

INFLUENCIA DE LA GENÉTICA COMO CAUSA DEL SÍNDROME METABÓLICO

DOI [10.5377/creaciencia.V13i1.10463](https://doi.org/10.5377/creaciencia.V13i1.10463)

Cuéllar Orellana, Kevin Noé¹

Girón Marengo, Roberto²

Jiménez Landaverde, Kathya Abigail³

Marquina de Reyes, Ana Milena⁴

Recibido 04/12/19

Aceptado 11/09/20

RESUMEN

Debido al aumento en la incidencia de síndrome metabólico a nivel mundial, es necesario establecer un abordaje integral de las personas que lo padecen e indagar en aspectos que contribuyan a delimitar los mecanismos específicos del desarrollo de modificaciones metabólicas, con la finalidad de prever complicaciones mediante acciones oportunas. El objetivo de este ensayo es puntualizar las influencias genéticas que intervienen cuando se presentan, para lo cual se realizó una revisión documental de ensayos y artículos científicos virtuales. Dentro de los principales resultados se reconoce a la obesidad como el núcleo del síndrome, debido a que las alteraciones en los genes, la estimulación de citoquinas proinflamatorias, los cambios en los niveles lipídicos, así como el desarrollo de resistencia a la insulina, confluyen en un estado patológico. Además, se han identificado diversos genes en cromosomas específicos que sufren variaciones en la secuencia de cadena genética que impulsa a presentar variabilidad metabólica, tal es el caso del cromosoma 16q12.2 y las influencias en el gen receptor de los estrógenos. Sin embargo, el influjo genético no se limita a esos aspectos, sino que involucra otros como el sexo, la raza, la edad y factores ambientales que potencian el desarrollo del síndrome metabólico. Por tanto, se estructura un amplio campo de trabajo y abordaje de las influencias genéticas en el desarrollo de esta patología.

Palabras clave: Cromosomas, genes, genética, obesidad, El Salvador.

1 Doctor en Medicina, Universidad Evangélica de El Salvador. kevin.cuellar2013@gmail.com
ORCID 0000-0001-7684-6406

2 Doctor en Medicina, Universidad Evangélica de El Salvador. robertogiron1616@gmail.com
ORCID 0000-0001-5712-9110

3 Doctora en Medicina, Universidad Evangélica de El Salvador. kathya.landaverde@yahoo.com
ORCID 0000-0002-4058-4149

4 Doctora en Medicina, PhD en Ciencias de la Salud Pública, asesora de la investigación, Universidad Evangélica de El Salvador. doctora.reyes3@yahoo.com ORCID 0000-0002-1456-4275

INFLUENCE OF GENETICS AS A CAUSE OF METABOLIC SYNDROME

ABSTRACT

Due to the increase in the incidence of Metabolic Syndrome worldwide, it is necessary to establish a comprehensive approach to the people who suffer from it and investigate aspects that contribute to delimit the specific mechanism of the development of metabolic modifications in order to anticipate complications through timely actions. In this sense, the objective of this documentary review is to point out the genetic influences involved in presenting them. For which a documentary review of essays and scientific articles was carried out virtually. Among the main results obesity is recognized as the nucleus of the syndrome as a result of alterations in genes the stimulation of proinflammatory cytokines the changes in lipid levels as well as the development of insulin resistance converge in a pathological state. In addition, several genes have been identified in specific chromosomes that suffer variations in the genetic chain sequence that leads to metabolic variability such as chromosome 16q12.2 and influences on the estrogen receptor gene. However, the genetic influence is not limited to these aspects but involves sex race age and is harmed by environmental factors that enhance the development of Metabolic Syndrome. Therefore, a broad field of work and approach to genetic influences in the development of this pathology is structured.

Keywords: Chromosomes, genes, genetics, obesity, El Salvador.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico involucra un conjunto de patologías cuya incidencia ha incrementado en los últimos años de manera acelerada; sabiendo que es multicausal, este despierta un gran interés en sus orígenes genéticos y su relación con una gran gama de polimorfismos en genes específicos que influyen en el desarrollo de alteraciones metabólicas que concluyen en este síndrome.

Ante el origen multicausal y asociación genética del síndrome metabólico, además de su complejidad por tratarse de un síndrome y no una patología en específico, se plantea la siguiente interrogante: ¿cuál es la influencia de la genética como causa del síndrome metabólico? Por lo que en el presente ensayo se ha realizado una revisión documental de carácter científico acerca del componente genético que está involucrado en las distintas patologías del síndrome metabólico, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y obesidad; asimismo se vinculan los componentes genéticos en distintas etapas de la vida, sexo biológico y otros factores de riesgo.

Por tanto, el objetivo del estudio fue identificar las principales alteraciones genéticas en cada una de las patologías que conforman el síndrome metabólico en niños y adultos con el fin de identificar un punto clave para su prevención, o también para evitar la evolución rápida y brindar un tratamiento oportuno previo al desarrollo de las complicaciones.

DESARROLLO

En la definición de síndrome metabólico Gianotti *et al.* (1) explican que ha sido modificado e influenciado por multiplicidad de entidades a través del tiempo que se definen por múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, entre los que se incluye la obesidad abdominal, la obesidad aterogénica, la hipertensión y el aumento de la glucosa en ayunas. Además, se concuerda que representa un importante problema de salud pública asociado con un incremento de cinco veces la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, y de dos a tres veces en la enfermedad cardiovascular (1).

Wassermann *et al.* (2) considera imprescindible en la definición de síndrome metabólico la presencia de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 o insulinoresistencia, y adicionalmente dos de los siguientes factores según la OMS:

- a. Alteración antropométrica (uno de estos parámetros): Relación cintura/cadera $\geq 0,90$ cm para el hombre o $\geq 0,85$ cm para la mujer, y/o Índice de Masa Corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$.
- b. Alteración lipídica (uno o ambos de estos parámetros): Triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dl}$, y/o HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ en el hombre o $< 39 \text{ mg/dl}$ en la mujer.
- c. Presión arterial $\geq 140 \text{ mmHg}$ para la sistólica o $\geq 90 \text{ mmHg}$ para la diastólica.
- d. Microalbuminuria $> 20 \text{ } \mu\text{g/min}$ o relación albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$.²

No obstante, los factores que aumentan la probabilidad de la aparición de este síndrome son muy amplios, entre algunos están: el sexo, la etnicidad, la edad, el estatus socioeconómico, el estilo de vida asociado a prácticas que predisponen a la obesidad y sedentarismo, así como factores genéticos relacionados específicamente a sus componentes como síndrome según su definición. Sin embar-

go, la genética de estas enfermedades es compleja y puede variar desde raras formas monogenéticas hasta las formas poligenéticas y multifactoriales que son más comunes (1).

Elías-Calles (3) explica, en relación con la epidemiología del síndrome metabólico para el 2011, según el National Health and Nutrition Examination Survey (NHAMES III), las cifras de prevalencia en Estados Unidos es del aproximadamente 25% en hombres blancos y 21% en mujeres blancas (3).

Lizarzaburu Robles (4) menciona que, en países latinoamericanos como Perú, existe alta prevalencia y variaciones dentro del mismo país, siendo la prevalencia de 16.8% en la población adulta a nivel nacional y alrededor de 20% a 22% en la costa del Perú, consignando con datos según criterios diagnósticos del Adult Treatment Panel III (ATP III) (4).

En El Salvador, con base en un estudio publicado por Cerritos *et al.* (5) en la población urbana de San Salvador, la prevalencia del síndrome metabólico en la población general fue de 22.68% según criterios del ATP III, y del 30.58% según la clasificación de la Federación Internacional de Diabetes, los hombres fueron los más afectados con un 51% de prevalencia; y las mujeres, con un 48% de prevalencia, mientras que el grupo de edad prevalente oscilan entre 30 a 60 años. En dicho estudio se destaca la alteración en el metabolismo de carbohidratos, obesidad, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial como los factores determinantes; no obstante, malos hábitos como el tabaquismo y el sedentarismo tienen un importante aporte en la prevalencia del síndrome (5).

Lizarzaburu Robles (4) explica que la obesidad gana importancia en el mundo por el considerable incremento en su prevalencia, siendo la estimación para el año 2008 por la OMS en 1,5 billones de adultos mayores de 20 años, con mayor prevalencia en mujeres (4).

Se considera obesidad al índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m² que se obtiene al dividir el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (6). Hay que tener en cuenta que la OMS (6) menciona que «el 57% de la población mundial vive en países donde la obesidad causa más muertes que la insuficiencia ponderal, entre estos países de ingresos altos y medianos». En 2016 alrededor del 13% de la población adulta general a nivel mundial era obesa, siendo estos un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres (7). La OMS (7) menciona que «entre 1975 y 2016 la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado».

Genes asociados a diabetes mellitus tipo 1 y síndrome metabólico

Diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) se caracteriza por la ausencia en la síntesis de insulina o producción deficiente de insulina (8). Se vincula al síndrome metabólico ya que su genética está involucrada para interferir en el metabolismo de la persona, además tienen importancia el gen Signal Transducer And Activator of Transcription 6 (STAT6) y Antígeno Leucocitario Humano (HLA) clase 1 (9).

El gen STAT 6 se expresa de forma preferencial en las células beta pancreáticas humanas y disminuye en los islotes de individuos con diabetes mellitus tipo 1 (9). Este gen se vincula a la codificación de proteínas cuyo tamaño oscilan entre 847 aminoácidos, y participan en la señalización por interleucina 4 (IL-4) e interleucina 3 (IL-3) (10). Que influyen en los estados proinflamatorios a nivel sistémico. Además, se identifica que la expresión del gen HLA clase 1 se elevó significativamente en los islotes que contienen insulina con la expresión de STAT6 agotada de los sujetos con DM 1, e incrementa la susceptibilidad a las acciones de las citoquinas proinflamatorias durante la progresión de la enfermedad (9).

El principal grupo de genes que predisponen a DM 1 según Abarzúa et al. (11) «se localizan en el cromosoma 6 humano, específicamente en 6p21». Esta región cromosómica contiene un gran clúster o agrupación de genes llamado Complejo Mayor

de Histocompatibilidad (MHC). Dos de las tres clases de genes agrupados en MHC, los genes de clase 1 y de clase 2, son genes que codifican para antígenos de HLA. Estos antígenos constituyen proteínas de la membrana celular de los leucocitos y juegan un papel crítico en la inmunocompetencia y en el rechazo o aceptación de los trasplantes, ya que normalmente tienen un papel importante en el inicio de la respuesta inmune (11).

Un estudio realizado por Seclen (12) en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, como parte del proyecto DIAMOND de la OMS, delimita la predisposición de algunas poblaciones para presentar DM 1; pero a su vez se confirma que DM 1 se transmite con los mismos marcadores genéticos: HLA-DR3 y DR4, HLA - DRB1, DQA1 Y DQB1 en cualquier población o etnia, se determina que existen poblaciones con menor prevalencia de dichos marcadores asociados a el aumento de otros genes protectores que condicionan la menor incidencia de la enfermedad (12).

Genes asociados a obesidad y síndrome metabólico

Partiendo de un estudio independiente de asociación de genomas mencionado en la publicación de Hu et al. (13) en donde se identifica al cromosoma 16q12.2 como un gen susceptible a la obesidad, y tomando en consideración a la obesidad como el núcleo del síndrome metabólico, se realizó un estudio de casos y controles durante noviembre de 2010 a diciembre de 2011 en Kazajo, en Sinkiang, un territorio autónomo en el noreste de China; con una muestra de 245 participantes adultos mayores de 18 años: 85 hombres y 160 mujeres con diagnóstico de síndrome metabólico, se hizo una comparación de frecuencia en genotipos y alelos de los polimorfismos rs8057044, rs9939609 y rs1421085 con la muestra y un grupo control (13).

En el caso del polimorfismo rs8057044 se identifica una mayor relación con el síndrome metabólico que evidencia una frecuencia significativamente mayor de los genotipos rs8057044 GG y, específicamente, en los alelos G en pacientes con síndrome

metabólico que en los casos control (13). Se entiende así la relación que el síndrome metabólico tiene con la obesidad, que ha evidenciado cambios en el IMC como posible generador de reducción en la frecuencia del genotipo rs8057044 G; además, se ha identificado que otros índices como el peso, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera y el mismo índice de masa corporal, pueden presentar cambios en diferentes genotipos como el caso del genotipo AA/GA y su vinculación a personas con datos menores en los índices mencionados (13).

Genes asociados con dislipidemia y síndrome metabólico

En el tejido adiposo aumenta la lipólisis a causa de alteraciones en los genes que regulan las adipocinas, lo cual da mayor disponibilidad de ácidos grasos libres. Se origina una sobreproducción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) a nivel hepático lo que deriva en un aumento de la LDL y disminución de la de lipoproteína de alta densidad (HDL) (14). Sánchez et al. (15) describen que los niveles de adipocinas «en plasma son inversamente proporcionales a la masa de tejido adiposo, y que están reducidas en pacientes con síndrome metabólico que presentan resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 franca»; así como disminución de síntesis y translocación del receptor de insulina, inhibición de la fosforilación del receptor de insulina, efectos proinflamatorios y lipólisis (15).

Teixera et al. (16) describen que «la lipoproteína E (ApoE) participa en la regulación del metabolismo de los triglicéridos y el colesterol. Una vez que el polimorfismo de ApoE puede influir en el metabolismo de los lípidos, es posible que tenga consecuencias en la susceptibilidad individual para el desarrollo de síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular» (16). Se menciona por Carril. (17) que «la presencia del genotipo ApoE*2/2 está asociada a hiperlipoproteinemia tipo 3. La presencia del alelo ApoE*4 del gen APOE está ligada a niveles altos de colesterol y de beta lipoproteínas, así como a la propensión a sufrir enfermedades cardiovasculares» (17).

Síndrome metabólico en la infancia y la adolescencia

El síndrome metabólico es reconocido por Bussler *et al.* (18) como un riesgo de salud importante que va en aumento en niños, adultos y adolescentes. La epigenética y la programación gestacional, especialmente, el papel de las micromoléculas de ácido ribonucleico (micro ARN) presenta una investigación prometedora, novedosa y acelerado desarrollo, centrada en el tema de síndrome metabólico para su diagnóstico, estratificación, y la terapéutica. En los últimos 20 años la proporción de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad ha aumentado significativamente en la mayoría de los países. Los mecanismos epigenéticos están emergiendo como mediadores que vinculan las exposiciones ambientales tempranas durante el embarazo con cambios programados en la expresión génica que alteran el crecimiento y desarrollo de la descendencia (18).

Para Brussler *et al.* (18) «el concepto de «programación gestacional» significa que el entorno nutricional, hormonal y metabólico como el estrés, la menor actividad física y los disruptores endocrinos, y que son provistos por la madre, alteran la estructura de los órganos, las respuestas celulares y la expresión de genes que finalmente afectan el metabolismo y la fisiología de su descendencia».

Los micro ARN, o también llamados MiARN o miR, funcionan principalmente en la regulación a la baja de la expresión génica y han surgido como reguladores clave del metabolismo. Recientemente se identificaron varios MiARN asociados con la obesidad o sus complicaciones. Varias especies de miARN, como miR-130 o miR-27b, regulan la diferenciación adipogénica dirigiéndose a la expresión del gestor gamma activado por el proliferado de peroxisoma (PPAR γ), el regulador de la adipogénesis. En la misma línea, miR.-125-5p, que se regula al alza durante la adipogénesis humana, regula a la baja la metaloproteínasa 11 antiadipogénica e inhibe directamente la adipogénesis en sí (18).

Por lo que Bussler et al. (18) demostraron que la sobreexpresión de miR-378 aparentemente previene y trata la obesidad activando el ciclo útil del piruvato-fosfoenol piruvato muscular y mejorando la lipólisis en el tejido adiposo. Además, la expresión de miR-378 en adipocitos humanos es inducida por adiposidad. Curiosamente algunos miARN están enriquecidos en el hipotálamo, lo que sugiere un papel principal en la regulación hipotalámica de la ingesta de energía, el gasto y el control del peso corporal (18).

Fenotipo metabólico de niños y adolescentes con síndrome metabólico

Murillo *et al.* (19) sugieren que existe un fenotipo específico de obesidad que se caracteriza por una alta proporción de grasa visceral y relativamente poca grasa subcutánea, además de aumento de grasa intrahepático e intramiocelular, empero, el genotipo no coincide necesariamente con los adolescentes más obesos (19). El mecanismo central involucrado en el desarrollo de este síndrome según Alpízar (20) «es un defecto en los receptores intracelulares de la insulina. De hecho, la insulinoresistencia se considera en gran medida la responsable de las alteraciones presentes en el Síndrome Metabólico».

El perfil lipídico frecuentemente alterado que presentan los pacientes con resistencia insulínica y síndrome metabólico se caracteriza básicamente por aumento de triglicéridos y disminución de colesterol HDL (19). La obesidad tiene un papel importante según Araujo (21) ya que «el tejido adiposo, sobre todo, el visceral o abdominal, libera distintas sustancias que pueden favorecer a la aparición de un estado proinflamatorio».

La obesidad se asocia a un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, caracterizada básicamente por la presencia de niveles plasmáticos elevados de proteínas C reactiva (PCR). El aumento de la PCR se asocia a resistencia de la insulina y presencia de componentes de síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos (19).

Síndrome metabólico y genes asociados a hipertensión arterial

Al momento se han identificado unos 150 loci cromosómicos, o sitios específicos en cromosomas que alojan genes relacionados a hipertensión arterial. Estos genes codifican proteínas que alteran en cualquiera de los factores fisiopatológicos determinantes de hipertensión arterial (22). Según Quiroga (22) «los genes candidatos más importantes son probablemente los relacionados al sistema renina -angiotensina-aldosterona». Lo que conduce a los genes descritos por Lemus et al. (23) del angiotensinógeno del cromosoma 1q42.2, de la renina (1p36.12), de la enzima convertidora de la angiotensina I (17q12), y del receptor tipo de la angiotensina II (3q21-25). El polimorfismo M235T se asocia con elevación plasmática del 10 al 20% en la concentración de angiotensinógeno (23).

Carril (17) aclara que el gen Nitric Oxide Synthase 3 (NOS3) codifica para la enzima óxido-nítrico sintetasa 3, que sintetiza óxido nítrico a partir del aminoácido arginina y es constitutiva de las células del endotelio vascular, interviniendo en la vasodilatación y, consecuentemente, en la regulación de la tensión arterial. El polimorfismo NOS3*G894T: E298D, y concretamente la presencia del alelo NOS*3894T, está asociada a una menor actividad de la enzima NOS3, lo que implica un mayor riesgo vascular y una mayor susceptibilidad de padecer patologías cardiovasculares (17).

Síndrome metabólico en mujeres

La mujer se ve influenciada de forma multifactorial para el desarrollo de alteraciones metabólicas, siendo estas desde anatómicas, hormonales hasta genéticas que afectan y predisponen al síndrome metabólico (24).

Molina et al. (25) indican que las hormonas ejercen un rol importante en la vida de la mujer, son tres las etapas cuando el cuerpo de una mujer pasa por las principales transiciones hormonales: la pubertad, embarazo y la menopausia; en las que puede verse

expuesta a diferentes riesgos de enfermedades relacionadas con la obesidad y síndrome metabólico. Conociendo los cambios en el perfil lipídico que acompañan a la obesidad, podemos relacionar que el aumento de la grasa corporal y la resistencia a la insulina durante la pubertad pueden incrementar el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. En otros grupos etarios como la pre- y postmenopausia, la mujer se asocia con la presentación o el desarrollo de características propias del síndrome metabólico, entre las que se encuentran: aumento de la grasa central abdominal, alteración del perfil lipídico (elevación de LDL y triglicéridos, disminución de lipoproteínas HDL y poca alteración de partículas de densidad intermedia, lo que lleva a mayor incidencia de aterogénesis), y resistencia a la insulina (25).

En un estudio realizado con 147 mujeres posmenopáusicas, se hizo un análisis de polimorfismos por Kuzbicka et al. (26) del gen receptor de los estrógenos (ESR) que reportó que tres de cada diez analizan polimorfismos en el gen ESR1, específicamente en los alelos rs1709183, rs2234693, rs6902771 y rs7774230; y uno de cada ocho presenta polimorfismos en el gen ESR2 en el alelo rs3020449, los cuales se asocian al desarrollo de síndrome metabólico (26).

Kuzbicka et al. (26) reconocen que la influencia se debe a que presenta alteraciones en los componentes del síndrome metabólico, cuando los polimorfismos de ESR1 están relacionados con la disminución de las concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad y aumento del contenido del tejido adiposo total; y el alelo de ESR2 con aumentos en las concentraciones séricas de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad (26).

En un estudio mexicano con mujeres de edad promedio de 46 años, residentes y nativas del Estado Libre y Soberano de Guerrero Cahua et al. (27) identificaron polimorfismos en ESR1, específicamente con rs1884051-G, rs3798577-C, rs2077647-C, rs1801132-G, y en menor frecuencia con rs2234693-C y rs9340799-G; ESR2, poli-

morfismos de un solo nucleótido (SNP) en la lipoproteín lipasa (LPL) en rs328-G, y en la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CEPT) en rs708272-A, los cuales han sido implicados en anomalías de lípidos características de síndrome metabólico (27).

CONCLUSIONES

Se determina que existen diversos factores genéticos que intervienen en la patogénesis de cada uno de los componentes del síndrome metabólico que generan polimorfismos específicos en los sujetos afectados que convergen entre sí para el desarrollo del síndrome.

La obesidad es el componente que más influye en la génesis del síndrome metabólico, ya que interviene de forma sistémica y propicia un estado proinflamatorio en el que enzimas sistémicas, apolipoproteínas, citoquinas y otros componentes predisponen a alteraciones metabólicas.

Se identifica en el cromosoma 16q12.2 un gen susceptible a la obesidad, y se evidencia que el polimorfismo de un solo nucleótido en el alelo rs8057044G se relaciona estrechamente con el síndrome metabólico, y la disminución en el índice de masa corporal, así como circunferencia abdominal y circunferencia de cadera, pueden regular la frecuencia de este polimorfismo.

En las mujeres el polimorfismo del gen ESR1, específicamente en los alelos rs1709183, rs2234693, rs6902771 y rs7774230, y en el gen ESR2 en el alelo rs3020449 se vinculan al desarrollo de síndrome metabólico a través de alteraciones en el perfil lipídico y posteriores modificaciones metabólicas.

En cuanto a la hipertensión arterial se concluye que los polimorfismos relacionados a la renina angiotensina aldosterona tienen mayor influencia para desarrollar el síndrome, como por ejemplo el polimorfismo M235T.

REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Fernández Gianotti T, Pirola CJ. Epigenética y síndrome metabólico. RAEM. [Internet]. 2015. [Consultado 2019 Feb 4]; 52(1): 35-44. URL Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2015-vol52/numero-01/vol52-01-005-esp.html>
2. Wassermann DAO, Grosso DCP. Síndrome Metabólico. Definición. Epidemiología. Informe científico de Hospital Municipal de Vicente López, Nefrología y Comité Hipertensión. FEPREVA [Internet]. 2008. [Consultado 2019 Mar 11]; 1(1): 2-18. URL Disponible en: http://www.fepreva.org/curso/curso_conjunto_abcba/sindrome_metabolico_definicion_y_epidemiologia.pdf
3. Castelo Elías-Calles DL, Domínguez MYA. Epidemiología y prevención del síndrome metabólico. Rev Cubana Hig Epidemiol. [Internet]. 2012. [Consultado 2019 Mar 11]; 50(2): 250-256. URL Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000200014
4. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An. Fac. med. [Internet]. 2013 [Consultado 2019 Mar 25]; 74(4): 315-320. URL Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009
5. Cerritos R, Aguilar Clará R, Benítez JA, Quezada Galdamez R, Juárez XE. Prevalencia del Síndrome Metabólico en la Población Urbana de San Salvador. Mundo Médico Salvadoreño [Internet]. 2012. [Consultado 2019 May 13]; 1(2): 45-52. URL Disponible en: http://colegiomedico.org.sv/wpcontent/uploads/2012/05/Prevalencia_sindrome_metabolicoes.pdf
6. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Suiza: OMS; c1948-2020. 10 datos sobre la obesidad; 2017 Oct [consultado 2019 Mar 10]; [aprox. 4 pantallas]. URL Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
7. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Suiza: OMS; c1948-2020. Obesidad y sobrepeso; 2020 Abr 1 [consultado 2020 May 25]; [aprox. 3 pantallas]. URL Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Suiza: OMS; c1948-2020. Diabetes; 2020 jun 8 [consultado 2020 Jul 25]; [aprox. 4 pantallas]. URL Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
9. Russell MA, Taniguchi K, Morgan NG, Richardson SJ. Reduced expression of the transcription factor, STAT6, in beta cells may contribute to their loss in human type 1. [Internet] EASD. 2015. [consultado 2019 May 13]. [aprox. 2 pantallas]. URL Disponible en: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/reduced-expression-of-the-transcription-factor-stat6-in-beta-cells-may-contribute-to-their-loss-in-human-type-1-diabetes--2>
10. Human Gene Database. Gen STAT6 (Protein Coding). Gene Cards [Internet] USA: Weizmann Institute of Science; 2019 [consultado 2019 Feb 4]. URL Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/card-disp.pl?gene=STAT6>
11. Abarzúa Godoy J, Alvarado Berrios C, Aravena Arelano A. Diabetes Mellitus tipo 1: aspectos genéticos. Medwave [Internet]. 2005. [consultado 2019 Apr 8]; 5 (2): e3365. URL Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3365>
12. Seclen Santisteban Segundo S. Aspectos epidemiológicos y genéticos de la diabetes mellitus en la población peruana. Rev Med Hered. [Internet]. 1996. [consultado 2019 Apr 22]; 7(4): 147-149. URL Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X1996000400001&script=sci_arttext

13. Hu YH, Liu JM, Zhang M, Ma RH, Guo H, Wang K, et al. Association between polymorphisms of fat mass and obesity-associated gene and metabolic syndrome in Kazakh adults of Xinjiang China. *Genet Mol Res* [Internet]. 2015 [consultado 2019 May 20]; 14(4): 14597-14606. URL Disponible en: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2015/vol14-4/pdf/gmr6871.pdf>
14. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y ejercicio físico. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2009. [consultado 2019 Jul 15]; 24(4): 415-421. URL Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112009000400004
15. Sánchez Naranjo JC, López DF, Pinzón OA. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Rev. Colomb. Cardiol.* [Internet]. 2010. [consultado 2019 Jul 15]; 17(4): 167-176. URL Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332010000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
16. Teixeira AA, Marrocos MS, Redublo Quinto BM, Dalboni MA, Rodríguez CJ, Carmona SM, et al. Diversity of apolipoprotein E genetic polymorphism significance no cardiovascular risk is determined by the presence of metabolic syndrome among hypertensive patients. *Lipids Health Dis.* [Internet]. 2014. [consultado 2019 Apr 22]; 13(174): 1476-1511. URL Disponible en: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-13-174>
17. Carril JC. Genómica del síndrome metabólico: como personalizar el tratamiento. *Gent-T.* [Internet]. 2010. [consultado 2019 jun 24]; 1(6): 9-25. URL Disponible en: <http://www.gen-t.es/rep-pdf/Genomica-del-Sindrome-Metabolico.pdf>
18. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeyev E. et al. Novel Insights in the metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Horm Res Paediatr.* [Internet]. 2017. [consultado 2019 Jun 24]; 88(3-4): 181-193. URL Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/479510>
19. Murillo M, Cosmos B. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* [Internet]. 2019. [consultado 2019 Apr 22]; 1(1): 285-94. URL Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_obesidad.pdf
20. Alpízar Caballero LB. El Síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Rev Cub Med Mil.* [Internet]. 2013. [consultado 2019 Jun 24]; 42(4): 464-471. URL Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572013000400007&script=sci_arttext&tlng=es
21. Araujo Herrera O. Síndrome metabólico en la infancia, un enfoque para la atención primaria. *Rev Cub Pediatr.* [Internet]. 2015. [consultado 2019 Jun 24]; 87(1): 82-91. URL Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000100010
22. Quiroga de Michelena MI. Hipertensión arterial: aspectos genéticos. *An. Fac. med.* [Internet]. 2010. [consultado 2019 Jun 24]; 71(4): 231-235. URL Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832010000400004
23. Lemus Valdés MT, Castillo Herrera JA. Estudios sobre las bases genéticas de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Invest Bioméd.* [Internet]. 2013. [consultado en 2019 Jun 26]; 32(1): 8-20. URL Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002013000100002
24. Pérez Miguelsanz Ma J, Cabrera Parra W, Varela Moreiras G, Garaulet M. Distribución regional de la grasa corporal. Uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2010. [consultado 2019 May 27]; 25(2): 207-223. URL Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000200003

25. Molina de Salazar DI, Muñoz Gómez D. Síndrome metabólico en la mujer. RCC [Internet]. 2018 [consultado 2019 Feb 4]; 25(1): 21-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.12.006>
26. Kuzbicka K, Rachón D, Woziwodzka A, Rybicka M, Bielawski KP. Associations of ESR1 and ESR2 gene polymorphisms with metabolic syndrome and its components in postmenopausal women. Maturitas. [Internet]. 2018. [consultado en 2019 May 27]; 115(1): 97-102. URL Disponible en: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(18\)30120-8/fulltext?mobileUi=0](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(18)30120-8/fulltext?mobileUi=0)
27. Cahua JA, Cruz M, Méndez Palacios A, Antúrez 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. [Internet]. 2015. [consultado en 2019 Jul 22]; 16(9): 21539-21554. URL Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/9/21539/html>