



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**“POLIMORFISMOS -174 G/C Y -572 G/C EN EL GEN  
DE INTERLEUCINA 6 Y SU ASOCIACIÓN CON  
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN  
FAMILIAS CON OBESIDAD”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**PRESENTA  
IRIS PAOLA GUZMÁN GUZMÁN**

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. ISELA PARRA ROJAS**

**CHILPANCINGO, GRO., OCTUBRE DEL 2008.**

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
Resumen .....	<i>i</i>
Abstract .....	<i>ii</i>
Introducción .....	1
Material y Métodos .....	5
Resultados .....	10
Discusión y Conclusiones .....	21
Referencias.....	28

## RESUMEN

Estudios en familias han demostrado la influencia genética en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Interleucina 6 (IL-6) es una citocina implicada en procesos inflamatorios así como también en el metabolismo de la glucosa y lípidos. Varios estudios de importancia biológica de polimorfismos en el gen de *IL-6* han indicado una asociación con enfermedad cardiovascular

**Objetivo:** Estimar la heredabilidad de factores de riesgo cardiovascular y evaluar la asociación de los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en el gen de *IL-6* con factores de riesgo cardiovascular nuevos y tradicionales en familias nucleares.

**Material y métodos:** 90 miembros de 30 familias guerrerenses fueron incluidos en este estudio. Nosotros evaluamos la composición corporal por impedancia bioeléctrica, Las muestras sanguíneas fueron colectadas para la determinación de parámetros bioquímicos y de inflamación. El análisis de ambos polimorfismos fue realizado por PCR-RFLP.

**Resultados:** Una alta heredabilidad estimada fue encontrada para hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En los padres ambos polimorfismos se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. Los genotipos G/C+C/C del polimorfismo -174 fue asociado con DM2 (OR=1.23, IC<sub>95%</sub> 1.01-1.5) y con un aumento en los niveles de hsCRP (p=0.04), mientras el genotipo G/G del polimorfismo -572 fue asociado con DM2 (OR=1.24, IC<sub>95%</sub> 1.04-1.47) y con el aumento en la cuenta leucocitaria (OR=1.24, IC<sub>95%</sub> 1.02-1.51). **Conclusiones:** Se encontró una alta heredabilidad para dislipidemias. Los genotipos -174 G/C+C/C y -572 G/G confieren susceptibilidad para inflamación subclínica crónica y DM2 en familias guerrerenses.

**Palabras clave:** polimorfismos, interleucina 6, diabetes, inflamación, familia.

## ABSTRACT

The family studies have demonstrated the genetic influence in the development of traditional cardiovascular risk factors. Interleukin-6 (IL-6) is a cytokine involved in inflammatory process, as well as in the glucose and lipid metabolism. Several studies on the biological relevance of the *IL-6* gene polymorphisms have indicated a relationship with cardiovascular disease. **Aim:** To estimate the heritability of cardiovascular risk factors and to evaluate the association of -174 G/C and -572 G/C polymorphisms in *IL-6* gene with traditional and new cardiovascular risk factors in nuclear families. **Materials and methods:** 90 members of 30 guerrerenses families were included in the study. We evaluated the body composition by bioelectrical impedance. Peripheral blood samples were collected for determination of biochemical, hematological and inflammation parameters. Screening for both polymorphisms studied was performance by PCR-RFLP. **Results:** High heritability estimate was found for the hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. In the parents both polymorphisms they were in Hardy-Weinberg's equilibrium. The genotypes GC/CC of -174 polymorphism was associated with T2D (OR= 1.23, IC<sub>95%</sub> 1.01-1.5) and with highest hsCRP levels (p=0.04), whereas genotype G/G of -572 polymorphism was associated with T2D (OR= 1.24, IC<sub>95%</sub> 1.04-1.47) and with the augment in the leukocyte count (OR=1.24, IC<sub>95%</sub> 1.02-1.51). **Conclusions:** High heritability was found for the dyslipidemias. The genotypes -174 GC/CC and -572 G/G confer susceptibility to subclinical chronic inflammation and T2D in guerrerenses families.

**Key words:** polymorphisms, interleukin-6, diabetes, inflammation, family.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En México, la DM2, enfermedad isquémica cardíaca y enfermedad cerebrovascular ocupan los primeros lugares de mortalidad<sup>1</sup>. El aumento en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) se atribuye a factores de riesgo tradicionales como el sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo e hipercolesterolemia<sup>2, 3</sup>. En la Encuesta Nacional de Salud del 2000, se reportó para el Estado de Guerrero una prevalencia de sobrepeso de 36.5%, de obesidad 19.8%, hipertensión 24.7%, tabaquismo 16.9% e hipercolesterolemia de 4.6%<sup>1</sup>. Actualmente, se han propuesto otros factores de riesgo que son marcadores de inflamación sistémica y que se asocian con el desarrollo de la ECV, entre los que se encuentran citocinas como interleucina 6 (IL-6)<sup>4, 5</sup>, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>6</sup>, y proteínas de fase aguda como fibrinógeno, proteína amiloide sérica<sup>7</sup> y proteína C reactiva (CRP)<sup>5, 8</sup>, así como la cuenta leucocitaria<sup>9</sup>, entre otros. Estos marcadores también se han correlacionado de manera positiva con el aumento en las medidas de composición corporal como peso, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa y circunferencia de cintura<sup>10, 11</sup>.

Varios estudios han documentado la influencia genética en la aparición de factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular<sup>12</sup>. El factor de riesgo que ha sido mayormente documentado es la obesidad, para el cual se ha determinado su heredabilidad en varios estudios realizados en familias nucleares, extendidas, gemelos monocigóticos o dicigóticos y personas adoptadas, de modo que se ha reportado que aproximadamente el 40 a 70% de la variación en el IMC puede atribuirse a factores genéticos y que el riesgo de obesidad mórbida (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) es hasta 7-8 veces mayor en familias con parientes que presentan este tipo de obesidad, mientras que los estudios realizados en personas adoptadas muestran índices menores de heredabilidad de aproximadamente 30%<sup>13, 14</sup>. Además de la obesidad también se ha determinado el grado de heredabilidad de otros factores de riesgo cardiovascular. En población México-Americana se ha reportado una

heredabilidad del IMC del 42%, de colesterol total 39%, para LDL-c del 50%, de triglicéridos 40%, para presión sanguínea de 15 a 40% y para concentraciones de glucosa en ayuno de 18%<sup>15</sup>. En familias de indios Americanos, incluyendo indios Pima se reporta una heredabilidad del 44% para el fenotipo de obesidad y para el fenotipo aterogénico del 34%<sup>16</sup>. Es importante mencionar que la heredabilidad es dependiente de cada población y la estimación de valores altos de heredabilidad no resta importancia al efecto de factores no genéticos<sup>17</sup>.

El análisis de polimorfismos en genes candidato frecuentemente se realiza en estudios de casos y controles, sin embargo la diversidad en origen étnico dentro de una población puede llegar a ser una variable confusora, por lo que las asociaciones encontradas en una población difícilmente se encuentran en otra, debido a la mezcla génica diferente. Los estudios de asociación de base familiar como el TCP (Tríos caso-padres) es un diseño que no se ve afectado por el efecto confusor de la raza, por lo que resulta adecuado en la búsqueda de asociaciones genotipo-enfermedad<sup>18</sup>.

Es claro que el fenotipo de obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular son heredables, por lo que la búsqueda de asociación de polimorfismos en el gen de *IL-6* con estos factores, se basa en el conocimiento de que esta proteína está involucrada en el metabolismo de la glucosa<sup>19, 20</sup> y de lípidos<sup>21, 22</sup>, así como su importante papel como citocina proinflamatoria<sup>23</sup>.

La *IL-6* es una citocina pleiotrópica, que participa en la estimulación de la respuesta de fase aguda, diferenciación y activación de macrófagos y células T, crecimiento y diferenciación terminal de células B, expresión de moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1) y otras<sup>24</sup>. La *IL-6* es altamente inducible, esta citocina se produce en respuesta a estímulos inflamatorios tales como *IL-1*, *TNF- $\alpha$* , endotoxinas y otros<sup>25</sup>. Varias células producen *IL-6*, incluyendo monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células T, mastocitos y adipocitos, atribuyéndose a estos últimos la síntesis del 30-35% de la concentración de *IL-6* circulante<sup>26</sup>. *IL-6* es un mediador esencial de la respuesta de fase aguda, por lo que el aumento en sus niveles séricos se asocia con varias

enfermedades como artritis crónica<sup>27</sup>, resistencia a insulina<sup>28</sup>, DM2<sup>29,30</sup>, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular<sup>4</sup>, entre otras.

El gen de *IL-6* está localizado en el cromosoma 7p21, consta de 4 intrones, 5 exones y su región promotora<sup>31</sup>, su transcripción es altamente regulada por los factores de transcripción NFIL6, NFκB, Fos/Jun, CRBP y receptores de glucocorticoides. En estudios *in vitro* en células Hela, se ha encontrado que la región -180 a -123 en el promotor del gen, es importante para inducir la transcripción por segundos mensajeros y citocinas como IL-1 y TNF-α. La activación del promotor de *IL-6* depende principalmente de los factores de transcripción NFIL6 (-158 a -145) y NFκB (-73 a -64)<sup>25</sup> y el elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE) en la posición -210 a -201, ya que participa de manera importante en la represión de la transcripción<sup>32</sup>.

Los polimorfismos en la región promotora del gen de *IL-6* pueden dar origen a variaciones interindividuales en la transcripción y expresión de esta proteína, por lo que las variantes genéticas pueden influir en la susceptibilidad individual a diversas enfermedades<sup>25</sup>. Existen antecedentes de que los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en la región promotora del gen de *IL-6* afectan su transcripción. Se ha descrito que el cambio de G por C en la posición -174 G/C crea un sitio de reconocimiento para NF-1, generando una variante funcional en la que el alelo C se asocia con el aumento en la transcripción del gen<sup>27, 33</sup>. Kubaszek et al.<sup>34</sup>, determinaron que los individuos sanos con genotipo C/C tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad, debido a que tienen un gasto de energía menor (134 kcal/día) comparado con los portadores del genotipo G/C o G/G, lo que podría traducirse en ganancia de peso y aumento en el riesgo de desarrollar DM2. En este estudio también se encontró que los portadores del genotipo C/C presentaron menor captación de glucosa en comparación con los portadores del alelo G. El genotipo C/C de este polimorfismo también se ha asociado con el desarrollo de obesidad<sup>35, 36</sup>, hipertensión arterial<sup>37</sup>, hipertrigliceridemia, aterosclerosis<sup>38</sup>, infarto al miocardio<sup>39</sup> y DM2<sup>40</sup>.

Por otra parte, se desconoce si el cambio de G por C en el polimorfismo -572, crea un sitio de reconocimiento para algún factor de transcripción. Se ha

reportado que el alelo C se asocia con niveles elevados de la proteína, debido a que cerca del sitio polimórfico hay un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE [-557 a -552]), lo que probablemente puede influir en la transcripción de *IL-6*<sup>41</sup>. También se ha sugerido que los polimorfismos funcionales a nivel del promotor del gen pueden presentar un efecto sinérgico, por lo que la variabilidad transcripcional se refleja en los niveles circulantes de la proteína<sup>42</sup>. Brull et al.<sup>43</sup>, encontraron asociado el alelo C de este polimorfismo con el aumento en los niveles plasmáticos de IL-6 en pacientes que habían sufrido recientemente un infarto coronario, además de que el genotipo C/C se ha asociado con aumento en las medidas de IMC<sup>44</sup>, enfermedad coronaria subclínica e hipertensión arterial<sup>45</sup>.

Las variantes genéticas se transmiten en forma mendeliana de los progenitores a sus descendientes<sup>46</sup>, por lo que la susceptibilidad individual a diversas enfermedades es evidente en los núcleos familiares, siendo importante conocer si los genotipos -174 C/C y -572 C/C en el gen de *IL-6* se asocian con los factores de riesgo cardiovascular, además de estimar la heredabilidad de estos factores en familias con obesidad.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación de los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en el gen de *IL-6* con factores de riesgo cardiovascular como obesidad, hipertensión arterial, DM2, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, así como con marcadores de inflamación subclínica crónica como proteína C reactiva, albúmina, cuenta leucocitaria y de plaquetas en tríos familiares, lo que permitirá sugerir genotipos de susceptibilidad para factores de riesgo cardiovascular en nuestra población. Además de estimar la heredabilidad de los factores de riesgo cardiovascular en las familias Guerrerenses.



## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### ***Campaña de difusión y sensibilización de la población***

Con el objetivo de identificar familias que cumplieran con los criterios de selección para el estudio, se realizó una campaña de difusión y sensibilización de la población de Chilpancingo, Gro., durante los meses de Agosto a Octubre del 2007, la cual consistió en la difusión de las complicaciones originadas por la obesidad y en la evaluación de la composición corporal, presión arterial y temperatura corporal. Se captaron 901 personas mayores de 18 años, originarias del Estado de Guerrero, a las que se les informó de forma oral y escrita la importancia, objetivos y beneficios que obtendrían con su participación en el estudio. A partir de la información obtenida se generó una base de datos que permitió la selección aleatoria de 30 tríos familiares.

### ***Selección de las familias***

Se reclutaron 30 familias nucleares, tríos integrados por ambos padres y un hijo (a) con obesidad mayor de 18 años, originarios y radicados en el Estado de Guerrero, México. Los participantes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ausencia de infecciones por lo menos 15 días antes de la toma de la muestra sanguínea, de enfermedad febril aguda, de enfermedades crónicas como cáncer, renal o hepática, sin intervención quirúrgica para reducción de peso y mujeres no embarazadas, las familias en donde al menos un integrante no cumplió con los criterios de inclusión fue eliminada. Todos los integrantes de las familias aceptaron su participación mediante la firma de su carta de consentimiento. El estudio fue realizado de acuerdo con la guía ética establecida en la declaración de Helsinki, Tokio 2004.

### ***Análisis somatométrico***

A los integrantes de las familias se les realizó una encuesta en la que se obtuvieron datos sociodemográficos, antecedentes familiares de enfermedades crónicas, hábitos de alimentación y actividad física; se les realizó un análisis de composición corporal por impedancia bioeléctrica usando la báscula de precisión TANITA TBF-300 GS, determinando peso, IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), % de grasa (%GC) y masa grasa (MG), al momento de realizar las mediciones el participante estuvo

descalzo, de pie con el cuerpo erguido tocando con los talones y plantas de los pies los electrodos de la báscula; se midió la estatura con un estadímetro y el perímetro de cintura con una cinta antropométrica tomando como referencia anatómica el punto medio entre el margen costal inferior (borde inferior de la décima costilla) y la cresta ilíaca. Se consideró obesidad abdominal en las mujeres que presentaron un perímetro de cintura  $\geq$  a 88 cm y en hombres  $\geq$  a 102 cm. También se determinó la temperatura mediante un termómetro digital de la marca DB Basic y la presión sanguínea con un baumanómetro automatizado (HEM-712C, OMRON), considerándose valores  $\geq$  130 mmHg de presión sistólica y  $\geq$  85 mmHg de diastólica como diagnóstico de hipertensión arterial de acuerdo con el III Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (ATPIII/NCEP), de Estados Unidos de América.

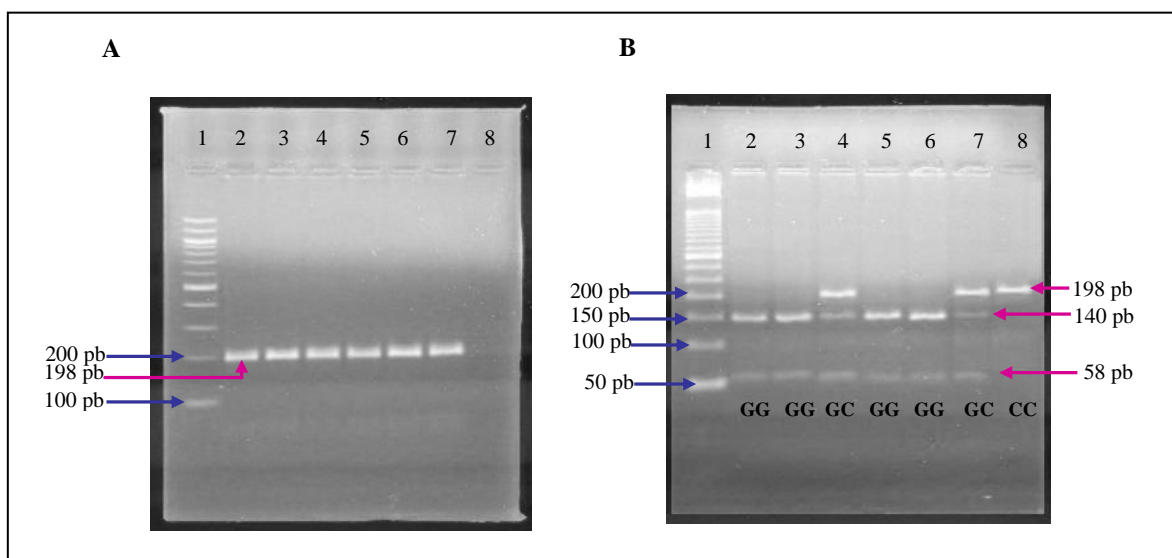
#### ***Muestra sanguínea y análisis de laboratorio***

A todos los participantes se les tomó una muestra sanguínea después de un ayuno previo de 12 h, determinando cuenta de leucocitos y de plaquetas en el sistema automatizado ADVIA 60-OT, las determinaciones de glucosa (glucosa oxidasa GOD-PAP), colesterol total (CHOD-PAP), triglicéridos (GPO-PAP) y albúmina (Verde de bromocresol) se realizaron por espectrofotometría (RA-50, Bayer). La medición de CRP de alta sensibilidad (hsCRP) se realizó mediante nefelometría con una sensibilidad de 0.175 mg/L (BN-100, Dade Behring).

#### ***Identificación de los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en el gen de IL-6***

El DNA fue aislado de leucocitos de sangre periférica por el método de Miller. Los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en el promotor del gen de *IL-6* fueron analizados por reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP). El polimorfismo -174 G/C se determinó mediante los siguientes iniciadores 5'TGACAGCTTTACTCTTTGT3' (sentido) y 5'CTGATTGGAAACCTTATTAAG3' (antisentido). En un volumen final de 25  $\mu$ l se realizó una mezcla de dNTPs 0.2 mM, MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM, iniciador sentido y antisentido 0.2 mM, *Taq* DNA polimerasa 2.0 U (*Invitrogen life Technologies*). Las condiciones de la reacción fueron: desnaturalización inicial a 94°C por 5 min, seguida por una amplificación durante 35 ciclos: desnaturalización (1 min a 94°C), alineamiento (1:20 min a 53°C), extensión (1:20 min a 72°C) y finalmente una

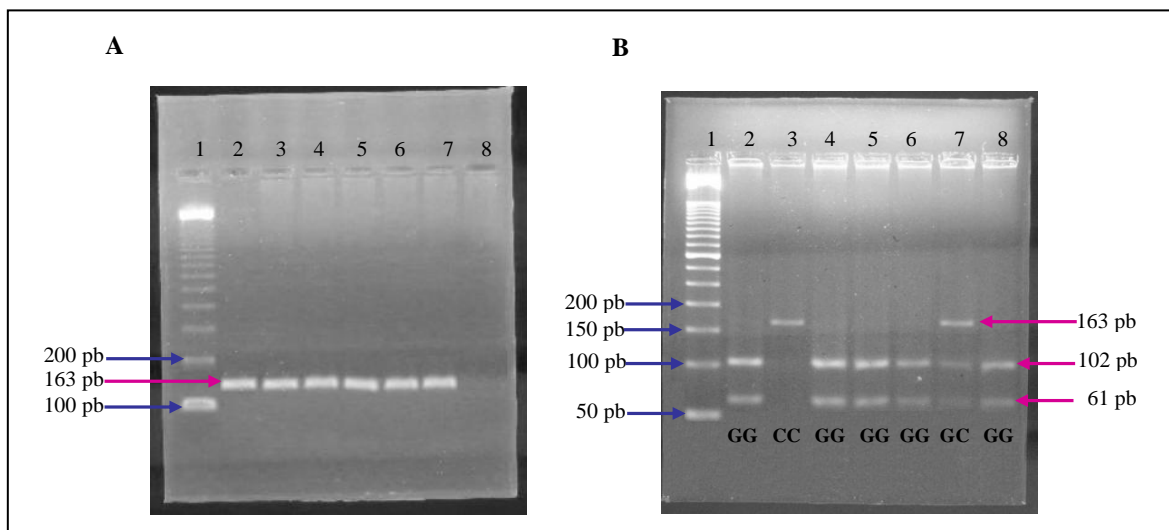
extensión a 72°C por 5 min, en un termociclador Eppendorf. El producto amplificado de 198 pb (Figura 1A), fue digerido con la enzima *Sfa*NI de acuerdo a las instrucciones del fabricante (*New England Biolabs*) y separado mediante electroforesis en un gel de agarosa al 3% teñido con bromuro de etidio al 0.5%, visualizados con luz ultravioleta en un transluminador (Gel Doc 2000T<sup>M</sup> Bio Rad). El genotipo C/C carece del sitio de reconocimiento de la enzima *Sfa*NI migrando como un solo fragmento de 198 pb, mientras que el genotipo G/G si lo presenta y se identifica por dos fragmentos de 140 y 58 pb (Figura 1B).



**Figura 1. Polimorfismo -174 G/C en el gen de IL-6. A)** Carril 1. Marcador de peso molecular de 100 pb, carriles 2-7, productos de PCR de 198 pb en gel de agarosa al 2%, carril 8 control negativo. **B)** Identificación de genotipos después de la digestión con la enzima *Sfa*NI y electroforesis en gel de agarosa al 3%. Carril 1, marcador de peso molecular de 50 pb, carril 2,3,5 y 6 genotipo G/G, carriles 4 y 7 genotipo G/C y carril 8 genotipo C/C.

El polimorfismo -572 G/C fue determinado usando los siguientes iniciadores 5'GGAGACGCCTTGAAGTAACTGC3' (sentido) y 5'GAGTTTCCTCTGACTCCA TCGCAG3' (antisentido). En un volumen final de 25 µl se realizó una mezcla de dNTPs 0.2 mM, MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM, iniciador sentido y antisentido 0.2 mM, *Taq* DNA polimerasa 2.0 U (*Invitrogen life Technologies*). Las condiciones de la reacción fueron: desnaturalización inicial a 94°C por 5 min, seguida por una amplificación durante 35 ciclos: desnaturalización (1 min a 94°C), alineamiento (1 min a 55°C), extensión (1 min a 72°C) y finalmente una extensión a 72°C por 5 min. El producto amplificado de 163 pb (Figura 2 A), fue digerido con la enzima *Bsr*BI de acuerdo a

las instrucciones del fabricante (*New England Biolabs*) y separado en un gel de agarosa al 3%. El genotipo C/C carece del sitio de reconocimiento de la enzima *BsrBI* migrando como un solo fragmento de 163 pb, mientras que el genotipo G/G si lo presenta y aparece como dos fragmentos de 102 y 61 pb (Figura 2 B).



**Figura 2. Polimorfismo -572 G/C en el gen de *IL-6*.** **A)** Carril 1. Marcador de peso molecular de 100 pb, carriles 2-7, productos de PCR de 163 pb en gel de agarosa al 2%, carril 8 control negativo. **B)** Identificación de genotipos después de la digestión con la enzima *BsrBI* y electroforesis en gel de agarosa al 3%. Carril 1, marcador de peso molecular de 50 pb, carriles 2,4-6 y 8 genotipo GG, carril 7 genotipo GC y carril 3 genotipo C/C.

### **Análisis estadístico**

La información obtenida en las encuestas, así como el análisis somatométrico, bioquímico y molecular fueron capturados en una base de datos del programa SPSS v12.0. El análisis estadístico fue realizado con el paquete STATA v.9.2. Se determinaron frecuencias absolutas para las variables cualitativas, media y desviación estándar para las cuantitativas simétricas, mediana y percentil 5 y 95 para las cuantitativas no simétricas. Por t de Student y Mann Whitney se determinaron las diferencias significativas entre los valores de las determinaciones cuantitativas realizadas en el caso índice (hijo) y progenitores, la comparación de proporciones mediante  $X^2$ , por ANOVA de un factor y prueba de Kruskal Wallis se determinaron las diferencias de las variables cuantitativas entre los genotipos. Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas para ambos polimorfismos en los integrantes de las familias estudiadas y el equilibrio de Hardy

Weinberg en los individuos no relacionados (progenitores). Se evaluó la asociación entre los genotipos de los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C con las mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas, a través de modelos de regresión basados en la ecuación de estimación generalizada (GEE)<sup>47, 48</sup>. La heredabilidad de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en las familias estudiadas se determinó en dúos padre-hijo, mediante métodos de descomposición de la varianza, definiendo heredabilidad como la variación en un rasgo que puede ser explicado por la transmisión genética.<sup>49, 50</sup>

## RESULTADOS

Durante la campaña de sensibilización y evaluación de la composición corporal, presión sanguínea y temperatura realizada a la población general originaria del Estado de Guerrero, se observó una alta prevalencia de sobrepeso (45.3%), obesidad (27.3%) principalmente de tipo I y obesidad abdominal (49.8%). También se encontraron diferencias significativas por género, las mujeres presentaron mayor %GC, MG, obesidad mórbida y obesidad abdominal, mientras que los hombres mayor prevalencia de HTA (Cuadro 1).

<b>Cuadro 1. Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular por género en la población Guerrerense.</b>				
<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>POBLACIÓN</b>			<b>p<sup>*/</sup></b>
	<b>TOTAL n=901(100)</b>	<b>HOMBRES n=275 (30.5)</b>	<b>MUJERES n=626 (69.5)</b>	
Edad Años	42(20-71)	44(21-73)	41(20-68)	<b>0.001</b> •
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.3(20.7-36.4)	27.2(21.3-34.9)	27.4(20.5-37.1)	0.64•
%GC	31.7(18.2-44.8)	25.5(14.1-36.9)	35(21.7-45.9)	<b>&lt;0.001</b> •
MG (kg)	20.9(9.6-38.6)	19.1(8.5-34.9)	22.1(10.8-40.8)	<b>&lt;0.001</b> •
Bajo peso n (%)	11(1.22)	2(0.72)	9(1.4)	0.37*
Normopeso n (%)	236 (26.2)	72(26.2)	164(26.1)	0.99*
Sobrepeso n (%)	408 (45.3)	133(48.4)	275(44.0)	0.21*
Obesidad n (%)	246 (27.3)	68(24.7)	178(28.4)	0.25*
Obesidad tipo I n (%)	177 (19.64)	55(20)	122(19.48)	0.76*
Obesidad tipo II n (%)	54 (6.0)	12(4.4)	42(6.7)	0.17*
Obesidad mórbida n (%)	15(1.7)	1(0.4)	14(2.2)	<b>0.04</b> *
Cintura (cm)	92(75-110)	97(80-112)	90(73-109)	<b>&lt;0.001</b> •
Obesidad abdominal n (%)	449(49.8)	81(29.45)	368(58.8)	<b>&lt;0.001</b> *
TAS mmHg	111(88-151)	120(98-164)	107(85-146)	<b>&lt;0.001</b> •
TAD mmHg	69(55-89)	74(59-94)	68(54-86)	<b>&lt;0.001</b> •
HTA n (%)	212(23.5)	98 (35.6)	114 (18.2)	<b>&lt;0.001</b> *

Los valores presentados son: Mediana percentil 5 y 95. IMC (índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup>), %GC (porcentaje de grasa corporal), MG (masa grasa en kg), Bajo peso (<18.5 kg/m<sup>2</sup>), Normopeso (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29.9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad (>30 kg/m<sup>2</sup>), obesidad tipo I (30-34.9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad tipo II (35-39.9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad mórbida (>40 kg/m<sup>2</sup>), obesidad abdominal (≥ 88cm en mujeres, ≥ a 102cm en hombres), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), HTA (hipertensión arterial ≥130/85 mmHg sistólica/diastólica), \* prueba de X<sup>2</sup>. • Mann Whitney.

En el estudio se analizaron 30 tríos de familias, de los cuales se muestran sus características fenotípicas en la figura 3, se observó una mayor prevalencia de HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en los padres e hijos en

comparación con la prevalencia encontrada en madres e hijas, mientras que la obesidad abdominal predominó en el grupo de las madres e hijas.

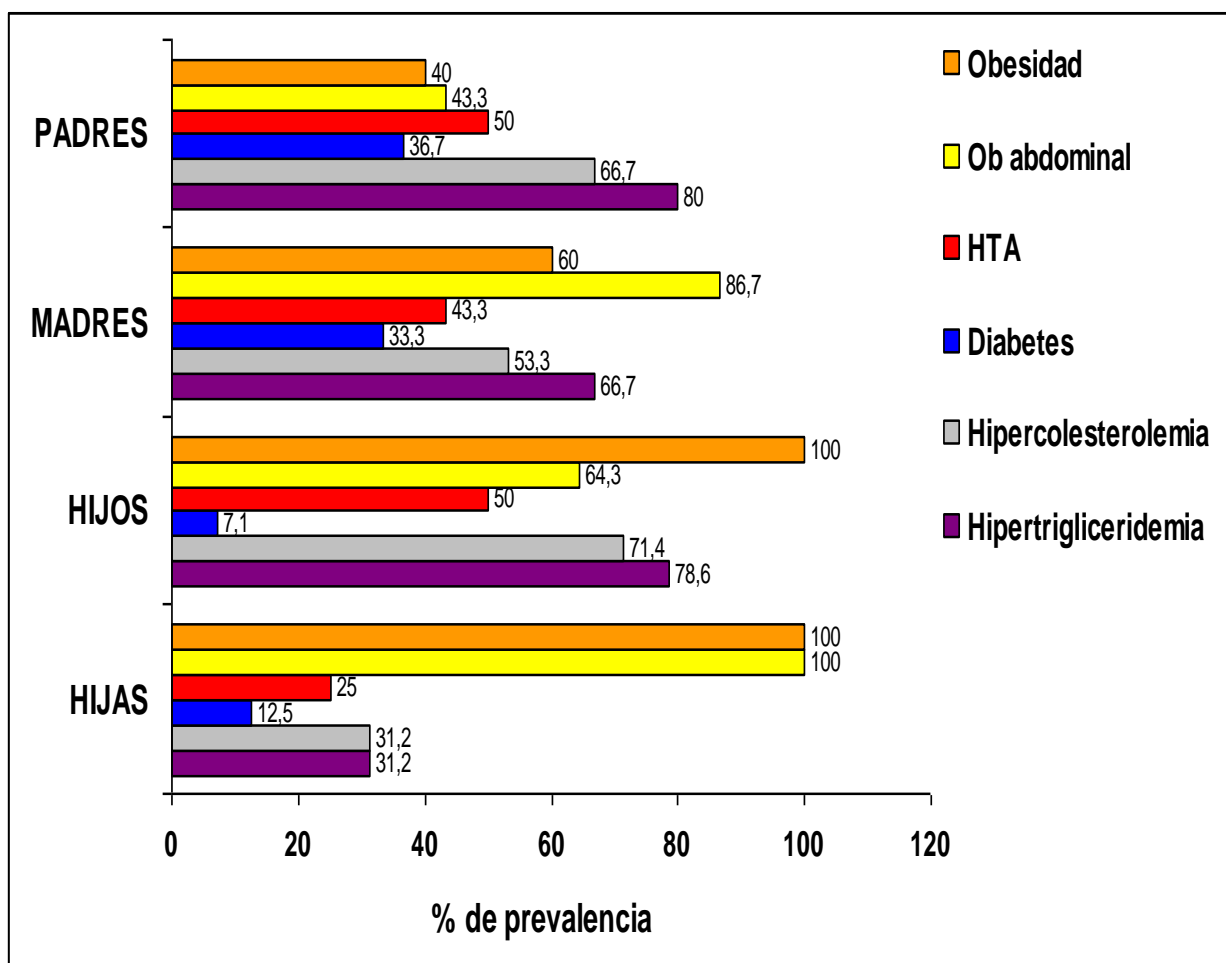
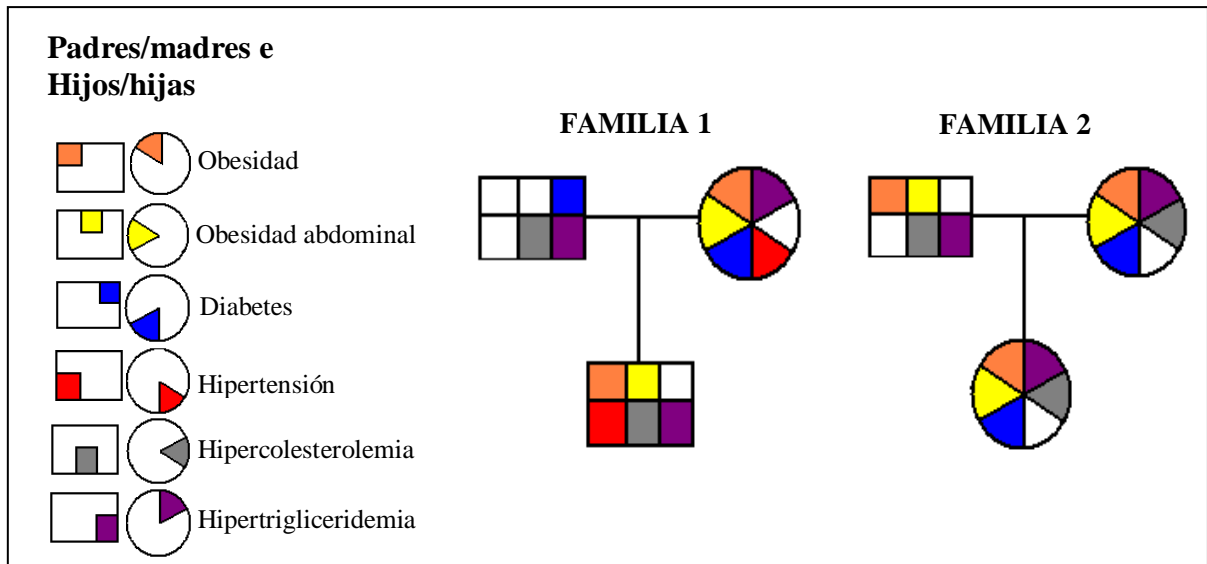


Figura 3. Prevalencia de Factores de riesgo cardiovascular en las familias estudiadas.

En la figura 4, se muestra el *pedigree* de dos familias en donde se observa la recurrencia de los rasgos presentados de padres a hijos, a partir de los cuales se estimó la heredabilidad de los fenotipos considerando solamente dúos padre-hijo, obteniéndose los porcentajes de heredabilidad para hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, mientras que para los fenotipos de obesidad abdominal, diabetes e hipertensión no se encontró evidencia de heredabilidad (Cuadro 2).



**Figura 4. Pedigree de dos familias representativas de los 30 TCP.**

<b>Cuadro 2. Porcentajes de heredabilidad en dúos padre-hijo.</b>		
<b>Fenotipo</b>	<b>Heredabilidad calculada (<math>h^2</math>)</b>	<b>% de <math>h^2</math></b>
Hipercolesterolemia	0.61	61
Hipertrigliceridemia	0.82	82

$h^2$ =heredabilidad. Rangos de heredabilidad calculada: 0-0.2 baja, 0.3-0.5 media, 0.6-0.8 alta.

Al comparar las determinaciones somatométricas entre padres y madres, únicamente se encontraron diferencias significativas en el peso corporal y %GC, siendo mayor en las madres. Al hacer la comparación entre hijos e hijas se obtuvieron diferencias significativas en %GC y cuenta de plaquetas, observándose el incremento en las hijas, pero en los hijos se encontró un aumento significativo en peso corporal, circunferencia de cintura y niveles de triglicéridos. En la comparación entre padres e hijos se encontró un incremento en peso, MG y temperatura en los hijos con respecto a los padres, mientras que entre madres e hijas se observó un aumento significativo en peso y cuenta de plaquetas en las hijas, mientras que las madres presentaron un incremento en TAS y niveles de triglicéridos (Cuadro 3).



**Cuadro 3. Características somatométricas y clínicas de las familias participantes.**

Variable	Padres n(30)	Madres n(30)	$p^{*a}$ P vs M	Hijos n(14)	Hijas n(16)	$p^{*a}$ H vs H	$p^{*a}$ (P vs Hijos)	$p^{*a}$ (M vs Hijas)
Edad	53(46-77)	51(40-71)	0.16 <sup>a</sup>	25.5(21-51)	26(18-47)	0.41 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
Peso kg	79.4±11.5	80±12.5	<b>0.04*</b>	98.0±11.9	81.8±10.4	<b>0.002*</b>	<0.001*	<b>0.02*</b>
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	29.7±4.2	30.7±4.5	0.95*	33.0±2.8	33.4±2.9	0.99*	0.07*	0.18*
MG (kg)	25.8±8.9	28.3±8.3	0.98*	34.4±8.4	34.4±7.1	1.0*	<b>0.01*</b>	0.12*
%GC (%)	31.7±7.0	39.1±5.1	<b>&lt;0.001*</b>	35.1±5.6	41.8±3.3	<b>0.01*</b>	0.43*	0.80*
C Cintura (cm)	100(87-116)	96(83-110)	<b>0.03<sup>a</sup></b>	103.5(98-132)	98(90-115)	<b>0.008<sup>a</sup></b>	0.06 <sup>a</sup>	0.25 <sup>a</sup>
Temperatura (°C)	35.2(33.7-36.5)	35.5(34-36.6)	0.09 <sup>a</sup>	35.9(35.2-36.6)	35.9(35.2-36.7)	0.81 <sup>a</sup>	<b>0.005<sup>a</sup></b>	0.06 <sup>a</sup>
TAS mmHg	128.2±18.9	126.1±22.1	0.96*	124.8±9.1	110.8±14.8	0.24*	0.96*	<b>0.05*</b>
TAD mmHg	80.2±10.9	75.3±11.6	0.64*	79.2±9.7	71±14.1	0.33*	1.0*	0.98*
Glucosa (mg/dl)	100(69-267)	97.5(71-287)	0.68 <sup>a</sup>	91.5(69-148)	85(70-193)	0.77 <sup>a</sup>	0.10 <sup>a</sup>	0.07 <sup>a</sup>
Colesterol total (mg/dl)	217 ±48.5	208.6 ±44.6	1.0*	222.6 ±31.7	186.1 ±32.9	0.12*	1.0*	0.55*
Triglicéridos (mg/dl)	200(87-600)	165.5(83-382)	0.11 <sup>a</sup>	189(125-444)	133.5(67-307)	<b>0.003<sup>a</sup></b>	0.88 <sup>a</sup>	<b>0.01<sup>a</sup></b>
Albúmina (mg/dl)	4.6(2.3-5.5)	4.5(3.0-5.4)	0.91 <sup>a</sup>	4.5(2.5-5.7)	4.5(1.8-5.1)	0.44 <sup>a</sup>	0.47 <sup>a</sup>	0.95 <sup>a</sup>
hsCRP mg/L	2.87(0.58-17.1)	3.95(1.4-16.4)	0.10 <sup>a</sup>	3.68(0.38-17.0)	4.9(0.15-15.3)	0.61 <sup>a</sup>	0.57 <sup>a</sup>	0.90 <sup>a</sup>
Cuenta leucocitaria x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,20 ±1,43	6,97 ±1,72	1.0*	8,12 ±2,16	7,76 ±1,85	0.96*	0.63*	0.85*
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	268(155-350)	269.5(206-427)	0.36 <sup>a</sup>	266(173-410)	336(218-578)	<b>0.03<sup>a</sup></b>	0.98 <sup>a</sup>	<b>0.03<sup>a</sup></b>

Se muestran medias ± desviación estándar, mediana y percentil 5 y 95. P vs M = padres vs madres, H vs H= hijos vs hijas, P vs Hijos= padres vs hijos, M vs Hijas= madres vs hijas. IMC (índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup>) TAS (Tensión arterial sistólica) TAD (Tensión arterial diastólica), hsCRP (Proteína C reactiva de alta sensibilidad). \* t de student y <sup>a</sup> Mann Whitney.

En el análisis de correlación de los marcadores de inflamación con otras variables (Cuadro 4), se encontró una asociación positiva entre la hsCRP y las mediciones antropométricas como IMC, MG, %GC ( $p < 0.001$ ) y cintura ( $p < 0.05$ ). Mientras que los leucocitos se correlacionaron de manera positiva con IMC, MG, TAD, cintura y hsCRP ( $p < 0.05$ ). La albúmina se asoció con los niveles de glucosa y temperatura ( $p = 0.05$ ), y las plaquetas únicamente con la hsCRP ( $p < 0.05$ ).

Característica	hsCRP <sup>ln</sup>		Leucocitos		Albúmina		Plaquetas	
	r	Valor p	r	Valor p	r	Valor p	r	Valor p
Edad	-0.002	0.98	-0.28	0.005	0.06	0.51	-0.24	0.01
IMC	0.42	<b>&lt;0.001</b>	0.24	<b>0.02</b>	-0.05	0.63	-0.03	0.76
MG	0.40	<b>&lt;0.001</b>	0.27	<b>0.007</b>	-0.002	0.98	0.01	0.87
%GC	0.36	<b>&lt;0.001</b>	0.18	0.08	-0.03	0.72	0.10	0.31
TAS	0.13	0.21	0.11	0.28	0.14	0.18	-0.15	0.14
TAD	0.04	0.69	0.31	<b>0.002</b>	0.17	0.10	-0.06	0.52
Cintura	0.23	<b>0.02</b>	0.23	<b>0.02</b>	0.11	0.29	-0.21	0.04
Glucosa	0.10	0.30	0.19	0.06	0.20	<b>0.05</b>	-0.11	0.27
Colesterol	0.004	0.96	0.04	0.67	0.13	0.22	-0.07	0.48
Triglicéridos	0.04	0.68	0.21	<b>0.04</b>	0.02	0.80	-0.02	0.77
hsCRP <sup>ln</sup>	-	-	0.23	<b>0.02</b>	-0.18	0.07	0.21	<b>0.04</b>
Temperatura	0.13	0.21	0.13	0.21	0.20	<b>0.05</b>	0.08	0.42

<sup>ln</sup>hsCRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad con transformación logarítmica) r = Coeficiente de correlación de Pearson.

Al determinar la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas en las familias estudiadas, para los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en el gen de *IL-6*, se encontró con mayor frecuencia el genotipo G/G tanto en padres, madres, hijos e hijas, seguido del heterocigoto G/C y homocigoto C/C. El alelo G del polimorfismo -174 tuvo una frecuencia del 86.7% vs 13.3% del alelo C, mientras que para el polimorfismo -572 la frecuencia del alelo G fue de 76.1% vs 23.9% del alelo C (Cuadro 5). Las frecuencias genotípicas para ambos polimorfismos se encontraron en equilibrio génico de Hardy Weinberg en los progenitores ( $X^2 = 1.09$ ,  $p = 0.30$  para el polimorfismo -174 G/C y  $X^2 = 0.45$ ,  $p = 0.50$  para el polimorfismo -572 G/C).

<b>Cuadro 5. Distribución de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en el gen de IL-6 en las familias estudiadas.</b>					
<b>Genotipos</b>	<b>Total n=90</b>	<b>Padres n=30</b>	<b>Madres n=30</b>	<b>Hijos n=14</b>	<b>Hijas n=16</b>
<b>-174 G/C</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
G/G	69 (76.7)	25 (83.3)	21 (70.0)	11 (78.6)	12 (75.0)
G/C	18 (20.0)	4 (13.3)	8 (26.7)	3 (21.4)	3 (18.7)
C/C	3 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
<b>Alelos</b>	<b>Frecuencias alélicas %</b>				
G	86.7	90.0	83.3	89.3	84.4
C	13.3	10.0	16.7	10.7	15.6
<b>-572 G/C</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
G/G	55 (61.1)	15 (50.0)	19 (63.3)	8 (57.1)	13 (81.2)
G/C	27 (30.0)	12 (40.0)	9 (30.0)	3 (21.4)	3 (18.7)
C/C	8 (8.9)	3 (10.0)	2 (6.7)	3 (21.4)	0 (0.0)
<b>Alelos</b>	<b>Frecuencias alélicas %</b>				
G	76.1	70.0	78.3	67.9	90.6
C	23.9	30.0	21.7	32.1	9.4

% Por conteo directo.

Cuando se analizaron las variables somatométricas, clínicas, bioquímicas y de inflamación para cada genotipo del polimorfismo -174 G/C, se agruparon los genotipos G/C y C/C debido al bajo número de homocigotos C/C (Cuadro 6). Encontrándose diferencias significativas en los niveles de hsCRP, en donde los portadores de los genotipos G/C+C/C presentaron un aumento en los niveles séricos de la proteína (6.39 vs 3.13 mg/l,  $p=0.04$ ). En el análisis considerando su parentesco se encontró que las madres portadoras de los genotipos G/C+C/C en comparación con las portadoras del genotipo G/G presentaron niveles significativamente más elevados de glucosa (144 vs 92 mg/dl,  $p=0.01$ ) y los hijos portadores de estos mismos genotipos presentaron un aumento significativo en el peso corporal (110.6 vs 94.6 kg,  $p=0.03$ ), a pesar de que en estos grupos la diferencia fue significativa, en los grupos restantes los portadores de los genotipos G/C+C/C mantuvieron la tendencia al aumento en las medidas de peso, glucosa y marcadores de inflamación.

<b>Cuadro 6. Mediciones somatométricas, clínicas, bioquímicas y de inflamación por genotipos del polimorfismo -174 G/C del gen de <i>IL-6</i>, en familias guerrerenses.</b>			
<b>GENOTIPOS -174G/C DEL GEN DE <i>IL-6</i></b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>G/G n=69</b>	<b>G/C+C/C n=21</b>	<b>Valor p<sup>*/ a</sup></b>
Peso (kg)	79.3±14.2	82.1±15.7	0.44*
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	31.1±4.2	31.7±3.8	0.53*
MG (kg)	29.2±9.3	30.5±7.7	0.59*
%GC (%)	36.3±7.0	37.1±6.4	0.64*
Cintura (cm)	100(83-115)	100(89-116)	0.46 <sup>a</sup>
Temperatura (°C)	35.4(33.8-36.6)	35.7(34.8-36.6)	0.20 <sup>a</sup>
TAS mmHg	123.6±18.1	124.8±22.3	0.79*
TAD mmHg	76.3±11.3	78.4±13.8	0.48*
Glucosa (mg/dl)	92(70-199)	103(78-303)	0.08 <sup>a</sup>
Colesterol total(mg/dl)	211.2±44.9	205.5±39.2	0.60*
Triglicéridos (mg/dl)	175(84-444)	177(79-382)	0.66 <sup>a</sup>
Albúmina (mg/dl)	4.4(2.3-5.5)	4.8(3.4-5.4)	0.28 <sup>a</sup>
hsCRP (mg/L)	3.13(0.57-16)	6.39(1.18-16.4)	<b>0.04<sup>a</sup></b>
Cuenta leucocitaria x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,30±1,68	7,58±1,98	0.52*
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	272(173-427)	267(222-418)	0.81 <sup>a</sup>

Se muestran medias ± desviación estándar y mediana y percentil 5 y 95. IMC (índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup>), MG (masa grasa en kg), %GC (% grasa corporal), TAS (Tensión arterial sistólica), TAD (Tensión arterial diastólica), hsCRP (Proteína C reactiva de alta sensibilidad). \* t de Student, <sup>a</sup> Mann Whitney.

En el análisis de las variables somatométricas, clínicas, bioquímicas y de inflamación para cada genotipo del polimorfismo -572 G/C (Cuadro 7), se encontró que los portadores del genotipo G/G presentaron un aumento significativo en el IMC y %GC, así como un incremento en la cuenta leucocitaria y de plaquetas. En el análisis por parentesco se observó un aumento significativo en los niveles de triglicéridos en los padres portadores del genotipo GG en comparación con los portadores del genotipo C/C (256 vs 175 mg/dl, p=0.05), en las madres un aumento significativo del IMC (31.0 vs 23.3 kg/m<sup>2</sup>, p=0.04) y %GC (39.3 vs 30.1 %, p=0.02), mientras que en las hijas un incremento en la temperatura corporal (36.0 vs 35.2 °C, p=0.01) y en el recuento de plaquetas (359 vs 241 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, p=0.01).

<b>Cuadro 7. Mediciones somatométricas, clínicas, bioquímicas y de inflamación por genotipos del polimorfismo -572 G/C del gen de <i>IL-6</i>, en familias guerrerenses.</b>				
<b>GENOTIPOS -572G/C DEL GEN DE <i>IL-6</i></b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>G/G n=55</b>	<b>G/C n=27</b>	<b>C/C n=8</b>	<b>Valor p<sup>*/a</sup></b>
Peso kg	80.7±15.0	78.9±11.9	77.8±20.3	0.79*
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	31.9±3.8	31.1±4.4	27.6±4.3	<b>0.02*</b>
MG (kg)	30.5±8.6	29.0±9.4	24.1±9.5	0.16*
%GC (%)	37.5±6.2	36.3±7.6	30.4±5.0	<b>0.02*</b>
C Cintura (cm)	100(88-116)	100(87-116)	95(81-111)	0.33 <sup>a</sup>
Temperatura (°C)	35.6(33.9-36.6)	35.3(33.7-36.6)	35.8(33.2-36.2)	0.31 <sup>a</sup>
TAS mmHg	121.7±19.8	124.9±16.4	135.1±20.0	0.16*
TAD mmHg	76.6±12.9	75.9±9.6	80.6±11.7	0.61*
Glucosa (mg/dl)	96(71-287)	91(71-173)	96.5(69-257)	0.69 <sup>a</sup>
Colesterol total(mg/dl)	207.7±44.9	207.8±43.1	231.1±31.9	0.35*
Triglicéridos (mg/dl)	170(80-557)	178(87-440)	186(113-487)	0.73 <sup>a</sup>
Albúmina (mg/dl)	4.5(1.9-5.4)	4.5(2.3-5.6)	4.0(3.6-5.5)	0.99 <sup>a</sup>
hsCRP (mg/L)	3.94(0.66-16.4)	3.02(0.42-17.1)	2.44(1.0-8.1)	0.28 <sup>a</sup>
Cuenta leucocitaria x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	7,79±1,84	6,64±1,39	6,87±1,40	<b>0.01*</b>
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	290(206-454)	264(155-345)	260(207-316)	<b>0.02<sup>a</sup></b>

Se muestran medias ± desviación estándar y mediana y percentil 5 y 95. IMC (índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup>) TAS (Tensión arterial sistólica) TAD (Tensión arterial diastólica), hsCRP (Proteína C reactiva de alta sensibilidad). \* ANOVA de un factor, <sup>a</sup> Kruskal Wallis.

En los portadores de los genotipos -174 G/C+C/C se encontró un aumento significativo de los niveles de glucosa ( $\beta=36.1$  mg/dl) y de hsCRP ( $\beta=2.5$  mg/l), (Cuadro 8).

Para el polimorfismo -572, los portadores del genotipo G/G presentaron un incremento significativo en la cuenta leucocitaria ( $\beta=9.57$  x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) y de plaquetas ( $\beta=42.3$  x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>) (Cuadro 9).

<b>Cuadro 8. Efecto del alelo C del polimorfismo -174 G/C, en mediciones somatométricas y parámetros bioquímicos y de inflamación.</b>				
Característica	Modelos sin ajustar		Modelos múltiples <sup>1</sup>	
	$\beta$ (IC95%)*	Valor p	$\beta$ (IC95%)*	Valor p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.56(-1.4-2.5)	0.57	0.15(-0.75-1.06)	0.73
TAS mmHg	1.98(-7.2-11.2)	0.67	1.81(-6.3-9.9)	0.66
TAD mmHg	3.06(-2.6-8.7)	0.29	2.3(-3.2-7.9)	0.40
Glucosa (mg/dl)	34.1(7.4-60.9)	<b>0.01</b>	36.06(9.6-62.5)	<b>0.007</b>
Colesterol (mg/dl)	-5.62(-26.7-15.5)	0.60	-4.05(-24.7-16.6)	0.70
Triglicéridos (mg/dl)	4.03(-51.7-59.8)	0.88	7.62(-46.0-61.3)	0.78
Albúmina (mg/dl)	0.26(-0.17-0.70)	0.24	0.20(-0.23-0.63)	0.35
hsCRP (mg/L)	2.31(0.1-4.6)	<b>0.05</b>	2.5(0.4-4.5)	<b>0.02</b>
Leucocitos x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	1,4(-6,68-9,57)	0.72	1,47(-6,7-9,66.)	0.72
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	4.89(-31.8-41.6)	0.79	0.18(-34.0-34.4)	0.99

IMC (índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup>), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), hsCRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad). <sup>1</sup>ajustado por edad sexo, masa grasa, fumar, ejercicio, antecedentes familiares de diabetes, obesidad y ECV. \* $\beta$ = Coeficiente de regresión (GEE); IC<sub>95%</sub>; intervalo de confianza del 95%. Categoría de referencia genotipo G/G.

<b>Cuadro 9. Efecto del alelo G del polimorfismo -572 G/C, en mediciones somatométricas y parámetros bioquímicos y de inflamación.</b>				
Característica	Modelos sin ajustar		Modelos múltiples <sup>1</sup>	
	$\beta$ (IC95%)*	Valor p	$\beta$ (IC95%)*	Valor p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.50(-0.17-3.19)	0.08	0.59(-0.19-1.38)	0.13
TAS mmHg	-5.16(-13.0-2.7)	0.20	-2.29(-9.50-4.9)	0.53
TAD mmHg	-0.24(-5.1-4.6)	0.92	0.41(-4.5-5.3)	0.86
Glucosa (mg/dl)	13.6(-10.0-37.3)	0.26	21.9(-1.66-45.5)	0.06
Colesterol (mg/dl)	-2.91(-22.4-16.6)	0.77	1.39(-16.7-19.5)	0.88
Triglicéridos (mg/dl)	-19.1(-70.3-31.9)	0.46	14.2(-32.2-60.6)	0.54
Albúmina (mg/dl)	-0.10(-0.5-0.28)	0.59	-0.20(-0.6-0.17)	0.28
hsCRP (mg/L)	0.85(-1.20-2.91)	0.41	0.41(-1.46-2.3)	0.66
Leucocitos x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	1,07(4,32-17,2)	<b>0.001</b>	9,57(2,87-16,2)	<b>0.005</b>
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	49.8(20.1-79.4)	<b>0.001</b>	42.3(14.3-70.3)	<b>0.003</b>

IMC (índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup>), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), hsCRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad). <sup>1</sup>ajustado por edad sexo, masa grasa, fumar, ejercicio, antecedentes familiares de diabetes, obesidad y ECV. \* $\beta$ = Coeficiente de regresión (GEE); IC<sub>95%</sub>; intervalo de confianza del 95%. Categoría de referencia genotipo C/C.

En el Cuadro 10 se muestra la asociación de los factores de riesgo cardiovascular con los genotipos obtenidos para el polimorfismo -174, se encontró asociación significativa de los genotipos G/C+C/C con diabetes tipo 2 (OR= 1.23, IC95% 1.01 a 1.5, p=0.03).

<b>Cuadro 10. Asociación de factores de riesgo cardiovascular con los genotipos del polimorfismo -174G/C en el gen de IL-6.</b>						
<b>Factores</b>	<b>Polimorfismo -174 G/C</b>		<b>Modelos sin ajustar</b>		<b>Modelos Múltiples<sup>1</sup></b>	
	<b>*G/G n (%)</b>	<b>G/C+C/C n (%)</b>	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>Valor p</b>
Obesidad						
No	24(34.8)	6(28.6)	1.06(0.84-1.33)	0.60	0.99(0.85-1.15)	0.94
Si	45(65.2)	15(71.4)				
Ob abdominal						
No	22(31.9)	4(19.0)	1.13(0.91-1.41)	0.25	1.13(0.96-1.33)	0.14
Si	47(68.1)	17(81.0)				
Hipertensión						
No	40(58.0)	11(52.4)	1.06(0.83-1.35)	0.63	0.99(0.80-1.22)	0.95
Si	29(42.0)	10(47.6)				
Diabetes						
No	54(78.3)	12(57.1)	1.23(0.99-1.52)	<b>0.05</b>	1.23(1.01-1.5)	<b>0.03</b>
Si	15(21.7)	9(42.9)				
Hipercolesterolemia						
No	31(44.9)	8(38.1)	1.07(0.84-1.36)	0.56	1.07(0.85-1.36)	0.53
Si	38(55.1)	13(61.9)				
Hipertrigliceridemia						
No	25(36.2)	5(23.8)	1.13(0.90-1.42)	0.26	1.11(0.89-1.39)	0.32
Si	44(63.8)	16(76.2)				
CRP >3mg/L						
No	32(46.4)	6(28.6)	1.20(0.94-1.52)	0.12	1.20(0.96-1.50)	0.10
Si	37(53.6)	15(71.4)				

<sup>1</sup>ajustado por edad sexo, masa grasa, fumar, ejercicio, antecedentes familiares de diabetes, obesidad y ECV.

\*Categoría de referencia

Para el polimorfismo -572, el genotipo G/G se asoció con diabetes tipo 2 (OR= 1.24, IC95% 1.04 a 1.47, p=0.01) y con cuenta leucocitaria (OR= 1.24, IC95% 1.02 a 1.51, p=0.02) (Cuadro 11).

**Cuadro 11. Asociación de factores de riesgo cardiovascular con los genotipos del polimorfismo -572 G/C en el gen de IL-6.**

Factores	Polimorfismo -572G/C			Modelos sin ajustar		Modelos Múltiples <sup>1</sup>	
	G/G n (%)	G/C n (%)	*C/C n (%)	OR (IC <sub>95%</sub> )	Valor p	OR (IC <sub>95%</sub> )	Valor p
Obesidad							
No	15(27.3)	10(37.0)	5(62.5)	1.16(0.95-1.41)	0.13	1.03(0.90-1.18)	0.62
Si	40(72.7)	17(63.0)	3(37.5)				
Ob abdominal							
No	11(20.0)	9(33.3)	6(75.0)	1.25(1.04-1.51)	<b>0.01</b>	1.11(0.69-1.27)	0.13
Si	44(80.0)	18(66.7)	2(25.0)				
Hipertensión							
No	32(58.2)	16(59.3)	3(37.5)	0.96(0.77-1.18)	0.70	1.02(0.84-1.24)	0.80
Si	23(41.8)	11(40.7)	5(62.5)				
Diabetes							
No	38(69.1)	22(81.5)	6(75.0)	1.10(0.92-1.33)	0.27	1.24(1.04-1.47)	<b>0.01</b>
Si	17(30.9)	5(18.5)	2(25.5)				
Hipercolesterolemia							
No	27(49.1)	10(37.0)	2(25.0)	0.86(0.70-1.05)	0.15	0.92(0.75-1.12)	0.42
Si	28(50.9)	17(63.0)	6(75.0)				
Hipertrigliceridemia							
No	18(32.7)	10(37.0)	2(25.0)	1.02(0.83-1.24)	0.84	1.08(0.89-1.31)	0.39
Si	37(67.3)	17(62.9)	6(75.0)				
CRP >3mg/L							
No	20(36.4)	13(48.1)	5(62.5)	1.15(0.94-1.42)	0.16	1.10(0.90-1.35)	0.30
Si	35(63.6)	14(51.9)	3(37.5)				
Leucocitos 3º tercil							
No	33(60.0)	22(81.5)	6(75.0)	1.22(1.01-1.47)	<b>0.04</b>	1.24(1.02-1.51)	<b>0.02</b>
Si	22(40.0)	5(18.5)	2(25.0)				
Plaquetas 3º tercil							
No	32(58.2)	21(77.8)	7(87.5)	1.23(1.01-1.50)	<b>0.03</b>	1.18(0.97-1.43)	0.08
Si	23(41.8)	6(22.2)	1(12.5)				

<sup>1</sup>ajustado por edad sexo, masa grasa, fumar, ejercicio, antecedentes familiares de diabetes, obesidad y ECV.

\*Categoría de referencia



## DISCUSIÓN

En las dos generaciones de las familias guerrerenses que participaron en el estudio, se encontró una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, que se atribuye a que dentro del núcleo familiar se comparte el estilo de vida, que se adquiere de padres a hijos, así como el componente genético que influye en su heredabilidad.

En las encuestas nacionales sobre enfermedades crónicas que se han realizado a nivel nacional, se ha observado un incremento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Para el Estado de Guerrero se ha observado esta misma tendencia. En el estudio realizado en el 2007 por nuestro grupo de trabajo se encontró una prevalencia de sobrepeso de 45.3%, de 27.3% para obesidad y del 50% para obesidad abdominal considerando los criterios propuestos por la OMS, mientras que la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 por Entidad Federativa (ENSANUTEF)<sup>51</sup> reportó una prevalencia de sobrepeso de 35.9% y para obesidad del 25.6%, lo cual indica que 6 de cada 10 guerrerenses mayores de 20 años presentan exceso de peso, además reportó una prevalencia del 72.9% para obesidad abdominal, resultado muy diferente al encontrado por nuestro grupo de trabajo, debido a que la ENSANUTEF utilizó los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para definición de obesidad abdominal. Sin embargo, el comportamiento en las prevalencias reportadas es el mismo, ya que la ENSANUTEF así como nuestro grupo de trabajo observaron una mayor prevalencia de sobrepeso en los hombres y mayor prevalencia de obesidad abdominal en las mujeres. A pesar de que la ENSANUTEF no reporta las prevalencias para HTA, menciona que en comparación con datos de la ENSA 2000<sup>1</sup>, hubo una disminución en el diagnóstico médico de HTA de 12.1% a 9.4%, lo que coincide con la menor prevalencia de HTA encontrada por nuestro grupo de trabajo en comparación con la ENSA 2000 (23.5% vs 24.7%).

En las familias estudiadas se observó una mayor prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión en el grupo de los padres e hijos en comparación con la encontrada en las madres e hijas, siendo importante

resaltar que todas las hijas presentaron obesidad abdominal. En el estudio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular se observó que la obesidad abdominal es más recurrente en las mujeres en una relación 2:1 con respecto a los hombres.

La estimación de la heredabilidad se realizó únicamente entre padres e hijos, ya que se considera que el microambiente intrauterino puede ser un factor materno relacionado con el peso al nacer y con el desarrollo de otras enfermedades crónicas asociadas con el sobrepeso u obesidad<sup>52, 53</sup>. Hay evidencia de que la cantidad y tipo de alimentación en la madre así, como un desbalance en su metabolismo, determina el bajo (<2.5 kg) o alto peso (>4.0 kg) del hijo al nacer, así como la susceptibilidad de este para desarrollar obesidad y diabetes en la vida adulta<sup>54</sup>. En la encuesta aplicada en este estudio, se interrogó sobre el peso al nacer del caso índice, sin embargo, la mayoría desconocía este dato, por lo que no se pudo relacionar el peso del hijo al nacer con el desarrollo posterior de la obesidad y sus comorbilidades.

En la determinación de la heredabilidad de los factores de riesgo cardiovascular, se logró estimar una alta heredabilidad de los fenotipos: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia obteniéndose valores de 61% y 82%, respectivamente. En comparación con lo reportado por Braxton D et al.<sup>15</sup>, en familias extendidas México-Americanas en donde se encontró una heredabilidad para niveles de colesterol del 39% y para niveles de triglicéridos del 40%. Familias Indio Americanas extendidas mostraron también una heredabilidad de 39% para colesterol total y de 40% para triglicéridos, considerando una estimación general del 34% para perfil lipídico<sup>16</sup>. En otro estudio en familias extensas se observó una heredabilidad del 63% para colesterol y de 37% para triglicéridos<sup>55</sup>, mientras que en familias caucásicas sedentarias que incluye únicamente progenitores y descendencia de primer grado se reportó una heredabilidad del 62% para colesterol y 55% para triglicéridos<sup>56</sup>, este estudio presenta características similares a las de nuestra población estudiada y con el cual coincide el porcentaje de heredabilidad para el colesterol total.

La diferencia de los resultados de heredabilidad entre nuestro estudio con los reportados para otras poblaciones, se puede atribuir a que analizamos tríos o familias nucleares, y en los otros estudios se analizaron familias extendidas, por lo que el porcentaje de la heredabilidad disminuye a través de las generaciones y entre padres e hijos la asociación es más fuerte. Los datos observados nos indican que en el desarrollo de dislipidemia, la cual puede ser de origen multifactorial, los padres influyen genéticamente de manera importante en la transmisión de este fenotipo, confiriéndole un mayor riesgo a su descendencia, siendo importante resaltar que los casos índice estudiados son jóvenes, con un promedio de edad de 25 años, por lo que presentan una menor frecuencia de diabetes e hipertensión, enfermedades que se presentan a mayor edad, lo que sugiere que pueden presentarlas a una edad más tardía.

Al analizar las medidas de composición corporal entre los integrantes de las familias, se observó que las madres y las hijas presentaron un mayor porcentaje de grasa corporal que indica mayor adiposidad, esto se refleja en una mayor concentración de triglicéridos en las madres, que también se incrementa en los hijos debido a la obesidad que presentan. En otros estudios ya se ha reportado que la obesidad se asocia con hipertrigliceridemia, en el Informe de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica (NHANES), realizada en hombres y mujeres mayores de 20 años de edad<sup>57</sup>, se demostró que a mayor obesidad se aumenta el riesgo de presentar dislipidemias hasta en un 75%. En nuestro estudio se encontró un aumento en la cuenta de plaquetas en las mujeres, lo que sugiere que el incremento en la adiposidad produce un aumento en la concentración de IL-6, la cual favorece la maduración de los megacariocitos y consecuentemente el incremento en el número de plaquetas. El papel de IL-6 en las etapas de maduración en la megacariocitopoyesis y producción plaquetaria ha sido demostrado en modelos animales<sup>58</sup> y en cultivos de megacariocitos *in vitro*<sup>59</sup>, sugiriendo que los niveles de esta citocina pueden ser un factor trombopoyético importante.

Se consideró necesario analizar la distribución genotípica y alélica para ambos polimorfismos en el grupo de padres y madres, ya que no están relacionados genéticamente, lo que demostró que ambos polimorfismos se encuentran en

equilibrio génico. El genotipo que se encontró con mayor frecuencia fue el G/G para ambos polimorfismos -174 G/C y -572 G/C. En un estudio realizado en una población del occidente de México<sup>60</sup>, se encontró que el 88.5% eran portadores del alelo -174G, lo que coincide con la frecuencia observada en este estudio (86.7%) para el mismo alelo. Por el contrario otras poblaciones de origen caucásico presentan una mayor frecuencia del alelo C<sup>61, 62</sup>.

Las frecuencias genotípicas y alélicas para el polimorfismo -572 G/C encontradas en este estudio son las primeras reportadas en nuestro país, donde el alelo G presenta una frecuencia del 76% y el alelo C del 24%, siendo frecuencias diferentes a las obtenidas en población inglesa, donde encontraron una frecuencia del 7% para el alelo C<sup>43</sup> y en alemanes de 8%<sup>63</sup>. Las diferencias encontradas entre la población guerrerense con otras poblaciones caucásicas para ambos polimorfismos, se explican por la diferencia racial entre estas poblaciones que tienen un origen étnico diferente, la población mexicana se considera una población mestiza que fue originada a partir de la mezcla de los grupos autóctonos de nuestro país con población española y africana que llegó durante la conquista a nuestro territorio, por lo cual presentamos una mayor diversidad genética<sup>64</sup>.

Al analizar la relación de los polimorfismos estudiados con la composición corporal, perfil bioquímico y de inflamación, se encontró que los portadores de los genotipos G/C+C/C del polimorfismo -174 presentaron un aumento en los niveles de glucosa y de hsCRP, demostrándose este efecto por los modelos de regresión, lo que también ha sido reportado en otros estudios. Estas personas también presentaron una tendencia al aumento en la adiposidad y en la cuenta leucocitaria, lo que sugiere un estado de inflamación subclínica de grado bajo. En varios estudios de casos y controles se ha encontrado de manera constante, una relación entre el incremento en los niveles de hsCRP en las personas con diabetes y con la cuenta de leucocitos, Duncan et al.<sup>29</sup>, encontraron una relación positiva entre los niveles de CRP e IMC, glucosa, circunferencia de cintura, triglicéridos y presión arterial sistólica, esta misma relación se observó entre la cuenta leucocitaria y la circunferencia de cintura y los triglicéridos, además de que observaron que los individuos con 4 o 6 marcadores de inflamación por arriba de

la media presentaron de 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar DM2, respaldando la hipótesis de que un estado de inflamación sistémica de bajo grado predice el desarrollo de DM2. Otros estudios han reportado que la cuenta leucocitaria se asocia con componentes del síndrome metabólico, como obesidad, HTA, DM2 y dislipidemia con un OR =2.45 (IC<sub>95%</sub> 2.13-2.81)<sup>65</sup>, aunque también se ha sugerido como predictor de riesgo cardiovascular<sup>66</sup> y riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular OR=2.3 (IC<sub>95%</sub> 1.38-3.72)<sup>67</sup>, lo que indica que la cuenta leucocitaria puede ser un buen marcador de inflamación sistémica que predice de manera temprana estas enfermedades.

Los niveles de IL-6 y CRP se han asociado con el índice de resistencia a la insulina<sup>68</sup>, así como con DM2<sup>69</sup>. Spranger et al.<sup>30</sup>, en un estudio de casos y controles, encontró un aumento significativo en los niveles de CRP de los pacientes diabéticos en comparación con el grupo control (4.14 vs 2.45 mg/ml, p<0.001) y una asociación de los niveles de CRP con DM2 OR=1.9 (IC<sub>95%</sub> 1.2-3.2), además de que los niveles de IL-6 también se asociaron con DM2 OR =2.57 (IC<sub>95%</sub> 1.2-5.5). Resultados similares fueron encontrados en población Mexicana por Flores et al.<sup>70</sup>, en donde pacientes obesos y diabéticos con obesidad presentaron niveles de CRP significativamente más elevados (p <0.001) en comparación de personas sanas, apoyando la hipótesis de que la inflamación subclínica tiene un papel en la patogénesis de la DM2.

En este estudio, se encontró asociación significativa del alelo C del polimorfismo -174 con DM2, otros investigadores han reportado asociación entre el polimorfismo -174 G/C con los niveles de CRP, en donde el alelo C se ha asociado con niveles altos de la proteína<sup>63</sup> y con un riesgo 1.5 veces mayor para sufrir evento cardiovascular<sup>37</sup>, esta asociación ha sido más consistente que la reportada para resistencia a insulina y DM2. Kubaszek et al.<sup>34</sup>, reportaron que el genotipo -174 C/C está asociado con una disminución en el gasto de energía y con una baja tasa de captación de la glucosa, indicando resistencia a insulina (p=0.03), por el contrario otros autores han reportado asociación del alelo G con resistencia a insulina (p=0.04)<sup>40</sup> y con DM2 (p=0.04)<sup>69, 71</sup>, (OR=1.17, IC<sub>95%</sub> de 0.92-1.48)<sup>72</sup>. Las asociaciones contradictorias del polimorfismo -174 G/C con las diferentes enfermedades, se pueden atribuir a la variabilidad de las frecuencias genotípicas

que existen en cada población, debido a su origen racial o a la estratificación poblacional, así como al tamaño de la muestra y a los criterios para la integración de los grupos.

Se ha descrito que los estudios de base familiar, diseño tríos caso-padres son el mejor modelo en la asociación de genotipos y enfermedades debido a que este modelo no se ve afectado por la estratificación étnica en la población que es un proceso fundamental en la evolución dinámica de las poblaciones<sup>18</sup>, por lo que la asociación reportada en este estudio es efectivamente de origen causal.

El genotipo G/G del polimorfismo -572 G/C se encontró asociado con DM2, siendo este el primer reporte de asociación significativa de este genotipo con DM2. Esta asociación se respalda por otros estudios en donde se observó asociación del genotipo G/G con niveles elevados de IL-6, a la cual se le ha atribuido la inhibición del receptor de insulina (IR) y del sustrato del receptor de insulina (IRS) mecanismo que podría favorecer el desarrollo de DM2<sup>28, 73</sup>. Asimismo, la asociación observada entre el genotipo G/G y el tercil superior en la cuenta leucocitaria fue de 1.24 ( $p=0.02$ ), lo que indica que el genotipo -572 G/G es de susceptibilidad para diabetes e inflamación, ya que también se observó una tendencia al aumento en los niveles de hsCRP. Ferrari S, et al<sup>41</sup>, en mujeres postmenopáusicas portadoras del genotipo G/G encontraron niveles significativamente más elevados de CRP en comparación con las portadoras del genotipo C/C ( $p=0.01$ ). En otros estudios el genotipo G/G del polimorfismo -572 también se ha relacionado con el aumento en niveles de CRP<sup>37, 63</sup>, y con el incremento en los niveles séricos de IL-6 ( $p=0.02$ )<sup>33</sup>. Huth et al.<sup>71</sup>, realizaron un metanálisis en donde se incluyeron datos de 8 poblaciones caucásicas, en el que no se encontró asociación significativa del alelo C del polimorfismo -572 G/C con DM2 OR=1.05 (IC95% 0.86-1.27).

Aunque no ha sido consistente en la literatura la relación entre los niveles de IL-6 y las variantes genéticas localizadas en las posiciones -174 y -572 del promotor del gen de *IL-6*, de acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se sugiere que los portadores del alelo C en la posición -174, presentan un aumento en los niveles séricos de la proteína, lo que indica a nivel hepático una mayor síntesis de

CRP y otros marcadores de inflamación sistémica, que en este estudio se ha demostrado que pueden correlacionar positiva o negativamente con la hsCRP. En el caso del polimorfismo -572 G/C, se observa que el alelo G se relaciona con el estado inflamatorio por lo que portadores de este alelo pueden presentar el aumento en los niveles circulantes de IL-6.

De acuerdo con los resultados obtenidos se concluye que la presencia de la obesidad en los integrantes de una familia, se relaciona con el desarrollo de varias de sus comorbilidades, siendo las más frecuentes las dislipidemias y que además del efecto de la obesidad existe una importante contribución genética para el desarrollo de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. También se obtuvo evidencia de que los genotipos -174 G/C+C/C y -572 G/G se relacionan fuertemente con la diabetes tipo 2 y con el estado inflamatorio determinado por el aumento en los niveles de hsCRP y cuenta de leucocitos, lo que les confiere mayor riesgo cardiovascular a los portadores de estos genotipos. Por lo que los polimorfismos -174 G/C y -572 G/C en el gen de *IL-6* pueden ser marcadores genéticos de susceptibilidad de DM2 y de inflamación subclínica crónica en familias guerrerenses.

## REFERENCIAS

- [1] Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shomah T, Aguilar C, Cravioto P. Encuesta Nacional de Salud 2000, Tomo 2; La Salud de los Adultos, Cuernavaca Mor. Mex. INSP 2003:36-125.
- [2] Martorel R. Diabetes and Mexicans: Why the two Linked. Preventing chronic disease. Public Health Research, Practice, and Policy 2005;2:1-6.
- [3] INEGI. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2003. Salud Pública Méx. 2005;47(2).
- [4] Jenny N, Tracy R, Ogg M, Kuller L, Arnold A, Sharrett S. In the elderly, Interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:2066-71.
- [5] Tzoulaki L, Murray DG, Lee JA, Rumley A, Lowe DG, Fowkes GR. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Soluble Adhesion Molecules as Predictors of Progressive Peripheral Atherosclerosis in the General Population: Edinburgh Artery Study. Circulation R. 2005;112:976-83.
- [6] Sheldon J, Riches P. Citocinas inflamatorias. Risk Factors Cardiovascular. 1999;8:165-76.
- [7] Yang Rong-Ze, Lee Mi-Jeong, Hu H, Pollin TI, Ryan AS, Nicklas BJ, et al. Acute-Phase Serum Amyloid A: An Inflammatory Adipokine and Potential Link between Obesity and Its Metabolic Complications. PLoS Med. 2006;3 (6):884-94.
- [8] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111:1805-12.
- [9] Notta S, Santopinto J, Piñero G, Bozovich G, Barberio P, Fernández D. Inflamación y enfermedad carotídea: compromiso sistémico en los síndromes isquémicos agudos y su relación entre progresión de enfermedad y marcadores de inflamación. Rev Argent Cardiol 2003; 71(3):164-70.
- [10] Trayhurn P, Wood S. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr. 2004;92: 347-55.
- [11] Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni A, Bogardus C, Pratley E. Circulating Interleukin-6 in Relation to Adiposity, Insulin Action, and Insulin Secretion. Obes Res. 2001;9(7):414-7.
- [12] Rahilly S, Farooqi S. Genetics of Obesity. Phil Trans R Soc B. 2006;361:1095-105.
- [13] Lee JH, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: Implications for mapping human obesity genes. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997;21:935-40.
- [14] Coady S, Jaquish CE, Fabsitz R, Larson M, Cupples A, Myers R. Genetic Variability of Adult Body Mass Index : A Longitudinal Assessment in Framingham Families. Obes Res. 2001;10(7):675-81.
- [15] Braxton D, Mitchell P, Candace M, Kammerer P, Blanguero J, Michael C, et al. Genetic and Environmental contributions to Cardiovascular Risk Factors in Mexican Americans. Circ Res. 1996;94(9):2159-70.
- [16] North K, Howard B, Thomas K, Best LG, Fabsitz R, Roman MJ, et al. Genetic and Environmental Contributions to Cardiovascular Disease Risk in Americans Indians. Am J Epidemiol. 2003;157(4):303-14.
- [17] Santos JL, Martínez JA, Perez F, Albaba C. Epidemiología Genética de la obesidad: estudios familiares. Rev med Chil. 2005;133(3):349-61.
- [18] Santos JL, Perez F, Carrasco E, Albala C. Uso de tríos caso-padres en estudios epidemiológicos de asociación entre polimorfismos genéticos y enfermedades complejas. Rev Med Chil. 2002;130:1307-15.
- [19] Seen J. Suppressor of cytokine signaling-3(SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. J Biol Chem. 2003;278:13740-6.



- [20] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation:the link between insulin resistance,obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25(1):4-7.
- [21] Gerrit H, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3005-10.
- [22] Nonogaki K, Fuller G, Fuentes N, Moser A, Grunfeld C, Feingold R. Interleukin-6 Stimulates Hepatic Triglyceride Secetion in rats. *Endocrinology.* 1995;136(5):2143-9.
- [23] Bastarrachea R A, Shelley A, Anthony G, Comuzzie G. Genómica de la regulación del peso corporal:Mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Med Clin(Barc).* 2004;123(3):104-17.
- [24] Kenneth C, Mc-Cullough, Summerfield A. Basic Concepts of Immune Response and Defense Development. *ILAR J.* 2005;46:1-17.
- [25] Terry C F, Loukacis V, Green R. Cooperative Influence of Genetic Polimorphism on Interleukin 6 Transcriptional Regulation. *J Biol Chem.* 2000;275:18138-44.
- [26] Trayhurn P, Wood S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc.* 2005;33:1078-80.
- [27] Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, John S, Humphries S, et al. The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6 Transcription and Plasma IL-6 Levels, and an Association with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1369-76.
- [28] Seen J, Klover P, Nowak I, Mooney RA. Interleukin-6 Induces Cellular Insulin Resistance in Hepatocytes. *Diabetes.* 2002;51:3391-9.
- [29] Duncan B, Schmidt IM, Pankow JS, Ballantyne C, Couper D, Vigo A, et al. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2003;52:1799-805.
- [30] Spranger J, Kroke A, Mohlig M, hoffmann K, Bergmann M, Ristow M, et al. Inflammatory Citokines And the Risk to Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2003;52:812-7.
- [31] Heinrich P, Behrmann I, Hann S, Hermanns H, Muller-Newen G. Principles of Interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.* 2003;374:1-20.
- [32] Anuradha R, Steven L, Pravinkumar V. On the Mechanism for Efficient Repression of the Interleukin-6 Promoter by Glucocorticoids: Enhancer, TATA Box, and RNA Start Site (Inr Motif) Occlusion. *Mol Cell Biol.* 1990;10(11):5736-46.
- [33] Haddy N, Sass C, Maumus S, Bérangère M, Droesch S, Siest G, et al. Biological variations, genetic polymorphisms and familial resemblance of TNF- $\alpha$  and IL-6 concentrations: STANISLAS cohort. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:109-17.
- [34] Kubaszek A, Pihlajamaki J, Punnonen K, Karhappa P, Vauhkonen I, Laakso M. The C-174G Promoter Polymorphism of the IL-6 Gene Affects Energy Expenditure and Insulin Sensitivity. *Diabetes.* 2003;52:558-61.
- [35] Klipstein-Grobusch K, Mohlig M, Spranger J, Hoffmann K, Rodrigues F, Sharma A, et al. Interleukin-6 -174G>C Promoter Polymorphism Is Associated with Obesity in the EPIC-Potsdam Study. *Obesity.* 2006;14(1):14-8.
- [36] Wernstedt I, Eriksson A, Berndtsson A, Hoffstedt J, Skrtic S, Hedner T, et al. A common polymorphism in the interleukin-6 gene promoter is associated with overweight. *Int J Obes.* 2004;28:1272-9.
- [37] Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J.* 2001;22:2243-52.
- [38] Bongani M, Dphil P, Baker M, Gaukrodger N, Imrie H, Green F. Genotype at the -174G/C Polymorphism of the Interleukin-6 gene is associated with common Carotid Artery Intimal -Medial Thickness. *Stroke.* 2005;36:2215-21.
- [39] Mark P, fakhredin A, Sayed-Tabatabaei, Hok-Hay S, André G, Hofman A, et al. Interleukin 6 -174G/C Promoter Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease: Results from the Rotterdam Study and a Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:212-7.

- [40] Cardellini M, Perego LD, Adamo M, Marini M, Procopio C, Hribal M. C-174G Polymorphism in the Promoter of the Interleukin-6 Gene is Associated With Insuline Resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2007-12.
- [41] Ferrari S, Ahn-Luong P, Garnero S, Humphries E, Greenspan S. Two Promoter polymorphisms Regulating Interleukin-6 Gene Expression Are Associated with circulating levels of C-Reactive Protein and Markers of Bone Resorption in Postmenopausal Woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):255-69.
- [42] Kelberman D, Fife M, Rockman M V, Brull D, Woo P, Humphries S. Analysis of common IL-6 promoter SNP variants and the AnTn tract in humans and primates and effects on plasma IL-6 levels following coronary artery bypass graft surgery. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1688:160- 7.
- [43] Brull DJ, Montgomery J, Dhamrait L, Rumley GD, Humphries SE. Interleukin-6-gene -174G>C and -572G>C Promoter Polymorphisms Are Strong Predictors of Plasma Interleukin-6 Levels after Coronary Artery Bypass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;21:1458-63.
- [44] Cozen W, Gebregziabher M, Conti V, Gerhard A, Wang S, Rothman N, et al. Interleukin-6-Related Genotypes, Body Mass Index, and Risk of Multiple Myeloma and Plasmacytoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2285-91.
- [45] Tanaka C, Mannami T, Kamide K, Takiuchi S, Kokubo Y, T. K, et al. Single nucleotide polymorphism in the interleukin-6 gene associated with blood pressure and Atherosclerosis in a Japanese general population. *Hipertens Res.* 2005;28:35-41.
- [46] Thompson W, willard FH. *Génetica en Medicina.* Cuarta Ed:MASSON SA. 1996.
- [47] Hanley JA, Negassa A, Edwardes M, Forrester JE. *Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation.* *Am J Epidemiol.* 2003;157(4):364-75.
- [48] Tregouet DA, Tiret L. Applications of the estimating equations theory to genetic epidemiology: a review. *Ann Hum Genet.* 2000;64:1-14.
- [49] Hartl DL, Clark AG. *Capitulo 9: Cuantitative genetics. Principles of Population Genetics.* Editorial: Sinauer Associates, Inc Publishers Sunderland, Massachusetts. 1997:397-478.
- [50] Bouchard C. *Genetics of Obesity: Overview and research directions,* In :*The Genetisc of Obesity.* CRC Press. 1994:223-33.
- [51] INSP. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa,* Guerrero. Cuernavaca Mor. Mex. INSP-SSA. 2007.
- [52] Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Horm Res.* 2008;36:73-84.
- [53] Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH. Is later obesity programmed in utero? *Curr Drug Targets.* 2007;8(8):923-34.
- [54] Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(2):528-38.
- [55] Abney M, McPeck MS, Ober C. Broad and narrow heritabilities of quantitative traits in a founder population. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1302-7.
- [56] Pérusse L, Rice T, Després JP, Bergeron Jean, Province MA, Gagnon J, et al. Familial Resemblance of Plasma Lipids, Lipoproteins and Postheparin Lipoprotein and Hepatic Lipases in the HERITAGE Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3263-9.
- [57] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
- [58] Ishibashi T, Kimura H, Uchida T, Karione S, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 is un potent trombopoietic factor in vivo mice. *Blood.* 1988;4:1241-4.
- [59] Ishibashi T, Kimura H, uchida T, karione S, Friese P, Burstein SA. Human interleukin-6 is a direct promoter of maturation of megacaryocytes in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;89:5953-57.

- [60] Parra-Rojas I, Ruiz-Madrigal B, Martínez-López E, Panduro A. Influence of the -308 TNF- $\alpha$  and -174 IL-6 polymorphism on lipid profile in Mexican subjects. *Hereditas*. 2006;143:167-72.
- [61] Pola R, Flex A, Gaetani E, Gaetani E, Flore R, Serricchio M, et al. Synergistic effect of -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and 469 E/K polymorphism of the intercellular adhesion molecule-1 gene in Italian patients with history of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:881-5.
- [62] Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology*. 2001;40:656-61.
- [63] Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Risley P, Buehler A, Kegler S, Markus SH. Inflammatory Gene Load Is Associated With Enhanced Inflammation and Early Carotid Atherosclerosis in Smokers. *Stroke*. 2004;35:2438-44.
- [64] Gorodezky C, Alaeza C, Vázquez-García MN, De la Rosa G, Infante E, Balladares S, et al. The Genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites *Hum Immunol*. 2001;62(9):979-91.
- [65] Kim DJ, Noh JH, Lee BW, Chol YH, Chung JH, Min YK, et al. The Associations of Total and Differential White Blood Cell Counts with Obesity, Hypertension, Dyslipidemia and Glucose Intolerance in Korean Population. *J Korean Med Sci*. 2008;23:193-8.
- [66] Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, Manolio T, Shannon GS, Sidney S. The Leucocyte Count: Correlates and Relationship to Coronary Risk Factors: The CARDIA Study *Int J Epidemiol*. 1990;19:889-93.
- [67] Do Lee C, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe D. White Blood Cell Count and Incidence of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke and Mortality from Cardiovascular Disease in African-American and White Men and Women: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154(8):758-64.
- [68] Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating Interleukin 6 Levels, Blood Pressure, and Insulin Sensitivity in Apparently Healthy Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1154-9.
- [69] Illig T, Bongardt A, Schopfer S, Muller-Scholze W, Rathmann W, Koenig B. Significant Association of the Interleukin-6 gene Polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2004;10:5053-8.
- [70] Flores-Alfaro E, Parra-Rojas I, Salgado-Bernabé AB, Chávez-Maldonado JP, Salazar-Martínez E. Cardiovascular Risk Evaluated by C-Reactive Protein Levels in Diabetic and Obese Mexican Subjects. *Circ J*. 2008;72:1170-4.
- [71] Huth C, Heid I, Vollmert C, Gieger C, Grallert H, Wolford J. IL-6 Gene Promoter Polymorphisms and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2006;55:2915-21.
- [72] Qi L, Van-Dam R, Meiges J, Manson J, Hunter D, Hu F. Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis. *Hum Mol Genet*. 2006;15(11):1914-20.
- [73] Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45777-84.