta el estrés en el retículo endoplasmático y disfunción mitocondrial, lo que provoca una disminución en la cadena de transporte de electrones y aumento la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial, en consecuencia se produce una disminución de la capacidad respiratoria mitocondrial a través de la inhibición de la fosforilación oxidativa y la fragmentación mitocondrial, formando especies reactivas de oxígeno y finalmente un aumento de la apoptosis tisular lo que agrava la resistencia a la insulina (figura 8) (58).

**Figura 8.** Mecanismos moleculares de las ceramidas en la resistencia a la insulina.



CD36 (transportador de ácidos grasos), FFA (ácidos grasos libres), SPT (serina palmitoiltransferasa), CERS (ceramida sintetasa), DES1 (desaturasa 1 de dihidroceramidas), PP2A (proteína fosfatasa 2A), PKC $\zeta$  (proteína cinasa C zeta), Akt/PKB (proteína quinasa B), HSL (lipasa sensible a hormonas) y **Srebf1c** (factor de transcripción SREBP-1c).

Imagen traducida de Chaurasia B.y Summers S., "Ceramide in Metabolism: Key Lipotoxic Players",2021,(58).

La predisposición de la acumulación de ceramidas en tejidos sensibles a la insulina, como músculos e hígado, disminuye aún más la sensibilidad a la insulina y favorece el desarrollo de la obesidad (59). Otro mecanismo que se ha descrito es la inhibición de la vía Akt por parte de las ceramidas, a través de la activación de la proteína fosfatasa 2A (PP2A).

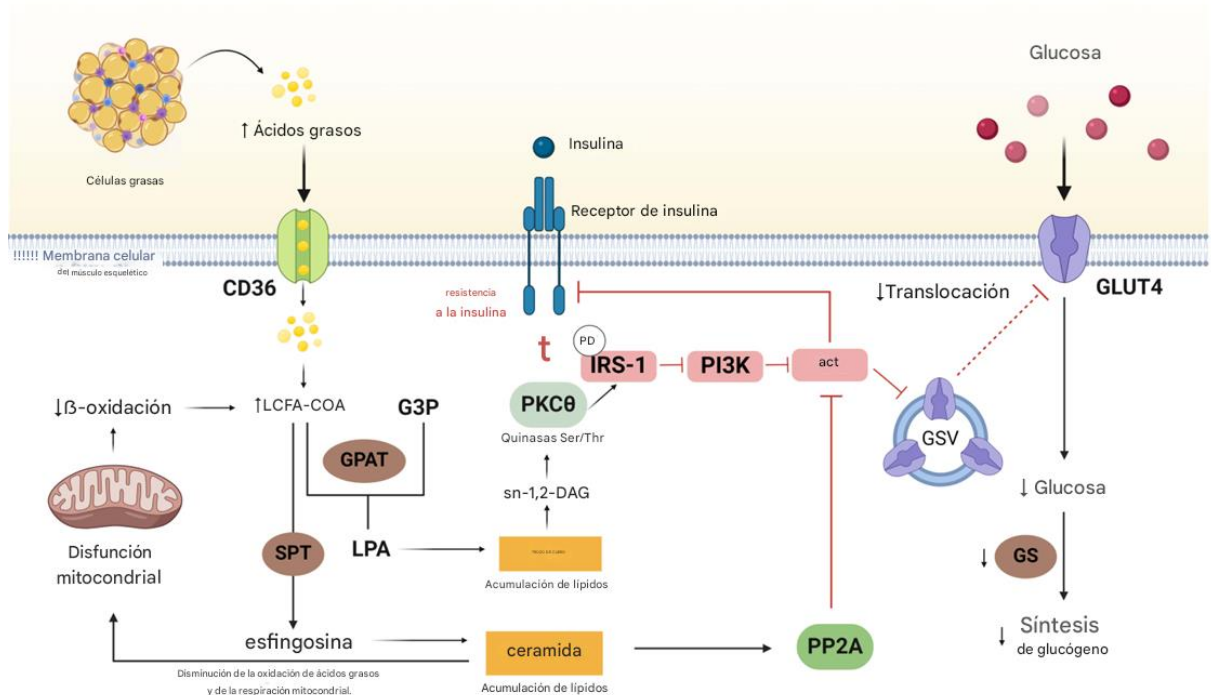
Esta resistencia a la insulina puede ser inducida por lípidos, y es causada por el mal funcionamiento de los adipocitos hipertróficos en el almacenamiento de grasas, lo que provoca un exceso de ácidos grasos libres (AGL), y esto aumenta la producción de algunos lípidos tóxicos como las ceramidas y los diacilgliceroles (DAG), y estos tienen la capacidad de almacenarse en tejidos sensibles a la insulina como el hígado y el músculo (59).

Las ceramidas coordinan respuestas celulares a las citocinas, mientras que los DAG son intermediarios de señal que activa a los miembros de la familia PKC, causando resistencia a la insulina mediante una disminución significativa en la fosforilación de IRS-1.

En la figura 9 se muestra un mecanismo propuesto de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Las células absorben los ácidos grasos y es esterificado con la coenzima A formando el ácido graso de cadena larga-CoA (LCFA-CoA). Al existir un exceso de AG o problemas mitocondriales para realizar la  $\beta$ -oxidación, el LCFA-CoA se acumula y se descomponen en DAG y ceramidas.

El DAG activa PKC- $\theta$ , que fosforila IRS-1 en serina, inhibiendo su asociación con PI3K y reduciendo la actividad de Akt2. Esto disminuye el transporte de glucosa por GLUT4, afectando la síntesis de glucógeno. En el hígado, un mecanismo similar involucra la acumulación de DAG, que activa PKC- $\epsilon$ , reduciendo la fosforilación de IRS-2 y la actividad de PI3K y Akt2. La baja actividad de Akt2 disminuye la captación de glucosa hepática y activa FOXO, promoviendo la transcripción de enzimas gluconeogénicas y aumentando la producción hepática de glucosa. Esto favorece la liberación de glucosa a través de GLUT2, elevando los niveles plasmáticos de glucosa.

**Figura 9 Resistencia a la insulina en la célula.**



CD36 (transportador de ácidos grasos), IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1), PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasa), GLUT4 (transportador de glucosa tipo 4), GSV (vesículas de almacenamiento de GLUT4), GS (glucógeno sintasa), PP2A (proteína fosfatasa 2A), PKCθ (proteína cinasa C theta), LCFA-COA (coenzima A de ácidos grasos de cadena larga), G3P (glicerol-3-fosfato), GPAT (glicerol-3-fosfato aciltransferasa), SPT (serina palmitoiltransferasa), LPA (ácido lisofosfatídico) y DAG (diacilglicerol).

Imagen traducida de Elkanawati, R, Sumiwi y Levita J., "Impact of Lipids on Insulin Resistance: Insights from Human and Animal Studies", 2007.

## Genómica nutricional

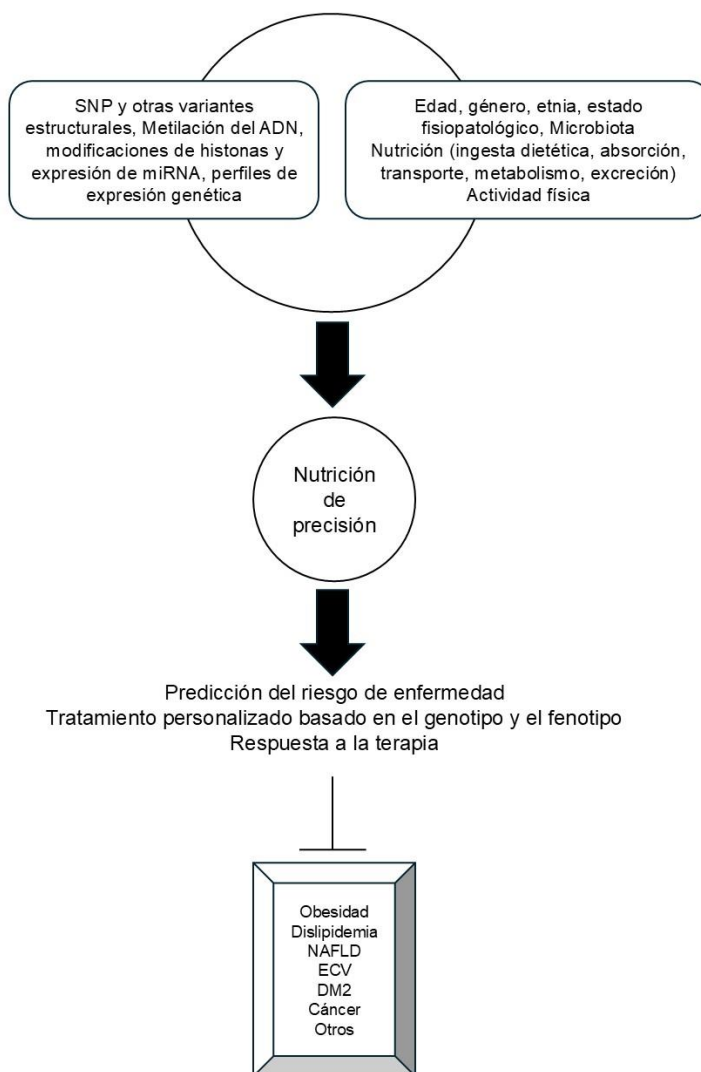
La genómica nutricional se define como el estudio de como la dieta puede influir en la expresión genética y como la carga genética de cada persona puede afectar el metabolismo y respuesta a los nutrientes y componentes activos de los alimentos para prevenir, tratar y controlar enfermedades mediante terapias nutricionales personalizadas, basadas en la composición genética de cada persona. (60).

Este campo abarca el estudio de la interacción entre los genes y la dieta, y se divide en dos enfoques complementarios: el primero analiza cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta metabólica a los nutrientes (nutrigenética) y el segundo examina cómo los nutrientes afectan la función de los genes (nutrigenómica) y la nutriepigenética que estudia cómo los nutrientes y componentes dietéticos influyen en

las modificaciones epigenéticas del ADN, afectando la expresión génica sin cambiar la secuencia genética, lo que puede impactar la salud y la predisposición a enfermedades (60,61), y toda esta información nos permite entender las interacciones entre genes y nutrimentos para convertirlo en recomendaciones específicas de cada persona mediante la nutrición de precisión (Figura 10).

La nutrición de precisión que se define como un enfoque personalizado que busca desarrollar recomendaciones nutricionales específicas para cada individuo, basándose en factores como su genética, factores epigenéticos y fenotípicos (61).

**Figura 10.** Enfoques de la genómica nutricional para la prevención y tratamiento de enfermedades.





enfermedades, estas conexiones son raras. Además, las relaciones clínicas establecidas para algunos SNPs pueden no ser válidas en distintas poblaciones raciales o étnicas, y muchos rasgos están fuertemente influenciados por factores ambientales y de desarrollo, con una heredabilidad relativamente baja (Figura 12) (63).

**Figura 12.** Interacción gen- dieta

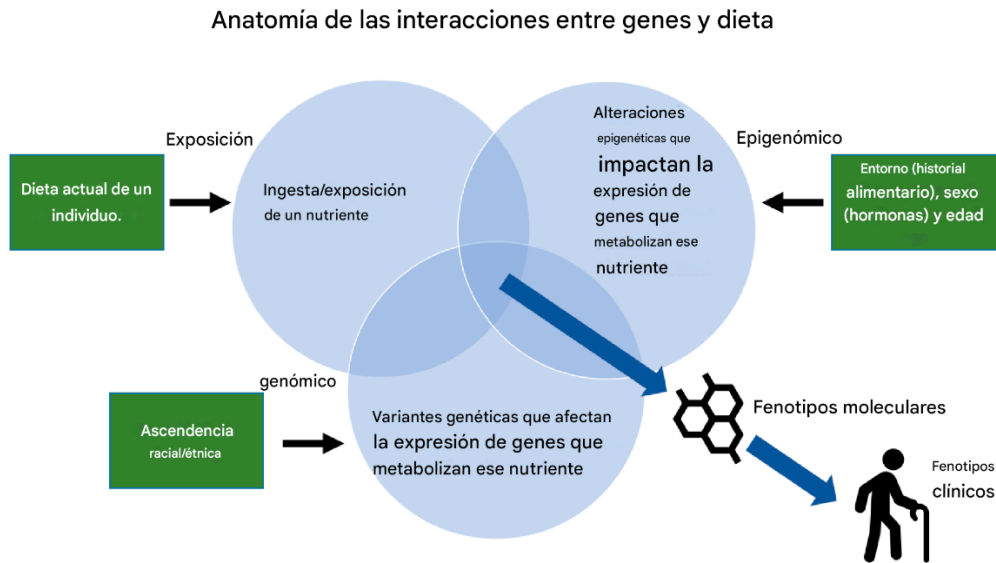


Imagen traducida de Mullins V, et.al, Genomics in Personalized Nutrition: Can You "Eat for Your Genes"?, 2020 (63)

Actualmente diversos estudios han identificado ciertos genes relacionados con enfermedades como la obesidad, diabetes, dislipidemia, resistencia a la insulina entre otras. En la siguiente tabla hago un resume de algunos genes relacionados con estas patologías, además de sus posibles interacciones con la dieta que pueden favorecer a la aparición de dichas patologías.

**Tabla 4.** Ejemplos de interacciones de SNP y dieta (61,64)

Gen	Polimorfismo	Interacción con la dieta	Posible riesgo de enfermedad
<i>TAS1R2</i>	rs35874116	Alta en Hidratos de carbono	Hipertrigliceridemia
<i>CD36</i>	rs1761667	Alta en grasa y grasa saturada	Hipercolesterolemia
<i>MTR</i>	rs1805087	Dieta baja en folatos (B6 y B12)	Cáncer de mama
<i>APOC3</i>	rs5128	Patrón dietético occidental	Síndrome metabólico
<i>FTO</i>	rs9939609	Baja adherencia a patrón mediterráneo Alta en grasa	DM 2 Obesidad
<i>FTO</i>	rs8050136	Alta en hidratos de carbono	Obesidad
<i>FTO</i>	rs1558902	Obesidad	Menor Pérdida de peso y de HOMA-IR
<i>TXN</i>	rs2301241	Dieta baja en vitamina E	Obesidad abdominal
<i>PPARG</i>	rs1801282	Ingesta elevada de macronutrientes en específico grasas	Obesidad, sensibilidad a la insulina
<i>MTHFR</i>	rs1801133	Metabolismo del folato	Cáncer de mama
<i>LPL</i>	rs328	Ingesta elevada de macronutrientes	Trastornos metabólicos

Estos ejemplos ilustran cómo nuestros genes interactúan con la dieta, un área clave en la investigación de la nutrición personalizada que permite abordar de manera más precisa diversas patologías cardio metabólicas. En el siguiente apartado, analizaré un gen y uno de sus polimorfismos que es de especial relevancia para mi tesis.

## CETP y sus Polimorfismos

Desde el descubrimiento de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) en la década de 80's, numerosos estudios han evaluado la relación entre los polimorfismos del gen *CETP* y el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) (21,23). *CETP* es una glucoproteína plasmática que facilita el intercambio de triglicéridos (TG) por ésteres de colesterol (EC) entre HDL y lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, lo que reduce la concentración de HDL-C. El gen *CETP*, codificado en el cromosoma 16q13 (19,21,23,65).

## Familias de proteínas de transferencia de lípidos

*CETP* pertenece a la familia de glucoproteínas de transferencia de lípidos, como la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP), proteína de unión a liposacáridos (LPB), proteína de transferencia de ceramida (CERT) entre otras, estos miembros comparten secuencia y homología estructural y todas ellas se unen a liposacáridos y fosfolípidos, sin embargo todas ellas realiza un proceso fisiológico distinto(66).

## Función fisiológica

En los humanos *CETP* se expresa principalmente en el hígado, intestino delgado, el tejido adiposo y el bazo, esta expresión genética es estimulada por el colesterol dietético y la hipercolesterolemia endógena (66), su función principal función es realizar la transferencia bidireccional entre los esteres de colesterol (EC) y triglicéridos entre todas las lipoproteínas plasmáticas: 1. Transferencias de esteres de colesterol desde las lipoproteínas HDL ricas en EC a partículas LDL y VLDL, 2. Transferencia de triglicéridos desde partículas VLDL ricas en triglicéridos y quilomicrones a partículas HDL y LDL (67) (Figura 13). Se ha correlacionado que un nivel más elevado de *CETP* presenta niveles de HDL más bajo, siendo la deficiencia genética de esta proteína de transferencia un aumento en el tamaño y numero de partículas de HDL.

**Figura 13.** Transferencia de entre *CETP* y lipoproteínas.

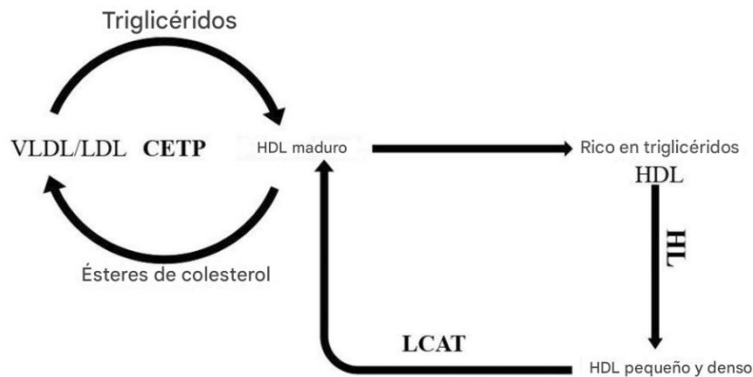


Imagen traducida de Wuni R., Kuhnle G., et.al "A Nutrigenetic Update on *CETP* Gene–Diet Interactions on Lipid-Related Outcomes", 2022,(68).

## Mecanismos de transferencia

Se han descrito 2 mecanismos de transferencia de TG y EC entre las diferentes lipoproteínas plasmáticas (figura 14). En el primer mecanismo se describe como de “lanzadera” en el que *CETP* se une aleatoriamente a una partícula de alguna lipoproteína, formando un complejo para el intercambio de TG y EC, luego del intercambio libera la lipoproteína y nuevamente continúa en la circulación para unirse a alguna otra lipoproteína, promoviendo un equilibrio tanto en EC y TG entre todas las lipoproteínas. El segundo mecanismo descrito es el denominado “mecanismo de túnel” en el cual el dominio N-terminal de *CETP* penetra inicialmente la superficie del HDL formando un complejo binario “*CETP*-HDL”, posterior formara un complejo ternario sumando a una lipoproteína (LDL o VLDL), con lo cual se producen fuerzas moleculares que dan como resultado la apertura del túnel a través del cual pasan los EC del HDL a las lipoproteínas (LDL o VLDL) y los triglicéridos presentes en estas lipoproteínas de baja densidad son transferidos al HDL, finalmente el complejo ternario se separa y cada molécula vuelve a circular libremente en el plasma. La evidencia describe que estos dos mecanismos pueden estar sucediendo simultáneamente para la redistribución de EC y TG en las diferentes lipoproteínas plasmáticas (67).

**Figura 14.** Mecanismos de transferencia entre *CETP* y lipoproteínas.

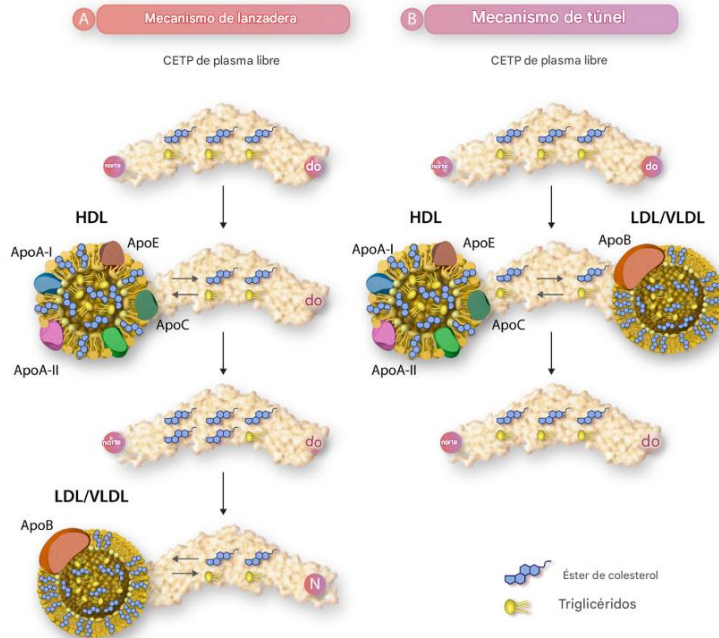


Imagen traducida de Nurmohamed, Ditmarsh, et.al "Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents?", 2021,(67)

### **Polimorfismo rs708272 de *CETP***

Existen diferentes polimorfismos que influyen en la actividad de las proteínas y en los perfiles de lípidos plasmáticos, afectando el desarrollo y la progresión de algunas enfermedades. La mayoría de la evidencia actual se ha centrado en tres polimorfismos clave de este gen: el rs708272 (también conocido como TaqIB), rs5882 y rs180075 (19,21,23,65).

El polimorfismo rs708272, localizado en el gen *CETP* en el cromosoma 16q21, es un SNP que resulta de la sustitución de guanina (G) por adenina (A) en el nucleótido 277 (G277A), lo que altera el sitio de restricción TaqI. El alelo mayor 'G', que conserva el sitio de la endonucleasa TaqI, se denomina B1, mientras que el alelo menor 'A', que carece de este sitio, es conocido como B2. Este último se asocia con niveles elevados de HDL-C y una reducción en la actividad y los niveles de *CETP*, una proteína clave que no solo influye en los niveles de HDL, LDL y VLDL, sino que también desempeña un papel fundamental en el transporte inverso de colesterol. *CETP* media la transferencia de ésteres de colesterol (CE) y triglicéridos (TG) entre lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas plasmáticas que contienen apolipoproteína B-100 (apoB-100) en el plasma, lo que ha generado un debate sobre si su función es proaterogénica o antiaterogénica, dado su impacto en la redistribución de colesterol en el organismo (23,65). Un metaanálisis reciente, que ajustó los factores de confusión, reveló que la variante Taq1B (rs708272) del gen *CETP* muestra una asociación significativa tanto con los niveles de HDL-C como con la EAC. Además, se observó que la asociación entre el genotipo TaqIB y el riesgo de EAC está mediada en gran medida por los niveles plasmáticos de HDL-C, destacando el papel central de esta variante en el contexto de la salud cardiovascular (69).

También se ha demostrado que el alelo TaqI del polimorfismo B1 de *CETP* es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad vascular cerebral en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Además, se ha informado que este locus modula el riesgo de complicaciones diabéticas en pacientes con DM2, con efectos que parecen variar entre hombres y mujeres. Sin embargo, la asociación entre la variante *CETP* TaqIB y patologías como DM2 y la enfermedad arterial coronaria (CAD) ha mostrado resultados inconsistentes entre diferentes grupos étnicos, lo que subraya la complejidad de las interacciones genéticas en el desarrollo de estas enfermedades. (19–21,23).

### **Medicamentos para la inhibición de *CETP*.**

Actualmente, se ha investigado el efecto de los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETPi), una clase de medicamentos hipolipemiantes con potencial para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes de nueva aparición. Su inhibición no solo incrementa el flujo de colesterol

desde los tejidos periféricos, sino que también eleva los niveles de colesterol HDL, mejorando su funcionalidad (70).

Un metaanálisis que incluyó a 41,739 personas libres de diabetes mostró que los CETPi reducen significativamente el riesgo relativo de diabetes (RR: 0,84; IC del 95 %: 0,78-0,91;  $P < 0,001$ ). Aunque solo el ensayo Dal-OUTCOMES alcanzó significancia estadística individualmente, los resultados agrupados confirmaron un efecto protector. Sin embargo, el beneficio cardiovascular de los CETPi sigue siendo debatido, ya que únicamente un estudio ha demostrado una eficacia significativa, mientras que otros no han encontrado resultados consistentes. Investigaciones genéticas recientes sugieren que estos efectos podrían depender más del nivel absoluto de colesterol LDL y la duración del tratamiento, que de la clase farmacológica en general (70).

Se ha propuesto que el beneficio de inhibir la CETP en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) se debe principalmente a la reducción del colesterol LDL (LDL-C) y de la apoB, más que al aumento del colesterol HDL (HDL-C). La eficacia de los inhibidores de *CETP* cuenta con respaldo genético basado en estudios de aleatorización mendeliana, que demuestran que las variantes genéticas del CETP logran una reducción del riesgo de ASCVD similar a la obtenida con estatinas, ezetimiba o inhibidores de la PCSK9 (67).

Los inhibidores de *CETP* de primera generación (torcetrapib, dalcetrapib) se enfocaban en elevar el HDL-C, pero presentaban limitaciones, incluyendo efectos adversos. En cambio, los de próxima generación (anacetrapib, evacetrapib) han demostrado reducir efectivamente el LDL-C y la apoB, además de ser seguros. Anacetrapib fue el primer inhibidor de *CETP* en reducir el riesgo de ASCVD. Asimismo, se ha evidenciado que estos medicamentos disminuyen el riesgo de diabetes de nueva aparición y mejoran la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. El inhibidor de última generación, obicetrapib, diseñado específicamente para reducir el LDL-C y la apoB, ha logrado reducciones significativas del LDL-C de hasta un 45 % y se encuentra en fase avanzada de desarrollo clínico. Este fármaco podría convertirse en la primera terapia complementaria basada en inhibidores de *CETP* para pacientes que no logran alcanzar los objetivos de colesterol LDL-C establecidos por las guías clínicas (67).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial la diabetes representa un gran número en cuanto a la carga económica para el sistema de salud y la calidad de vida de las personas para el 2021 la IDF estimó que cerca de 537 millones de personas de 20 a 79 años vivía con diabetes en todo el mundo y estima que para el 2030 esta cantidad aumente a 634 millones de personas, calculando que para el 2045 1 de cada 8 de personas en el mundo tenga diabetes(7,11), mientras que en Latinoamérica se estima que para el 2045 se alcance una cifra del 48% casi 49 millones de personas(5).

En México datos de la ENSANUT continua del 2022 nos muestran resultados que un 18.3% de la población mexicana vive con diabetes, lo que es equivalente a 14.6 millones de personas que vive con esta enfermedad(3), y se espera que esta cifra aumente para el 2045 a 21.18 millones de Mexicanos entre 20-79 años de edad de acuerdo a la IDF(5) revelando un escenario más complicado en la atención de pacientes con diabetes.

A pesar de ello, es crucial mantener nuestros esfuerzos en la prevención de esta enfermedad en todos los niveles de atención, desde las consultas privadas hasta las políticas públicas, especialmente considerando que la prediabetes es un precursor directo de la diabetes mellitus tipo 2, donde se considera una de las fases iniciales de la desregulación del metabolismo de la glucosa en ayunas o postprandial (4), a nivel mundial la IDF en el 2021 estimó que 541 millones de adultos tenía una tolerancia a la glucosa alterada número que podría aumentar para el 2045 a 730 millones, lo que representa un riesgo acumulado para el desarrollo de diabetes en un futuro y complicaciones asociadas a esta enfermedad como complicaciones micro y macro vasculares(71).

En nuestro país la prediabetes ha aumentado de un 12.7% del 2006 a 22.1 % en 2022(3), estos datos nos sugieren que necesitamos aumentar nuestra efectividad en cuanto al tratamiento y prevención de este estadio antes del desarrollo de la diabetes, siendo los cambios en el estilo de vida tanto en la dieta como el ejercicio de los dos factores modificables más importantes por cambiar con nuestros pacientes(71).

En cuanto a la alimentación, la genómica nutricional se enfoca en estudiar cómo la dieta influye en la expresión génica y cómo nuestros genes, a su vez, modulan el metabolismo de los nutrientes. Este campo emergente está ampliando nuestra comprensión de la interacción entre dieta y genética, lo que nos lleva hacia la nutrición de precisión, una disciplina que busca personalizar las recomendaciones dietéticas basándose en el perfil genético individual para optimizar la salud y prevenir enfermedades(60).

Los ácidos grasos trans, conocidos por su impacto adverso en la salud, han sido relacionados con un mayor riesgo de desarrollar estas condiciones. Sin embargo, la interacción entre el consumo de ácidos grasos trans y factores genéticos específicos, como el polimorfismo rs708272 del gen de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (*CETP*), aún no se comprende completamente, por lo que resulta innovador el estudio del posible efecto de estos ácidos grasos sobre los diferentes parámetros metabólicos.

El polimorfismo rs708272 en *CETP* ha sido estudiado en relación con diversos parámetros metabólicos, incluyendo la distribución de lípidos y la sensibilidad a la insulina. A pesar de estos avances, persiste una brecha en el conocimiento sobre cómo la presencia de este polimorfismo puede modificar la respuesta del cuerpo al consumo de ácidos grasos trans, particularmente en relación con los niveles de glucosa, insulina y el Índice HOMA, un indicador de resistencia a la insulina.

Por lo tanto, la presente investigación busca responder a la pregunta: ¿Cómo influye el consumo de ácidos grasos trans en la dieta de portadores del polimorfismo rs708272 del gen *CETP* sobre los niveles de glucosa, insulina e Índice HOMA? Además, se pretende explorar los posibles mecanismos biológicos subyacentes que podrían explicar la alteración en los parámetros mencionados.

## JUSTIFICACIÓN

La evidencia científica actual de los ácidos grasos más estudiados son los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y polinsaturados (23) y la evidencia actual hacia los ácidos grasos trans mayormente se enfoca en su relación con las enfermedades coronarias (21,23) por lo que este trabajo de investigación puede abonar a la generación de nuevo conocimiento en la búsqueda de mejores opciones para el tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes, recordando que estas enfermedades metabólicas representan un desafío importante para los sistemas de salud para México y a nivel global(5) al estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollar otras complicaciones crónicas que impactan tanto en la calidad de vida de los individuos como en los costos económicos de los sistemas de salud.

Sabemos que los factores genéticos y dietéticos juegan un papel determinante en el desarrollo de la resistencia a la insulina(61). En este contexto, el polimorfismo rs708272 del gen *CETP* ha sido relacionado con variaciones en el metabolismo de los lípidos y, potencialmente, con el riesgo de enfermedades cardiovasculares (21) Sin embargo, la influencia de este polimorfismo sobre el índice HOMA y su interacción con factores dietéticos, como el consumo de ácidos grasos, así como los posibles mecanismos biológicos siguen siendo un área de investigación poco explorada (19).

La importancia de esta investigación radica en que, al comprender mejor la interacción entre factores genéticos y dietéticos, se podrían desarrollar intervenciones nutricionales más efectivas y personalizadas para la prevención y tratamiento de la resistencia a la insulina y sus comorbilidades. En particular, esta investigación podría contribuir a una mayor precisión en las recomendaciones dietéticas para personas que presenten este polimorfismo, ayudando a prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas en poblaciones de riesgo, especialmente relevante en el contexto de la medicina personalizada, un enfoque que ha cobrado relevancia en las últimas décadas al permitir tratamientos y recomendaciones más ajustadas a las características individuales de los pacientes.

El presente estudio representa una valiosa contribución a la limitada evidencia científica en nutrigenética dentro de la población mexicana, abordando un tema de gran relevancia: la interacción entre factores genéticos y la resistencia a la insulina. Este enfoque permitirá una mayor comprensión de los determinantes genéticos asociados con esta condición, aportando evidencia clave para el diseño de recomendaciones dietéticas personalizadas y estrategias de prevención.

Además, la investigación se enmarca en el campo emergente de la nutrigenómica, que examina cómo la interacción entre nutrientes y el material genético impacta la salud y la enfermedad. Los hallazgos no solo ampliarán el conocimiento científico, sino que también podrían orientar el desarrollo de intervenciones basadas en nutrición de precisión, contribuyendo así a reducir factores que incrementan la prevalencia de prediabetes en la población mexicana.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe interacción entre el consumo de ácidos grasos trans en la dieta de adultos mexicanos con el polimorfismo rs708272 en el Gen *CETP* sobre los niveles de glucosa, insulina e Índice HOMA?

## **HIPÓTESIS**

El consumo de ácidos grasos trans tiene una interacción en los niveles de glucosa, insulina e Índice HOMA en adultos mexicanos portadores del polimorfismo rs708272 en el gen de *CETP*.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la interacción del genotipo de rs708272 de *CETP* y el consumo de ácidos grasos con los cambios en el índice HOMA en adultos mexicanos entre 18 a 50 años que viven con sobrepeso u obesidad.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

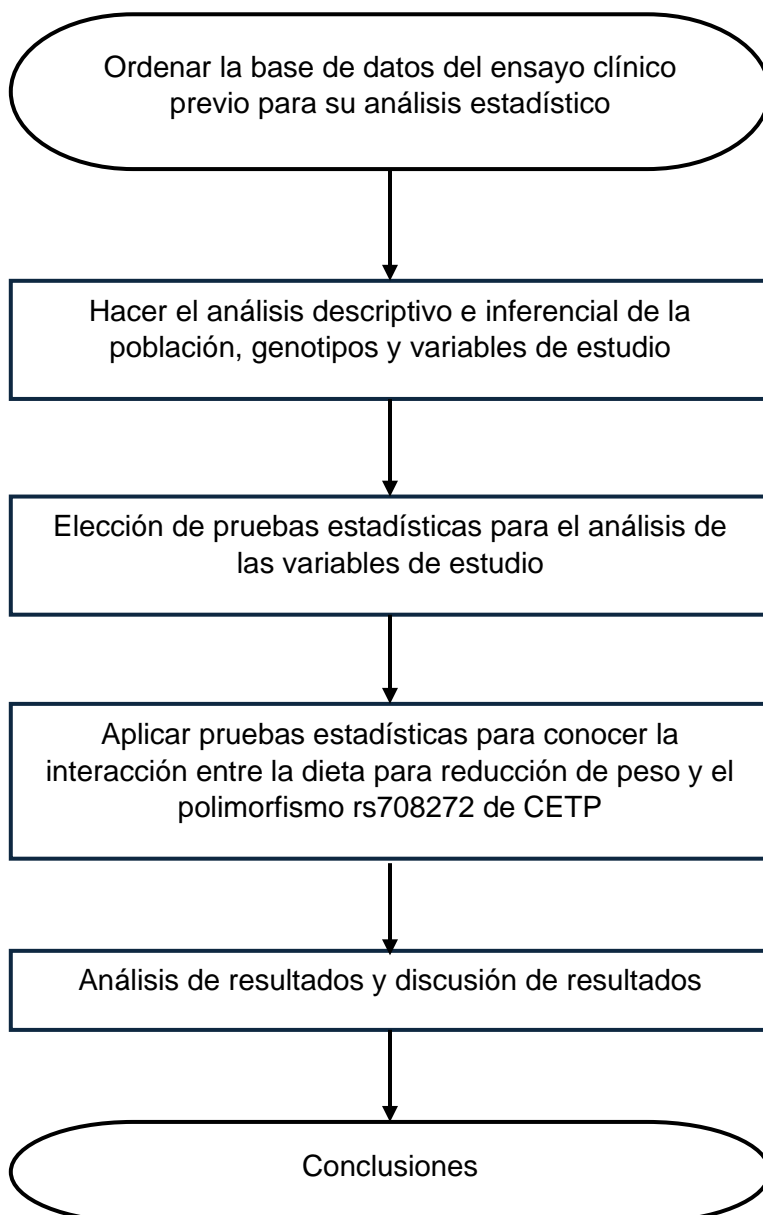
1. Identificar la frecuencia de los genotipos rs708272 de *CETP* en la muestra de adultos con sobrepeso u obesidad.
2. Seleccionar las variables de estudio que pueden asociarse con un cambio por la intervención dietética realizada.
3. Elegir y aplicar las pruebas estadísticas más adecuadas que nos permita conocer las diferencias en parámetros antropométricos, dietéticos y bioquímicos y nos ayuden a determinar si existe una interacción entre el genotipo rs708272 de *CETP*, el consumo de ácidos grasos y el índice HOMA.

# METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio: La elaboración de mi trabajo de investigación es de tipo observacional analítico. Se trabajará con datos de un ensayo clínico controlado aleatorizado para pérdida de peso en adultos mexicanos.

A continuación, en la figura 15 se muestra el diagrama de flujo de la metodología del proyecto.

**Figura 15:** Diagrama de flujo de la metodología del proyecto



## Fuente de datos

Los datos utilizados para el análisis actual provienen de un ensayo clínico realizado por Pérez-Beltrán YE y colaboradores realizado en el 2021. La cual, en resumen, consistió en una intervención dietética que duro 8 semanas en dar un menú que oscilaba entre 1000-2200 kcal, dividido en 5 tiempos de comida, con diferentes distribuciones de macro nutrientes. Para la cuantificación de la ingesta de macros y micronutrientes se realizó un recordatorio de 24 horas de pasos múltiples en la consulta 1 y en sus siguientes consultas los participantes llenaron un diario de alimentos de 3 días (2 días entre semana y 1 fin de semana), capturaron estos datos en el software de análisis de nutrición Food Processor y se tomaron mediciones antropométricas y bioquímicas en 3 momentos del estudio: inicio, 4 semanas y 8 semanas (72).

La primera actividad que se realizó fue la determinación de las variables de estudio que se utilizarían para el proyecto (Tabla 5) en la que se describe la operacionalización de las variables a considerar.

Posterior a ello se realizó la búsqueda de estas variables en la base de datos del ensayo clínico, todas ellas en el programa Microsoft Excel, seleccionando solamente a los participantes que contaban con los datos completos de mediciones antropométricas, bioquímicas y datos dietéticos, siendo una muestra final de 78 participantes, en la que se tomaron en cuenta solamente los valores iniciales y finales de las diferentes mediciones para el análisis de interacción.

Después se crearon tres bases de datos con las variables de interés y se clasificaron en una base de datos generales, otra para el genotipo GG y otra para los polimorfismos de *CETP* rs708272 GA y AA.

Al tener todos los datos completos y ordenados se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial para la determinar si existía alguna interacción entre la variable independiente y las variables dependientes que se describe más adelante a detalle.

**Tabla 5** Operacionalización de las variables.

.Tipo de variable	Definición teórica	Operacionalización	Tipo de variable (escala de medición)	Unidad de medición o codificación	Fuente
INDEPENDIENTE: Ácidos grasos	Un ácido graso es una molécula lipídica que consiste en una cadena de carbono con un grupo carboxilo en un extremo. Pueden ser saturados (sin enlaces dobles) o insaturados (con enlaces dobles)(73).	Consumo de ácidos grasos reportado por adultos a través de un recordatorio de 24 horas de “pasos múltiples” y diario de alimentos de 3 días. Se estimará el consumo utilizando el programa Food Processor.	Cuantitativa Continua	Gramos	Recordatorio de 24 horas de “pasos múltiples” y diario de alimentos de 3 días.
Ácidos grasos trans	Los ácidos grasos trans son tipos de grasas insaturadas que tienen al menos un enlace doble en configuración trans, lo que significa que los grupos alquilo unidos	Consumo de ácidos grasos trans reportado por adultos a través de un recordatorio de 24 horas de “pasos múltiples” y diario de alimentos	Cuantitativa Continua	Gramos	Registro en base de datos de R 24 pasos múltiples como toma basal y diario de alimentos de 3 días para toma final

---

al doble de 3 días.  
 enlace están Se estimará  
 en lados el consumo  
 opuestos del utilizando el  
 plano de la programa  
 molécula Food  
 (73). Processor.

---

DEPENDIENT E: Glucosa	La glucosa es un monosacárido de seis carbonos con la fórmula química C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> . Es una fuente primaria de energía en la mayoría de los organismos vivos y es esencial para el metabolismo celular. Se obtiene a través de la digestión de carbohidratos y se transporta en la sangre para su uso inmediato como combustible en procesos metabólicos o para su almacenamiento en forma	Registro de los resultados de laboratorios hechos al inicio y final del ensayo clínico.	Cuantitativa Continua	Miligramos/decilitros	Base de datos de los resultados de laboratorios pre y post intervención.
--------------------------	---	---	-----------------------	-----------------------	--

---

	de glucógeno en el hígado y los músculos (74).				
Insulina	La insulina es una hormona producida por el páncreas que regula el metabolismo de la glucosa, promoviendo su absorción por las células y su almacenamiento en forma de glucógeno. Su deficiencia puede causar trastornos metabólicos como la diabetes.(75)	Registro de los resultados de laboratorios hechos al inicio y final del ensayo clínico.	Cuantitativa Continua	Miligramos/decilitros	Base de datos de los resultados de laboratorios pre y post intervención.
Índice HOMA	El Índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) es una medida utilizada en medicina para evaluar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas(76)	Registro en base de datos de los laboratorios de la glucosa ayunas e insulina ayunas	Cuantitativa Continua		Se calcula mediante la siguiente fórmula: glucosa ayunas (mg/dl) * insulina en ayunas (mg/dl) /405

COVARIABLE Edad	Lapso que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia(77)	Número de años que tiene el paciente de acuerdo con su fecha de nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años	Datos en la historia clínica y base de datos
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer(78)	Indicador del sexo biológico de acuerdo a sus características genéticas de nacimiento	Cualitativa nominal	Femenino=1 Masculino= 2	Datos en la historia clínica y base de datos
IMC	Es un indicador de la relación entre el peso y la talla, se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad. Se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por su talla en metros al cuadrado (kg/m <sup>2</sup> ) (Organización Mundial de la Salud) (79).	Relación obtenida entre una división del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Clasificand o el resultado como: Bajo peso <18.5 Normo peso 18.5-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad 1 >30-34.9 Obesidad 2 35-39.9	Cualitativa Ordinal	NORMOPES O= 0 SOBREPES O= 1 OBESIDAD 1= 2  OBESIDAD 2 = 3	Datos en la historia clínica y base de datos

---

Obesidad 3  
>40

Calorías	Medida del contenido de energía de los alimentos(80)	Consumo de calorías reportado por adultos a través de un recordatorio de 24 horas de "pasos múltiples" para el registro inicial y diario de alimentos de 3 días para registro final. Se estimará el consumo utilizando el programa Food Processor.	Cuantitativa continua	kcal	Datos en la base de datos
----------	--	--	-----------------------	------	---------------------------

MODIFICADO RA: Polimorfismo rs708272 de <i>CETP</i>	El gen <i>CETP</i> (Cholesteryl Ester Transfer Protein) está ubicado en la región cromosómica 16q21, consta de 16 exones y produce una glicoproteína	Se extrajo el ADN de las muestras de sangre de los participantes y los diferentes genotipos se detectaron mediante	Cualitativa Nominal	Frecuencia de Genotipos: AA=1 GA= 1 GG= 0	Resultado del genotipado reportado en la base de datos
---	--	--	---------------------	--	--

---

---

hidrófoba de un sistema  
476 de PCR.  
aminoácidos  
de  
longitud(81)

---

## **Análisis estadístico**

Se llevó a cabo un análisis detallado de las características de la población, presentando las de tendencia central y dispersión mediante medias y desviaciones estándar de los datos cuantitativos. Posterior a ello se procedió con un análisis inferencial, primero evaluando la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Luego, se realizó una comparación de rangos y medianas utilizando la prueba de Wilcoxon.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de interacción utilizando un modelo de regresión lineal multivariado, ajustado por las variables: edad, sexo, calorías totales e índice de masa corporal (IMC). Se considero un intervalo de confianza del 95% y un valor de significancia  $< 0.05$ . Los análisis estadísticos se ejecutaron en los programas estadísticos IBM SPSS Statistics versión 29.0.2.0 y StataCorp. 2023 Software estadístico Stata: versión 18.

## **Consideraciones éticas y de bioseguridad**

Este estudio se realizó a través del cumplimiento de la norma oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, y se ajustará a los principios éticos de la Declaración de Helsinki, con los que se garantizan los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia además se tomó en consideración el protocolo de Nagoya como parte del acuerdo internacional del uso de recursos genéticos.

## RESULTADOS

La población analizada en este trabajo se clasifico de acuerdo con el genotipo de cada participante, para nuestro análisis se dividió la población en portadora del genotipo silvestre (GG) y portadora del alelo polimórfico (GA o AA).

La muestra total fue de 78 participantes, 38 hombres (48%) y 40 mujeres (52%).

Su clasificación por genotipo encontramos que 24 participantes eran portadores del genotipo GG lo que representa un 31% y 54 participantes tenían el alelo polimórfico siendo un 69% de nuestra muestra (Tabla 6).

**Tabla 6.** Características sociodemográficas y genotipo rs708272 de *CETP*.

Parámetro	Población total	Genotipo (GG)	Genotipo (GA +AA)
n=	78	24 (31%)	54 (69%)
Años	34.63 ± 8.16	36.08±7.90	33.98±8.26
Hombres	38 (48 %)	14 (58 %)	24 (44 %)
Mujeres	40 (52 %)	10 (42 %)	30 (56 %)

La edad en años se presenta como media ± desviación estándar, los valores de género de los participantes.

La tabla 7 muestra las ingestas dietéticas registrada del consumo total y Macronutrientes de los participantes al inicio del estudio (basal) y al final del estudio después de las 8 semanas, encontrando una disminución significativa en la comparación de la ingesta antes y después en el consumo de calorías ( $p < 0.001$ ), en el consumo de hidratos de carbono ( $p < 0.001$ ), lípidos ( $p < 0.001$ ), ácidos grasos saturados ( $p < 0.001$ ) y colesterol ( $p < 0.001$ ), mientras que para las proteínas, ácidos grasos trans, monoinsaturados y polinsaturados hubo también una disminución en su consumo pero no fue estadísticamente significativa (Tabla 8).

**Tabla 7.** Evaluación nutricional: Recordatorio de 24 horas (inicial) y Diario de alimentos de 3 días (final).

Componente	Basal	Final	$\Delta$	Valor P
Energía (Kcal)	1975.15 $\pm$ 663.78	1582.82 $\pm$ 80.43	-392.32 $\pm$ 833.04	<0.001*
Proteínas (g)	98.0 $\pm$ 49.30	96.08 $\pm$ 25.84	-1.92 $\pm$ 54.05	0.941
Hidratos de carbono (g)	251.62 $\pm$ 164.12	177.78 $\pm$ 65.20	-73.83 $\pm$ 166.22	<0.001*
Lípidos (g)	78.73 $\pm$ 37.18	58.88 $\pm$ 24.22	-19.84 $\pm$ 45.18	<0.001*
Ácidos grasos saturados (g)	24.63 $\pm$ 12.12	17.76 $\pm$ 9.32	-6.86 $\pm$ 15.59	<0.001*
Ácidos grasos trans (g)	0.3228 $\pm$ 0.4782	0.1069 $\pm$ 0.536	-0.106 $\pm$ 0.536	0.733
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	15.54 $\pm$ 11.23	12.33 $\pm$ 5.33	-3.212 $\pm$ 12.49	0.149
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	24.68 $\pm$ 14.98	20.51 $\pm$ 9.70	-4.17 $\pm$ 18.31	0.053
Colesterol (mg)	397.258 $\pm$ 211.93	337.58 $\pm$ 165.27	-59.674 $\pm$ 16.99	0.020*

Datos presentados como media  $\pm$  desviación estándar; \*: valor de p significativo < 0.05,  $\Delta$ : valor final- valor basal. El valor P se obtuvo mediante la prueba Wilcoxon.

La tabla 8 presenta las características metabólicas de los participantes antes y después de la intervención. De acuerdo con las recomendaciones generales de la ADA, se observaron niveles normales de glucosa, con una diferencia tanto estadística como clínicamente significativa entre los valores basales y finales ( $p < 0.001$ ). Además, los niveles de insulina también mostraron una disminución significativa ( $p < 0.001$ ).

El índice HOMA, calculado a partir de las variables de glucosa e insulina, tuvo una media inicial de 4.24 y mostro una reducción significativa ( $p < 0.001$ ) al finalizar la intervención.

En cuanto al perfil lipídico, se evidencio una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) en los niveles de colesterol total, triglicéridos, VLDL y LDL. Por otro lado, aunque el promedio de HDL mostro una reducción de 4.8 mg/dl, esta no alcanzo significancia estadística ( $p = 0.274$ ).

**Tabla 8.** Cambios en el perfil bioquímico de los participantes del estudio.

Componente	Basal	Final	$\Delta$	Valor P
Glucosa (mg/dl)	89.56 $\pm$ 11.46	85.91 $\pm$ 12.42	-3.65 $\pm$ 9.10	<0.001*
Insulina (mg/dl)	18.75 $\pm$ 12.46	14.14 $\pm$ 9.24	-4.61 $\pm$ 9.83	<0.001*
Índice HOMA	4.24 $\pm$ 3.27	3.07 $\pm$ 2.32	-1.16 $\pm$ 2.39	<0.001*
Colesterol total (mg/dl)	175.55 $\pm$ 30.88	160.01 $\pm$ 29.31	-15.53 $\pm$ 20.48	<0.001*
Colesterol HDL (mg/dl)	36.30 $\pm$ 9.16	35.73 $\pm$ 8.80	-0.577 $\pm$ 5.42	0.274
Colesterol VLDL (mg/dl)	32.66 $\pm$ 15.70	27.82 $\pm$ 13.79	-4.84 $\pm$ 12.76	<0.001*
Colesterol LDL (mg/dl)	106.59 $\pm$ 26.78	96.39 $\pm$ 23.93	-10.19 $\pm$ 19.33	<0.001*
Triglicéridos (mg/dl)	163.15 $\pm$ 78.49	139.19 $\pm$ 68.91	-23.96 $\pm$ 63.86	<0.001*

Datos presentados como media  $\pm$  desviación estándar. HDL: High density lipoprotein, VLDL very low-density lipoproteins, LDL low density lipoproteins; \*: valor de p significativo < 0.05,  $\Delta$ : valor final- valor basal. El valor P se obtuvo mediante la prueba Wilcoxon.

Los siguientes son los resultados en los cambios antropométricos de los participantes (tabla 9) donde se encontró una disminución estadísticamente significativa en todos los parámetros analizados como el peso, IMC, masa grasa corporal total, masa muscular, cintura y cadera .

**Tabla 9.** Cambios antropométricos de los participantes del estudio.

Componente	Basal	Final	$\Delta$	Valor P
Peso (kg)	86.35 $\pm$ 15.13	82.86 $\pm$ 14.60	-3.48 $\pm$ 3.06	<0.001*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.60 $\pm$ 4.08	29.34 $\pm$ 4.08	-1.26 $\pm$ 1.02	<0.001*
Masa grasa corporal total (kg)	32.50 $\pm$ 8.57	29.66 $\pm$ 8.60	-2.84 $\pm$ 2.56	<0.001*
Masa muscular (kg)	30.15 $\pm$ 6.44	29.75 $\pm$ 6.46	-0.40 $\pm$ 0.77	<0.001*
Cintura (cm)	94.96 $\pm$ 12.14	90.85 $\pm$ 11.37	-4.10 $\pm$ 4.46	<0.001*
Cadera (cm)	110.30 $\pm$ 7.91	107.31 $\pm$ 7.87	-2.98 $\pm$ 2.81	<0.001*

Datos presentados como media  $\pm$  desviación estándar.;  $\Delta$ : valor final- valor basal \*: valor de p significativo < 0.05, El valor P de  $\Delta$  se determinó mediante la prueba de Wilcoxon.

La figura 16 es la representación gráfica de los resultados del análisis de interacción entre el consumo de ácidos grasos y los deltas de glucosa, delta de insulina y delta del índice HOMA, en los que encontramos resultados estadísticamente significativos. Cabe destacar que solo se observaron interacciones significativas con el consumo de ácidos grasos trans basal y no con algún otro macro nutriente del análisis de la dieta.

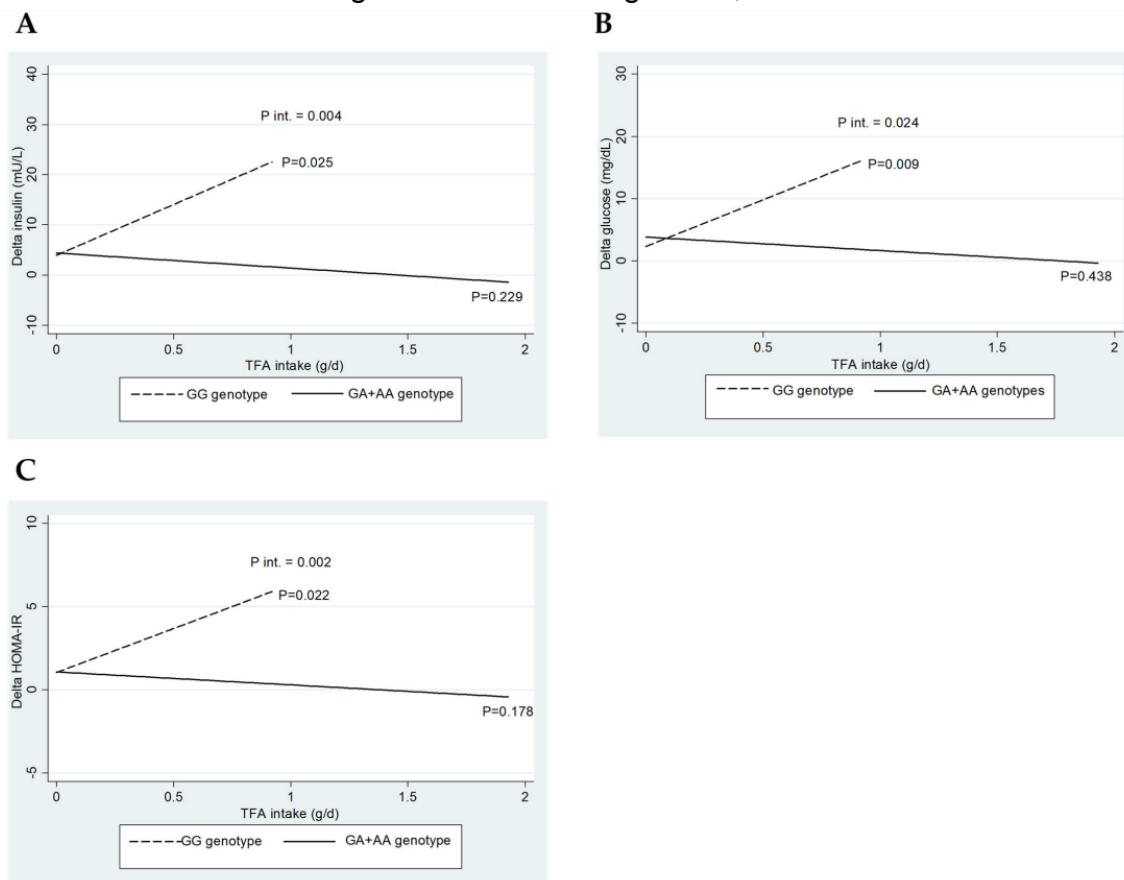
En la figura A se muestra una interacción entre el consumo basal de ácidos grasos trans y el delta de glucosa, con un valor p de interacción de 0.024 lo que nos indica que existe una interacción entre el genotipo, el consumo de ácidos grasos trans y el cambio en los niveles de glucosa. Mientras que por genotipos encontramos (p=0.009) para el genotipo GG y (p=0.438) para los genotipos con un alelo polimórfico GA o AA, estos resultados de las interacciones nos indican que en los portadores del genotipo GG a un mayor consumo de ácidos grasos trans hay una menor pérdida de glucosa en ayunas, presentando una tendencia de aumento de sus niveles de glucosa, mientras que en los portadores con el alelo A no hay efecto.

En la figura B se observa una interacción entre el consumo inicial de ácidos grasos trans y el cambio en los niveles de insulina, con un valor p de interacción de 0.004. Al analizar por genotipos, se encontró un valor de p=0.025 para el genotipo GG y p=0.229 para los genotipos con un alelo polimórfico GA o AA. Estos resultados indican que en

individuos con el genotipo GG, un mayor consumo de ácidos grasos trans se podría asociar con una menor reducción de los niveles de insulina en ayunas, mostrando una tendencia al aumento de dichos niveles. En contraste, en los portadores del alelo A, no se observa ningún efecto.

En la figura C se muestra una interacción entre el consumo basal de ácidos grasos trans y el delta del índice HOMA, con un valor p de interacción de 0.002, y por genotipos encontramos ( $p=0.022$ ) para el genotipo GG y ( $p=0.178$ ) para los genotipos con un alelo polimórfico GA o AA, estos resultados de las interacciones nos indican que en los portadores del genotipo GG a un mayor consumo de ácidos grasos trans hay un aumento en el índice HOMA, mientras que en los portadores con el alelo A no hay efecto. No se encontraron interacciones relevantes entre la dieta y genes en parámetros antropométricos u otros parámetros bioquímicos.

**Figura 16.** Impacto de los genotipos de CETP rs708272 en las interacciones del consumo basal de ácidos grasos trans sobre glucosa, insulina e índice HOMA.



(A) Interacción entre los genotipos de CETP rs70272 y el consumo basal de ácidos grasos trans en relación con el delta de glucosa. (B) Interacción entre los genotipos de CETP rs70272 y el consumo basal de ácidos grasos trans en relación con el delta de insulina. (C) Interacción entre los genotipos de CETP rs70272 y el consumo basal de ácidos grasos trans basal en relación con el delta de HOMA. Las interacciones se ajustaron por edad, sexo, IMC, ingesta energética.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos cumplen con el objetivo general de este proyecto. Pues se observó una interacción significativa entre el consumo de ácidos grasos trans en los portadores del alelo silvestre GG del gen *CETP* y el polimorfismo rs708272. Este estudio representa la primera descripción de la interacción entre este polimorfismo y los ácidos grasos trans en la población mexicana. Los hallazgos sugieren que el consumo de los ácidos grasos trans podría estar relacionado con la falta de efectividad de ciertos tratamientos destinados a la reducción de marcadores bioquímicos asociados con la glucosa. Estos resultados abren la posibilidad de mejorar dichos tratamientos a través de un enfoque individualizado a través de la nutrición de precisión.

La población de estudio estuvo compuesta por 78 participantes, principalmente adultos jóvenes con una edad promedio de entre 34 y 42 años. Esto resulta interesante, ya que estudios previos han señalado que este grupo etario suele tener una baja participación en ensayos clínicos. Esta baja participación puede deberse a diversos factores, como la percepción de falta de tiempo, la ausencia de campañas dirigidas a esta población, y una menor prevalencia de invitaciones para formar parte de este tipo de investigaciones. Estos hallazgos resaltan la importancia de diseñar estrategias específicas que promuevan la inclusión de adultos jóvenes en estudios clínicos, ampliando así la representatividad y aplicabilidad de los resultados obtenidos (82), también es importante resaltar que la intervención nutricional de donde vienen estos datos fue realizado durante la pandemia por COVID-19 en agosto del 2021 a diciembre del mismo año teniendo un buen apego a dicha intervención (72). En cuanto a la frecuencia alélica encontrada en esta muestra coincide con lo descrito por diversos estudios asociados a enfermedades cardiovasculares en México, que han investigado el polimorfismo rs708272 en el que se ha encontrado una frecuencia mayor del alelo A comparado con el alelo G (24,25,83).

Sobre el análisis dietético de los participantes, se describen cambios significativos en el consumo de diferentes nutrientes. Al inicio de la intervención, los participantes reportaron en sus recordatorios de 24 horas un consumo frecuente de alimentos ultra procesados (72), lo que es común en un patrón de alimentación en occidentalizado, caracterizado por un alto consumo de refrescos, jugos, harinas refinadas, azúcar, alimentos ricos en grasas, colesterol y también grasas trans (84), este patrón dietético se ha mostrado a nivel mundial que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardio metabólicas (85). Es interesante observar todos los cambios en la ingestión de nutrientes de la dieta hipocalórica seguida por los pacientes al finalizar las 8 semanas en las que hubo una disminución en el consumo de hidratos de carbono,

grasas totales, colesterol y grasas saturadas, este hallazgo concuerda con otras intervenciones con dietas hipocalóricas donde al estar restringidos los alimentos ultra procesados hay una disminución significativa en estos nutrimentos y en consecuencia la ingesta total de calorías del día (27), no obstante no se observó un cambio significativo en el consumo de ácidos grasos trans, habiendo una ligera disminución pero parece ser que el consumo continuo, esto podría explicarse debido a que el consumo de ácidos grasos trans puede ser consecuencia de la continuidad de la ingesta de alimentos que en sus ingredientes se encuentren este tipo de grasas parcialmente hidrogenadas como margarinas, dulces, chocolates, pan, frituras, botanas, galletas, embutidos entre otros (86).

En cuanto a los parámetros antropométricos evaluados, se muestran cambios estadísticamente significativos para el peso corporal, IMC, circunferencia de cintura, cadera y masa grasa corporal total, estos resultados son similares a lo que han reportado en otras intervenciones dietéticas con restricción calórica, en las que se han observado cambios similares a lo reportado en nuestro estudio. Estos cambios en dichos parámetros se justifican como consecuencia de la restricción calórica, la adherencia adecuada a la intervención y un buen estado de motivación por parte de los participantes en este tipo de ensayos clínicos (87).

Por otro lado también hubo una disminución significativa de 0.40 kg de masa muscular, siendo un efecto adverso que se presenta en ocasiones esto probablemente al déficit calórico no controlado que afecta la síntesis de proteínas musculares (72). Además se podría hipotetizar que la ingesta proteica por parte de los pacientes fue subóptima o la falta de ejercicio de fuerza (88), ya que este último punto no fue modificado en la intervención clínica (72) por lo que se podría sugerir que pudo ser también una de las causas de la disminución de la masa muscular.

En relación con los parámetros bioquímicos de los participantes, su perfil de lípidos inició con una dislipidemia mixta, con rangos por encima de 150 mg/dl para triglicéridos, >100 mg/dl de colesterol LDL y niveles <40 mg/dl de colesterol HDL de acuerdo a los rangos establecidos internacionalmente (89). Posterior a la intervención se encontraron cambios favorables en los parámetros bioquímicos como la glucosa, insulina, colesterol total, colesterol VLDL, LDL y triglicéridos mejorando el perfil metabólico de los pacientes, lo que concuerda con lo reportado por diferentes autores que han demostrado que las intervenciones dietéticas bajas en calorías para perder peso mejoran los resultados metabólicos (90)

Asimismo el colesterol HDL-C fue diagnosticado como una hipoalfalipoproteinemia tanto en los valores iniciales y finales, siendo este perfil lipídico característico de nuestra población como una de las dislipidemias más prevalente en nuestro país (91), además después de la intervención estos niveles disminuyeron.

Esto podría estar relacionado a que la presencia del alelo G, que su presencia en el gen de *CETP* se correlaciona con una disminución del HDL-C(21,24,25), otra hipótesis de esta disminución del colesterol de alta densidad es que el exceso de tejido adiposo presente en la obesidad puede asociarse con un aumento en la tasa de catabolismo del HDL-C y LDL- C (86).

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro estudio proviene del modelo de regresión lineal multivariado, el cual mostró una interacción significativa entre el consumo de ácidos grasos trans y el genotipo GG del SNP *CETP* rs708272. Esta interacción impactó de manera considerable los niveles de insulina, glucosa y el índice HOMA en los participantes, mientras que para los participantes con un alelo A en su genotipo no presentaron ninguna interacción, es decir el consumo de ácidos grasos trans de la dieta debe de ser especialmente monitoreado en pacientes portadores del genotipo GG del SNP *CETP* rs708273 en su abordaje dietético. Para tener un mejor pronóstico clínico en los pacientes que buscan prevenir o mejorar la resistencia a la insulina, claro sin dejar de monitorear algunas otras variables como la pérdida de peso, la ingestión calórica y la distribución de macronutrientos.

La fisiopatología de la resistencia a la insulina es el resultado de la interacción de diversos factores como ambientales y genéticos que incluye principalmente una desregulación en el medio interno celular como la inflamación, lipotoxicidad, hipoxia y funciones metabólicas alteradas (44). Los principales mecanismos patológicos de la RI son complicados, algunos de ellos son anomalías en la unión al receptor, el entorno del huésped, el ambiente intracelular, entre otros (44).

La literatura científica no ha descrito un mecanismo de acción específico que relacione la resistencia a la insulina con la ingestión de ácidos grasos trans ni su interacción con los portadores del genotipo GG del SNP *CETP* rs708272. Por esta razón, se propuso un mecanismo que podría ser una de las diversas causas asociadas al aumento de niveles de glucosa, insulina basal y el índice HOMA. Este fenómeno fue proyectado a través de los resultados del modelo de regresión lineal, que permitió predecir estadísticamente su relevancia.

Los lípidos desempeñan múltiples funciones en el organismo, como moléculas de señalización, servir de sustratos metabólicos y formar parte de las membranas celulares. Además, pueden influir en proteínas clave que modulan la sensibilidad a la insulina, impactando directamente en la resistencia a la misma. La evidencia actual señala que factores extracelulares como la inflamación, la hipoxia, la lipotoxicidad y las anomalías inmunológicas generan estrés intracelular en tejidos metabólicos esenciales, afectando la función normal de la insulina y contribuyendo a su resistencia a nivel de órganos y sistemas (44,52).

En este contexto se sugiere que los ácidos grasos trans, a través de tres posibles mecanismos (Figura 17), podrían influir en el metabolismo de los hidratos de carbono mediante la resistencia a la insulina, particularmente con el genotipo GG.

#### **Vía de activación inflamatoria:**

Se ha reportado que los ácidos grasos trans tienen la capacidad de aumentar los marcadores e inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (53,92), iniciando un proceso proinflamatorio fuera de la célula sensibles a la insulina como las del hígado, tejido adiposo y musculo. Este estado proinflamatorio puede estimular las principales vías inflamatorias intracelulares, mediante una mayor expresión de factores inflamatorios involucrados en la Resistencia a la insulina (RI) como la proteína quinasa C (PKC), la proteína quinasa activada por c-Jun N-terminal (JNK) y el complejo de la quinasa I $\kappa$ B (IKK). Estas últimas proteínas activan al factor nuclear Kappa Beta (NF- $\kappa$ B) presente en el citoplasma, el cual como producto final de su transcripción en el núcleo de la célula producirá más citocinas proinflamatorias, y finalmente inhibir la fosforilación de tirosina del sustrato del receptor de insulina (IRS), aumentando la resistencia a la insulina (86).

Esto concuerda con Castro y colaboradores (52) quienes reportan que los ácidos grasos trans pueden afectar al metabolismo de los ácidos grasos esenciales y el balance de las prostaglandinas, y afectar la función endotelial, así como aumentar la inflamación sistémica por una probable incorporación a las membranas de las células endoteliales, monocitos/macrófagos y adipocitos afectando directamente las vías de señalización relacionadas con la inflamación (52). Al igual que lo reportado por López y colaboradores (referencia) en un estudio transversal realizado con 730 mujeres de la cohorte del Nurses' Health. En la cual se examinó si la ingesta de ácidos grasos trans podría influir en los biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial donde se sugiere que el consumo de ácidos grasos trans (AGT), puede elevar los marcadores inflamatorios en la sangre y, según pruebas in vitro y en modelos animales, los AGT también pueden activar macrófagos, NF- $\kappa$ B en el hígado (93).

#### **Modificación de la membrana celular por ácidos grasos trans:**

Otro posible mecanismo de la resistencia a la insulina asociado con el consumo de ácidos grasos trans puede ser por su capacidad de incorporarse a las membranas celulares (Figura 17), afectando las propiedades físicas y la fluidez de la membrana por su configuración más rígida por sus enlaces trans, además de su papel de disfuncionalidad en el acoplamiento de las enzimas (53). Autores como Fernández y colaboradores en una de sus publicaciones mencionan que se ha demostrado que los ácidos grasos trans pueden incorporarse en los fosfolípidos de las membranas celulares, alterando su organización y fluidez (54), que concuerda por lo descrito por

Ballesteros y colaboradores que refieren que los ácidos grasos trans pueden afectar el metabolismo de hidratos de carbono tras su absorción, pudiendo alterar los lípidos de la membrana celular, afectando la sensibilidad a la insulina al modificar la interacción con su receptor (53,86).

### **Desequilibrio en la concentración de lipoproteínas:**

Las elevadas concentraciones de lípidos y sus derivados provocan efectos perjudiciales en las células mediante mecanismos que abarcan el estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico (RE) y la toxicidad causada por la quinasa NH<sub>2</sub>-terminal c-Jun (JNK)(44). El consumo de ácidos grasos trans puede elevar los niveles de LDL y TG en las personas y disminuir el nivel de HDL (52), además de que en pacientes con el genotipo GG hay una mayor actividad de *CETP* (23,65) provocando un mayor intercambio de ésteres de colesterol (CE) desde las HDL hacia las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), quilomicrones y LDL, mientras que los triglicéridos se transfieren en sentido contrario. Esto enriquece a las HDL con triglicéridos, haciéndolas más susceptibles a la lipasa hepática y menos afines al receptor Scavenger B-1 en el hígado, provocando un mayor flujo de ácidos grasos libres (AGL) desde el HDL al hígado, afectando la sensibilidad a la insulina del hígado (53,94), mediante la inhibición de la proteína quinasa B (AKT) por medio de la producción de ceramidas a partir de los ácidos grasos libres, en consecuencia aumentar las especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias por la lipotoxicidad intracelular (48,53). Este aumento en el riesgo de dislipidemias también ha sido descrito por Magriplis y colaboradores, quienes encontraron en una población de 3537 adultos una asociación positiva entre los AGT y las dislipidemias(95) .

Estos mecanismos son una propuesta para entender mejor como el consumo de ácidos grasos trans, tanto en grandes cantidades como en pequeñas dosis a largo plazo, podría aumentar significativamente el riesgo de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2 y afectar negativamente la función endotelial y el perfil lipídico (52,53). Además, la presencia del alelo homocigoto B1 nos sugiere un aumento en el riesgo de presentar resistencia a la insulina (19).

**Figura 17.** Mecanismos propuestos que vinculan el consumo de ácidos grasos trans con el desarrollo de resistencia a la insulina.

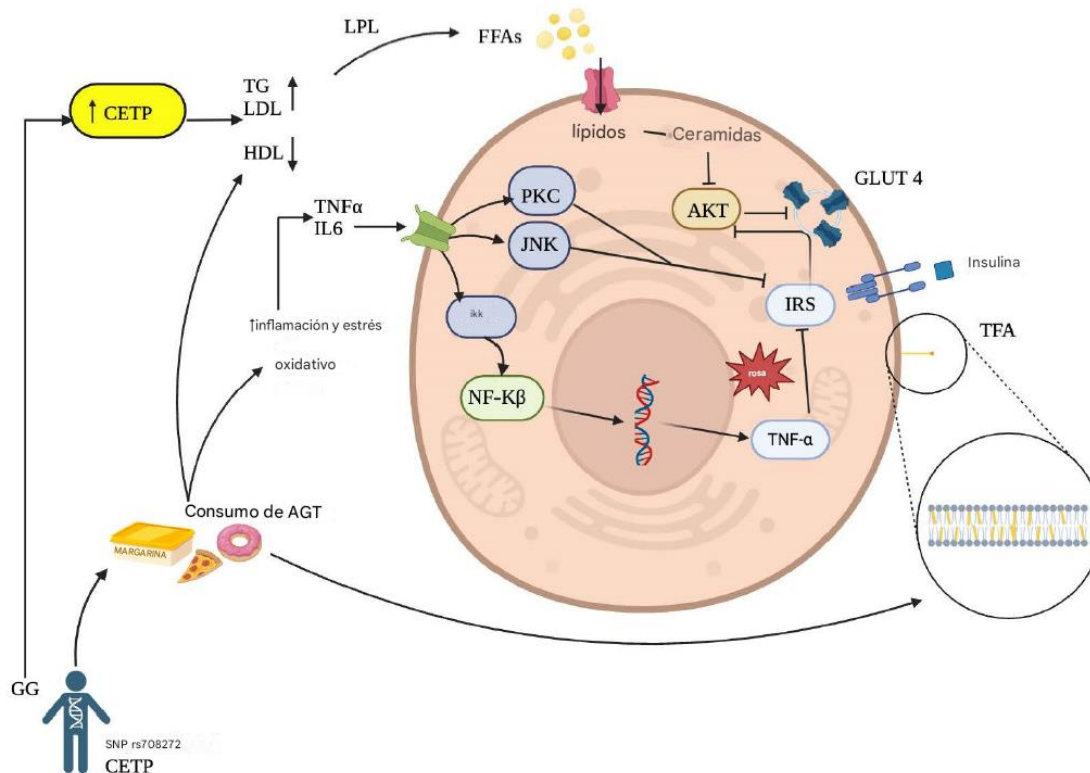


Imagen traducida de Mendivil et al. Interaction of *CETP* rs708272 Polymorphism on Trans Fatty Acid Intake and Glucose Metabolism Markers, 2024(86).

Finalmente, estos hallazgos destacan la relevancia clínica de nuestro trabajo, ya que parece ser que a pesar de una intervención dietética hipocalórica los parámetros bioquímicos en una persona con el genotipo GG de *CETP*, no tendrían una disminución en valores de glucosa, insulina e índice HOMA, mientras continúen consumiendo ácidos grasos trans en pequeñas o mayores cantidades. Enfatizando en la importancia de realizar un abordaje dietético detallado en el consumo de alimentos ultra procesados que pudieran contener dichos ácidos grasos. Asimismo el conocer la interacción nutrigenética de los portadores del genotipo silvestre y los portadores del alelo polimórfico nos muestran la importancia para el campo de la nutrigenética en el abordaje individualizado de cada paciente. Algunas de las fortalezas identificadas en nuestro trabajo es la calidad del análisis estadístico con el que se realizó, el cual fue

ajustado por diferentes variables, también fue muy importante que la muestra fuera en mexicanos siendo el primer estudio en México analizando estas variables.

## **CONCLUSIONES**

Los portadores del genotipo GG del polimorfismo rs708272 en el gen *CETP* mostraron una interacción entre el consumo mínimo de ácidos grasos trans y los niveles de insulina, glucosa e índice HOMA comparados con los portadores del alelo A. Estos resultados muestran la importancia de considerar la variabilidad genética en el abordaje clínico de los pacientes, para lograr individualizar de una manera más eficaz el tratamiento clínico en la prevención de diferentes enfermedades cardio metabólicas.

Este hallazgo resalta la importancia de realizar un análisis dietético detallado en consulta o en protocolos de investigación. Herramientas como los recordatorios de 24 horas o las frecuencias de consumo de alimentos permiten evaluar la exposición de los pacientes a los ácidos grasos trans. Es importante recordar que muchos productos ultra procesados contienen estos ácidos grasos, tanto en grandes cantidades como en pequeñas dosis, y la evidencia sugiere que incluso las cantidades mínimas pueden generar efectos metabólicos adversos.

Desde una perspectiva clínica, este hallazgo podría representar un avance significativo para el abordaje de la nutrición de precisión. A pesar de seguir una dieta hipocalórica, el consumo de ácidos grasos trans no favorece el tratamiento de la desregulación metabólica de los hidratos de carbono, y el papel de los genes parece estar asociado. Sin embargo, aún no existe evidencia concluyente sobre los mecanismos exactos que explican esta relación.

Es necesario continuar con investigaciones moleculares para describir estos procesos con mayor precisión, además de ampliar las muestras a diferentes regiones de México. Esto permitiría considerar la variabilidad fenotípica asociada a la etnicidad, ya que esta puede influir en la expresión de los genes.

## **RECOMENDACIONES**

La cantidad de pacientes en esta muestra no es generalizable, pues la variabilidad genética cambia dependiendo de la etnicidad de las persona por lo que aumentar la muestra podría darnos un panorama más general, otra área de oportunidad para

futuras estudios relacionados con los ácidos grasos trans es aumentar la temporalidad del estudio teniendo un tiempo de seguimiento más grande, además aportaría mucho a este estudio el integrar a los laboratorios pruebas bioquímicas relacionadas con los marcadores inflamatorios, considerando que los mecanismos biológicos propuestos son hipótesis generadas ya que hay poca evidencia relacionada a la alteración en el metabolismo de hidratos de carbono y el gen *CETP*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schmidt AF, Hunt NB, Gordillo-Marañón M, Charoen P, Drenos F, Kivimaki M, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) as a drug target for cardiovascular disease. *Nat Commun.* el 24 de septiembre de 2021;12(1):5640.
2. Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública México.* el 14 de junio de 2023;65:s238–47.
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: Ensanut 2022. *Salud Pública México.* el 13 de junio de 2023;65:s163–8.
4. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Pre-Diabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health.* el 1 de abril de 2021;42:59–77.
5. Federación Internacional de Diabetes, Recursos, diabetes V con, Reconocimiento, frecuentes P, Contacto, et al. Atlas de la diabetes de la FID 2021 [Internet]. 2021 [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
6. 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: Ensanut 2022. *Salud Pública México.* el 13 de junio de 2023;65:s163–8.
7. Hossain MdJ, Al-Mamun Md, Islam MdR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep.* el 22 de marzo de 2024;7(3):e2004.
8. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* julio de 2020;16(7):377–90.
9. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol.* el 7 de mayo de 2021;20:101.
10. Garces TS, Damasceno LLV, Sousa GJB, Cestari VRF, Pereira MLD, Moreira TMM. Relación entre indicadores de desarrollo social y mortalidad por Diabetes *Mellitus* en Brasil: análisis espacial y temporal. *Rev Lat Am Enfermagem.* el 14 de agosto de 2023;31:e3971.
11. Kumar A, Gangwar R, Zargar AA, Kumar R, Sharma A. Prevalence of Diabetes in India: A Review of IDF Diabetes Atlas 10th Edition. *Curr Diabetes Rev.* 2024;20(1):e130423215752.
12. Wang L, Peng W, Zhao Z, Zhang M, Shi Z, Song Z, et al. Prevalence and Treatment of Diabetes in China, 2013-2018. *JAMA.* el 28 de diciembre de 2021;326(24):2498–506.
13. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet.* julio de 2023;402(10397):203–34.

14. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. *Arch Cardiol México*. 2023;93(1):30–6.
15. Parra-Soto S, Leiva-Ordoñez AM, Troncoso-Pantoja C, Matus-Castillo C, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, et al. Asociación entre adiposidad y diabetes mellitus tipo 2 según nivel educacional en población chilena: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. *Rev Médica Chile*. junio de 2021;149(6):819–28.
16. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, Silva RS da, Schramm JM de A. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cad Saúde Pública*. el 28 de mayo de 2021;37:e00076120.
17. Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR) de enero a junio de 2023 (preliminar). 2024;
18. Oh SW, Lee JE, Shin E, Kwon H, Choe EK, Choi SY, et al. Genome-wide association study of metabolic syndrome in Korean populations. *PLoS ONE*. el 7 de enero de 2020;15(1):e0227357.
19. El-Lebedy D. Interaction between endothelial nitric oxide synthase rs1799983, cholesteryl ester-transfer protein rs708272 and angiopoietin-like protein 8 rs2278426 gene variants highly elevates the risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. el 4 de julio de 2018;17:97.
20. Dixit M, Bhattacharya S, Mittal B. Association of CETP TaqI and APOE polymorphisms with type II diabetes mellitus in North Indians: a case control study. *BMC Endocr Disord*. el 1 de julio de 2005;5:7.
21. Zhang R, Xie Q, Xiao P. Association of the polymorphisms of the cholesteryl ester transfer protein gene with coronary artery disease: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. el 7 de diciembre de 2023;10:1260679.
22. Karam ZM, Yari A, Najmadini A, Khorasani NN, Attari R, Jafarinejad-Farsangi S, et al. Association of the ESR1 (rs9340799), OLR1 (rs3736234), LIPC (rs2070895), VDR (rs2228570), and CETP (rs708272) Polymorphisms With Risk of Coronary Artery Disease in Iranian Patients. *J Clin Lab Anal*. el 20 de marzo de 2024;38(6):e25026.
23. Wuni R, Kuhnle GGC, Wynn-Jones AA, Vimalaswaran KS. A Nutrigenetic Update on CETP Gene–Diet Interactions on Lipid-Related Outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(2):119–32.
24. Cahua-Pablo JÁ, Cruz M, Méndez-Palacios A, Antúnez-Ortiz DL, Vences-Velázquez A, del Carmen Alarcón-Romero L, et al. Polymorphisms in the LPL and CETP Genes and Haplotype in the ESR1 Gene Are Associated with Metabolic Syndrome in Women from Southwestern Mexico. *Int J Mol Sci*. el 8 de septiembre de 2015;16(9):21539–54.
25. Perez-Robles M, Campos-Perez W, Torres-Vanegas J, Rodríguez-Reyes SC, Rivera-Valdés JJ, Martínez-Lopez E. Abdominal Obesity, Excessive Adiposity, and the Taq1B CETP Variant Are Positively Associated with Serum Lipid Levels in Mexican Women. *Lifestyle Genomics*. el 18 de enero de 2023;16(1):83–9.

26. Kaufer-Horwitz M, Pérez Hernández JF. Obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Inter Discip.* abril de 2022;10(26):147–75.
27. Mambrini SP, Menichetti F, Ravella S, Pellizzari M, De Amicis R, Foppiani A, et al. Ultra-Processed Food Consumption and Incidence of Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: A Systematic Review of Prospective Studies. *Nutrients.* el 31 de mayo de 2023;15(11):2583.
28. Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública México.* el 14 de junio de 2023;65:s238–47.
29. Silveira EA, Mendonça CR, Delpino FM, Elias Souza GV, Pereira de Souza Rosa L, de Oliveira C, et al. Sedentary behavior, physical inactivity, abdominal obesity and obesity in adults and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* agosto de 2022;50:63–73.
30. Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, Yum MPS, Koh NSY, Finkelstein EA. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med J.* el 28 de febrero de 2023;64(3):163–71.
31. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* mayo de 2021;137:111315.
32. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients.* el 3 de mayo de 2020;12(5):1305.
33. Obesity and Type 2 Diabetes: Adiposopathy as a Triggering Factor and Therapeutic Options - PubMed [Internet]. [citado el 5 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37049856/>
34. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* septiembre de 2021;136:104754.
35. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol - Cell Physiol.* el 1 de marzo de 2021;320(3):C375–91.
36. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad [Internet]. [citado el 22 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4127/Salud/Salud.htm>
37. Atlantis E, John JR, Hocking S, Peters K, Williams K, Dugdale P, et al. Development and internal validation of the Edmonton Obesity Staging System-2 Risk screening Tool (EOSS-2 Risk Tool) for weight-related health complications: a case-control study in a representative sample of Australian adults with overweight and obesity. *BMJ Open.* el 22 de junio de 2022;12(6):e061251.
38. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* 2005. marzo de 2009;33(3):289–95.

39. Rodríguez-Flores M. Diagnóstico de la obesidad más allá de índice de masa corporal. *Salud Pública México*. agosto de 2014;56(4):312–4.
40. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. el 1 de enero de 2024;47(Supplement\_1):S20–42.
41. Marton LT, Pescinini-e-Salzedas LM, Camargo MEC, Barbalho SM, Haber JF dos S, Sinatora RV, et al. The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Front Endocrinol*. el 3 de mayo de 2021;12:669448.
42. Cassandra Mkhize B, Mosili P, Sethu Ngubane P, Khathi A. The relationship between adipose tissue RAAS activity and the risk factors of prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Adipocyte*. 12(1):2249763.
43. Galaviz KI, Weber MB, Suvada K, Gujral UP, Wei J, Merchant R, et al. Interventions for Reversing Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. abril de 2022;62(4):614–25.
44. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol*. el 28 de marzo de 2023;14:1149239.
45. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. septiembre de 2012;32(9):2052–9.
46. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. el 10 de marzo de 2020;2020:4678526.
47. de Andrade MIS, Oliveira JS, Leal VS, da Lima NMS, Costa EC, de Aquino NB, et al. Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(2):234–42.
48. Fernando Carrasco N, José Eduardo Galgani F, Marcela Reyes J. Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. el 1 de septiembre de 2013;24(5):827–37.
49. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco DV, Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Médica México*. el 1 de octubre de 2018;154(92):1240.
50. Sanhueza Catalán J. LOS ÁCIDOS GRASOS DIETARIOS Y SU RELACIÓN CON LA SALUD. *Nutr Hosp*. el 1 de septiembre de 2015;(3):1362–75.
51. Martínez Martín FJ, Pablos Velasco P de. Cañones o margarina: la grasa trans y el riesgo cardiovascular. *Clínica E Investig En Arterioscler*. el 1 de enero de 2007;19(1):39–48.

52. Castro-Martínez MG, Bolado-García VE, Landa-Anell MV, Liceaga-Cravioto MG, Soto-González J. Ácidos grasos trans de la dieta y sus implicaciones metabólicas. 2010;146(4).
53. Ballesteros-Vásquez MN, Valenzuela-Calvillo LS, Artalejo-Ochoa E, Robles-Sardin AE. Ácidos grasos trans: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos. Nutr Hosp. febrero de 2012;27(1):54–64.
54. Fernández-Michel SG, García-Díaz CL, Alanís-Guzmán MG, Ramos-Clamont MG. ÁCIDOS GRASOS TRANS : CONSUMO E IMPLICACIONES EN LA SALUD EN NIÑOS TRANS FATTY ACID: INTAKE AND IMPLICATIONS FOR CHILD HEALTH. Cienc Tecnol Aliment. julio de 2008;6(1):71–80.
55. OMS. REPLACE Sin grasas trans [Internet]. [citado el 11 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/teams/nutrition-and-food-safety/replace-trans-fat>
56. Oteng AB, Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. Adv Nutr. mayo de 2020;11(3):697–708.
57. Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. Metab - Clin Exp [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 19 de enero de 2025];125. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(21\)00192-X/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(21)00192-X/fulltext)
58. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides in Metabolism: Key Lipotoxic Players. Annu Rev Physiol. el 10 de febrero de 2021;83:303–30.
59. Elkanawati RY, Sumiwi SA, Levita J. Impact of Lipids on Insulin Resistance: Insights from Human and Animal Studies. Drug Des Devel Ther. el 31 de julio de 2024;18:3337–60.
60. Guasch-Ferré M, Dashti HS, Merino J. Nutritional Genomics and Direct-to-Consumer Genetic Testing: An Overview. Adv Nutr. marzo de 2018;9(2):128–35.
61. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. J Nutr Nutr. el 8 de julio de 2017;10(1–2):43–62.
62. de Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. Nutrients. el 22 de agosto de 2017;9(8):913.
63. Mullins VA, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B, Chilton FH. Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? Nutrients. el 13 de octubre de 2020;12(10):3118.
64. KIANI AK, BONETTI G, DONATO K, KAFTALLI J, HERBST KL, STUPPIA L, et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. J Prev Med Hyg. el 17 de octubre de 2022;63(2 Suppl 3):E125–41.
65. Xue H, Zhang M, Liu J, Wang J, Ren G. Structure-based mechanism and inhibition of cholesteryl ester transfer protein. Curr Atheroscler Rep. 2023;25(4):155–66.

66. Xue H, Zhang M, Liu J, Wang J, Ren G. Structure-based mechanism and inhibition of cholesteryl ester transfer protein. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(4):155–66.
67. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents? *Cardiovasc Res.* el 26 de noviembre de 2021;118(14):2919–31.
68. Wuni R, Kuhnle GGC, Wynn-Jones AA, Vimalaswaran KS. A Nutrigenetic Update on CETP Gene–Diet Interactions on Lipid-Related Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(2):119–32.
69. Mirmiran P, Esfandiari Z, Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour MS, Sedaghati-Khayat B, et al. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review. *Nutr Metab.* el 8 de diciembre de 2017;14:77.
70. Dangas K, Navar AM, Kastelein JJP. The effect of CETP inhibitors on new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J — Cardiovasc Pharmacother.* el 20 de abril de 2022;8(6):622–32.
71. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018;14(4):289–97.
72. Pérez-Beltrán YE, González-Becerra K, Rivera-Iñiguez I, Martínez-López E, Ramos-Lopez O, Alcaraz-Mejía M, et al. A Nutrigenetic Strategy for Reducing Blood Lipids and Low-Grade Inflammation in Adults with Obesity and Overweight. *Nutrients.* el 10 de octubre de 2023;15(20):4324.
73. Oteng AB, Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv Nutr.* mayo de 2020;11(3):697–708.
74. Remesar X, Alemany M. Dietary Energy Partition: The Central Role of Glucose. *Int J Mol Sci.* el 19 de octubre de 2020;21(20):7729.
75. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* el 2 de julio de 2018;217(7):2273–89.
76. Khalili D, Khayamzadeh M, Kohansal K, Ahanchi NS, Hasheminia M, Hadaegh F, et al. Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC Endocr Disord.* el 14 de febrero de 2023;23(1):39.
77. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado el 14 de mayo de 2024]. edad | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
78. Mujeres CN para P y E la VC las. gov.mx. [citado el 14 de mayo de 2024]. ¿A qué nos referimos cuando hablamos de “sexo” y “género”? Disponible en: <https://www.gob.mx/conavim/articulos/a-que-nos-referimos-cuando-hablamos-de-sexo-y-genero>

79. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
80. Definición de caloría - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/caloria>
81. Semaev S, Shakhtshneider E, Orlov P, Ivanoshchuk D, Malyutina S, Gafarov V, et al. Association of RS708272 (CETP Gene Variant) with Lipid Profile Parameters and the Risk of Myocardial Infarction in the White Population of Western Siberia. *Biomolecules*. el 14 de noviembre de 2019;9(11):739.
82. Occa A, Leip A, Merritt AS, Stapleton JL. Prevalence and correlates of invitation to participate in clinical trials among US adults. *Prev Med Rep*. el 1 de abril de 2022;26:101742.
83. Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez Ó, Posadas-Sánchez R, Peña-Duque MA, Martínez-Ríos MA, Delgadillo-Rodríguez H, et al. The rs4783961 and rs708272 genetic variants of the CETP gene are associated with coronary artery disease, but not with restenosis after coronary stenting. *Arch Cardiol México* [Internet]. 2022 [citado el 29 de octubre de 2024];92(3). Disponible en: [https://www.archivoscardiologia.com/frame\\_eng.php?id=410](https://www.archivoscardiologia.com/frame_eng.php?id=410)
84. Espino-Rosales D, Lopez-Moro A, Heras-González L, Jimenez-Casquet MJ, Olea-Serrano F, Mariscal-Arcas M. Estimation of the Quality of the Diet of Mexican University Students Using DQI-I. *Healthcare*. el 1 de enero de 2023;11(1):138.
85. Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. *Nutrients*. enero de 2023;15(12):2749.
86. Mendivil EJ, Barcenás-Rivera G, Ramos-Lopez O, Hernández-Guerrero C, Rivera-Iñiguez I, Pérez-Beltrán YE. Interaction of CETP rs708272 Polymorphism on Trans Fatty Acid Intake and Glucose Metabolism Markers. *Nutrients*. enero de 2024;16(21):3683.
87. Kafyra M, Kalafati IP, Stefanou G, Kourlaba G, Moulos P, Varlamis I, et al. A Dietary Intervention in Adults with Overweight or Obesity Leads to Weight Loss Irrespective of Macronutrient Composition. *Nutrients*. el 25 de agosto de 2024;16(17):2842.
88. Henson J, Craemer MD, Yates T. Sedentary behaviour and disease risk. *BMC Public Health*. el 19 de octubre de 2023;23:2048.
89. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. el 22 de octubre de 2021;43(4):611.
90. Hall RL, George ES, Tierney AC, Reddy AJ. Effect of Dietary Intervention, with or without Cointerventions, on Inflammatory Markers in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. el 1 de febrero de 2023;14(3):475.

91. Pavía L, A.; Aguilar S, C.; Alexanderson R, E.; Ahumada A, M.; Alcocer G, M.; Arenas, JL; Arenas A, LDR; Borges V, O.; Benavides, MA; Cardona, E.; et al. Consenso de La Sociedad Mexicana de Cardiología En El Diagnóstico y Tratamiento de Las Dislipidemias y Aterosclerosis. Medicina. Interna México. 2020 , 36 , 390–413. Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y aterosclerosis. Med Interna México. 2020;
92. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Consumption of *Trans* Fatty Acids Is Related to Plasma Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction1. J Nutr. el 1 de marzo de 2005;135(3):562–6.
93. Zhu XF, Hu YQ, Dai ZC, Li XJ, Zhang J. Associations between trans fatty acids and systemic immune-inflammation index: a cross-sectional study. Lipids Health Dis. el 27 de abril de 2024;23:122.
94. López-Ríos L, Nóvoa FJ, Chirino R, Varillas F, Boronat-Cortés M, Wägner AM. Interaction between Cholesteryl Ester Transfer Protein and Hepatic Lipase Encoding Genes and the Risk of Type 2 Diabetes: Results from the Telde Study. PLoS ONE. el 3 de noviembre de 2011;6(11):e27208.
95. Magriplis E, Marakis G, Kotopoulou S, Naska A, Michas G, Micha R, et al. Trans fatty acid intake increases likelihood of dyslipidemia especially among individuals with higher saturated fat consumption. Rev Cardiovasc Med. el 7 de abril de 2022;23(4):130.