



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

TÍTULO DEL TRABAJO

“DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE GENÉTICO ASOCIADO AL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS PARA PREDECIR LA RESPUESTA A UNA INTERVENCIÓN DIETARIA EN ADULTOS JÓVENES MEXICANOS CON FACTORES DE RIESGO PARA SÍNDROME METABÓLICO”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA

Lares Villaseñor Eunice

Director de tesis

Dr. Juan Manuel Vargas Morales

Co-Directora

Dra. Lilia Guadalupe Noriega López



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis Digitales Restricciones de Uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Diseño y validación de un índice genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico © 2024 by Eunice Lares Villaseñor is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-

NoDerivatives 4.0 International



CONAHCYT

CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínicos adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en colaboración con el Departamento de Fisiología de la Nutrición adscrito al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, de la Ciudad de México en el periodo comprendido entre Agosto del año 2020 a Agosto del año 2024, bajo la dirección del Dr. Juan Manuel Vargas Morales y la co-dirección de la Dra. Lilia Guadalupe Noriega López y fue apoyado por el fondo Sectorial en Salud, SALUD-2013-C01-202721 del proyecto: “Determinación de la concentración plasmática de aminoácidos de cadena ramificada en jóvenes preuniversitarios y su asociación con los polimorfismos en la transaminasa de aminoácidos de cadena ramificada (rs11548193 y rs73587806)”, por el fondo Ciencias de fronteras, CONACYT-CF2019-2096049 del proyecto: “Efecto de la resistencia a la insulina sobre el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada”, el fondo Problemas Nacionales, CONACYT-PN-2016-01-3324 del proyecto: “Efecto de la proteína dietaria y la restricción de energía en la mejoría de la resistencia a la insulina en sujetos con obesidad” y por fondos de consultoría y servicios industriales asesorías 17 y 34.

El programa de Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 003382. Número de la beca otorgada por CONAHCYT: 930268. Número de CVU: 930268.

Los datos del trabajo titulado: Diseño y validación de un índice genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenece a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS



DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

REGISTRO DE TESIS DE DOCTORADO

GENERACIÓN Agosto 2020 - 2024

Nombre del Alumno: Eunice Lares Villaseñor

Tema de Tesis: Diseño y validación de un score genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico

Línea de Investigación en la que se inserta la Tesis: Desarrollo y Evaluación de Medicamentos

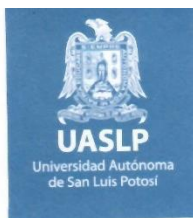
COMITÉ TUTELAR

	Nombre	Firma
Director de tesis	Dr. Juan Manuel Vargas Morales	
Codirector de tesis (Opcional)	Dra. Lilia Guadalupe Noriega López	
Asesor del PCFB	Dra. Diana Patricia Portales Pérez	
Asesor del PCFB	Dra. Patricia Elizabeth Cossío Torres	
Asesor externo	Dra. Martha Guevara Cruz	

Trabajo de tesis vinculada con:

Convenio: _____ Servicio Proyecto: _____ Grupo _____

Artículo _____



Comité de Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas
Registro Número CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726

20 de octubre de 2021

DR. JUAN MANUEL VARGAS MORALES
PROFESOR INVESTIGADOR.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
PRESENTE.

Con relación a su solicitud de revisión del protocolo titulado “**DISEÑO DE UN SCORE GENÉTICO PARA PREDECIR LA RESPUESTA UNA INTERVENCIÓN DIETARÍA EN ADULTOS CON SÍNDROME METABÓLICO**” se le comunica que éste fue evaluado en la sesión del 20 de Octubre del año en curso por el Comité Ética en Investigación y Docencia de la Facultad de Ciencias Químicas (CEID-FCQ) (registro CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726) y dictaminado como:

APROBADO

Su protocolo tiene la clave **CEID2021-09-SR1**

Conforme al Reglamento del CEID-FCQ, todo protocolo registrado y aprobado queda sujeto al seguimiento señalado en el **Art. 13**, en particular al apartado **13.2.2**:

“El profesor o investigador responsable deberá entregar al CEID-FCQ un informe al término del proyecto ante la suspensión prematura del estudio o cuando le sea requerido. Si el proyecto no ha sido terminado en el lapso de un año deberá entregarse un informe anual que señale el grado de avance. Para la entrega de este informe se considerará un año transcurrido desde la fecha de emisión del dictamen de aprobación y un lapso no mayor de 10 días hábiles. El incumplimiento de lo anterior impedirá la revisión de un nuevo protocolo del investigador solicitante. El informe se enviará al CEID-FCQ con una carta de presentación dirigida al Presidente, así como el respectivo informe”.

ATENTAMENTE

Dra. Silvia Romano Moreno
Presidente del CEID-FCQ

Ccp. Archivo

www.uaslp.mx

Av. Dr. Manuel Nava Núm. 6
Zona Universitaria - CP 78210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al 46
fax (444) 826 2372



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 23 DE AGOSTO DE 2021
No. OFICIO MCONTROL-1280/2021
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. LILIA GUADALUPE NORIEGA LÓPEZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE FISIOLÓGIA DE LA NUTRICIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, SALVADOR ZUBIRÁN
VASCO DE QUIROGA No. 15, COL. SECCIÓN XVI,
CP 14080, DEL. TLALPAN, CDMX
P R E S E N T E

Por este medio, nos permitimos informarle que el **Comité de Investigación**, así como el **Comité de Ética en Investigación** del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"DISEÑO DE UN SCORE GENÉTICO PARA PREDECIR LA RESPUESTA UNA INTERVENCIÓN
DIETARIA EN ADULTOS CON SÍNDROME METABÓLICO "**

VERSIÓN AGOSTO 2021

REF. 3813

La vigencia de la aprobación termina el día 23 de agosto de 2022. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE O TERMINACIÓN.

Sin más por el momento, quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 29 DE JULIO DE 2021
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627
OFICIO No. MCONTROL-1124/221

DRA. LILIA GUADALUPE NORIEGA LÓPEZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE FISIOLÓGÍA DE LA NUTRICIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
VASCO DE QUIROGA NO. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI, DEL. TLALPAN
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
P R E S E N T E

En respuesta a su atenta del pasado 27 de julio, con relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

“Determinación de la concentración plasmática de aminoácidos de cadena ramificada en jóvenes preuniversitarios y su asociación con los polimorfismos en la transaminasa de aminoácidos de cadena ramificada (rs11548193 y rs73587806)”

REF. 669

Le informamos que se ha recibido y revisado el Informe Técnico de Seguimiento del estudio, así mismo autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 29 de julio de 2022.

Sin más por el momento quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
SECRETARIO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CAAS/SHJ/MARV

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS

FARMACOBIOLOGÍAS

TÍTULO DEL TRABAJO

“DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE GENÉTICO ASOCIADO AL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS PARA PREDECIR LA RESPUESTA A UNA INTERVENCIÓN DIETARIA EN ADULTOS JÓVENES MEXICANOS CON FACTORES DE RIESGO PARA SÍNDROME METABÓLICO”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTORADO EN CIENCIAS

FARMACOBIOLOGÍAS

PRESENTA

Lares Villaseñor Eunice

SINODALES

Presidente: Dra. Diana Patricia Portales Pérez

Secretario: Dra. Patricia Elizabeth Cossío Torres

Vocal: Dr. Juan Manuel Vargas Morales

Vocal: Dra. Lilia Guadalupe Noriega López

Vocal: Dra. Martha Guevara Cruz

San Luis Potosí, S.L.P.

Julio de 2024

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

DIRECTOR DE TESIS: *Dr. Juan Manuel Vargas Morales.* Adscrito al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, S.L.P.

CO-DIRECTORA DE TESIS: *Dra. Lilia Guadalupe Noriega López.* Profesora invitada al posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, S.L.P. Y adscrita al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la Ciudad de México.

ASESORA: *Dra. Diana Patricia Portales Pérez.* Adscrita al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, S.L.P.

ASESORA: *Dra. Patricia Elizabeth Cossío Torres.* Profesora invitada al posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Y adscrita a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

ASESORA: *Dra. Martha Guevara Cruz.* Profesora invitada al posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, S.L.P. Y adscrita al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la Ciudad de México.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Doctorado

Formato D5

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a junio/ 17 /2024

En la ciudad de San Luis Potosí el día 17 del mes de junio del año 2024, la que suscribe Eunice Lares Villaseñor Alumna del programa de posgrado en Ciencias Farmacobiológicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dr. Juan Manuel Vargas Morales y la Co-dirección de la Dra. Lilia G. Noriega López y cede los derechos del trabajo titulado: Diseño y validación de un índice genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo sin el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección eunice.lares@uaslp.mx y juan.vargas@uaslp.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Eunice Lares Villaseñor



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Doctorado

Formato D28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a junio/ 27 /2024

L.B. María Zita Acosta Nava
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada: Diseño y validación de un índice genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico presentada por el autor Eunice Lares Villaseñor. La tesis es requisito para obtener el grado de Doctorado en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 11 % excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán
Coordinador Académico del Posgrado
en Ciencias Farmacobiológicas

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a diversas personas que han sido fundamentales en este largo trayecto. En primer lugar, agradezco a Dios, quien ha sido mi fuente de inspiración y fortaleza.

A mis padres, Armando y Alma les debo un reconocimiento especial por su amor, apoyo incondicional, su constante trabajo y sacrificio a lo largo de todos estos años.

Asimismo, quiero extender mi gratitud a mis estimados docentes, quienes han compartido generosamente sus conocimientos durante mi formación académica. En particular, deseo destacar al Dr. Juan Manuel Vargas Morales quien ha sido guía fundamental y apoyo durante toda mi trayectoria académica. También agradezco a la Dra. Lilia Noriega López y a la Dra. Martha Guevara Cruz por sus invaluable enseñanzas y aportes en cada etapa de este proyecto. Por último agradezco a la Dra. Diana P. Portales Pérez y a la Dra. Patricia E. Cossío Torres por su dedicación, consejos y apoyo continuo.

No puedo dejar de mencionar a mis amigas Karla, Liliana, Mónica, Diana, Berenice, Rocío, Mariana, July, Zuly, y Ana Gaby. Su cálida bienvenida y apoyo emocional fueron invaluable para mí, y las experiencias compartidas en el laboratorio se han convertido en recuerdos inolvidables.

Por último, pero no menos importante, mi sincero agradecimiento al EAO. Randall por su apoyo y comprensión a lo largo de este exigente trayecto académico. Tu comprensión, ánimo y paciencia han sido fundamentales para que pudiera alcanzar esta meta.

“Un científico en su laboratorio no es solo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas”

Marie Curie.

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones en los aminoácidos plasmáticos, como la leucina, isoleucina y valina, se vinculan con factores de riesgo para el síndrome metabólico (SM), como la resistencia a la insulina (RI). Las variantes genéticas (VG) pueden influir en estas alteraciones, aumentando el riesgo de enfermedades y afectando la respuesta a tratamientos no farmacológicos, como las intervenciones dietarias.

Objetivo: Diseñar y validar un índice genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico.

Metodología y Resultados: Se realizó un estudio transversal con 452 sujetos mayores de 18 años, evaluando parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos, incluyendo la medición de aminoácidos séricos. La construcción del índice genético se basó en VG previamente asociadas con alteraciones en el metabolismo de aminoácidos. Los sujetos con un índice alto mostraron niveles más altos de HOMA-RI que aquellos con un índice bajo ($p < 0.05$). Posteriormente, se evaluó la predicción de respuesta a una intervención dietaria con base a la NCEP-ATPIII en 65 participantes con factores de riesgo a SM durante dos meses. Encontrando que aquellos con un índice genético bajo tuvieron una mejor respuesta hacia los niveles de isoleucina ($p < 0.05$).

Conclusión: Los sujetos con un índice genético alto se asociaron con mayor riesgo de RI mientras que los sujetos con un índice genético bajo se asociaron a una mejor respuesta a isoleucina después de una intervención dietaria.

Palabras clave: Aminoácidos, Síndrome Metabólico, Resistencia a Insulina, Índice Genético.

ABSTRACT

Introduction: Alterations in plasma amino acids, such as leucine, isoleucine and valine, are associated with metabolic syndrome (MetS) risk factors, such as insulin resistance (IR). Single Nucleotide Variants (SNVs) may influence these alterations, increasing disease risk and affecting response to non-pharmacological treatments, such as dietary interventions.

Aim: To design and validate a genetic index associated with amino acid metabolism to predict response to dietary intervention in young Mexican adults with risk factors for metabolic syndrome.

Methods and Results: A cross-sectional study was conducted with 452 subjects over 18 years old, evaluating anthropometric, clinical, and biochemical parameters, including the measurement of serum amino acids. The construction of the genetic index was based on SNVs previously associated with alterations in amino acid metabolism. Subjects with a high index showed higher levels of HOMA-IR than those with a low index ($p < 0.05$). Subsequently, the prediction of response to a dietary intervention based on the NCEP-ATPIII was evaluated in 65 participants with risk factors for MetS for two months. It was found that those with a low genetic index had a better response towards isoleucine levels ($p < 0.05$).

Conclusion: Individuals with a high genetic index have a higher risk of IR, whereas those with a low genetic index respond better to isoleucine after an dietary intervention.

Keywords: Amino Acids, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Genetic Index.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	15
2 ANTECEDENTES.....	17
3 JUSTIFICACIÓN.....	22
4 HIPÓTESIS.....	23
5 OBJETIVOS.....	23
5.1 Objetivos específicos.....	23
6 ARTÍCULO.....	25
7 CONCLUSIONES.....	51
8 REFERENCIAS.....	52
9 REPORTE DE SIMILITUD.....	65
10 ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	66
11 ANEXO.....	68

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE GENÉTICO ASOCIADO AL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS PARA PREDECIR LA RESPUESTA A UNA INTERVENCIÓN DIETARIA EN ADULTOS JÓVENES MEXICANOS CON FACTORES DE RIESGO PARA SÍNDROME METABÓLICO

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiometabólicas como la diabetes tipo 2 (DM2), las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la obesidad, tienen un origen multifactorial. Esto significa que su desarrollo depende de la interacción de diversos factores, incluyendo los ambientales, biológicos (como la edad, el sexo, variables bioquímicas y la genética) y los relacionados con el estilo de vida (como el sedentarismo, la mala calidad del sueño y una alimentación inadecuada). Además, condiciones como el SM pueden aumentar más el riesgo de padecer estas enfermedades.

Con respecto al SM, su definición comprende diferentes alteraciones bioquímicas, fisiológicas y antropométricas, que con base al National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) para su diagnóstico se debe tener tres o más de los siguientes componentes: niveles de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dL, concentraciones de colesterol HDL en hombres y mujeres menores de 40 mg/dL y 50 mg/dL respectivamente, presión arterial mayor a 130/85 mmHg, glucosa en ayunas mayor a 100 mg/dL y obesidad abdominal (Lizarzaburu-Robles, 2014). Estas alteraciones pueden ocurrir de forma simultánea y a la vez producir o estar ligadas a la RI o al sobrepeso u obesidad central aumentando el riesgo a desarrollar DM2, ECV o ambas. Y por tanto, la hipertriacilgliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, la presión arterial elevada, la obesidad abdominal, la hiperglucemia y RI se consideran factores de riesgo para SM (Fernández-Travieso, 2016; Sánchez-Arias et al., 2016).

De manera notable, se ha observado que alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos también se relacionan con diferentes factores de riesgo para SM como la obesidad abdominal, presión arterial alterada, glucosa en ayunas elevada, dislipidemia y RI (Asghari et al., 2018).

Los aminoácidos son indispensables para la síntesis de proteínas, entre muchas otras moléculas y funciones fisiológicas (Bröer & Bröer, 2017). Sin embargo, cuando ocurre alguna alteración en sus niveles plasmáticos pueden asociarse con alteraciones metabólicas y desarrollo de enfermedades.

Por otra parte, se ha observado que la interacción de VG comunes, puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas (Regla et al., 2013). En los últimos años, los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado numerosas VG asociados a RI y SM. Estos estudios tienen como objetivo identificar a individuos con alto riesgo de desarrollar anomalías que definen el SM (Brown & Walker, 2016; Lowry et al., 2019) Además, hay evidencia de que varias VG también podrían influir en la alteración del metabolismo de aminoácidos y en sus concentraciones plasmáticas (Lotta et al., 2016; Mahendran et al., 2017).

Aunque las VG han sido evaluadas individualmente, sus efectos clínicos sobre el riesgo a SM suelen ser pequeños. Por esta razón, se ha buscado evaluar estos efectos mediante la contribución de múltiples VG (Igo et al., 2019). Para integrar los efectos de estas VG y comprender la compleja relación con los factores de riesgo del SM, se pueden emplear las diferentes VG presentes en genes de interés. Estas VG se combinan en índices genéticos, también conocidos como puntajes de riesgo genético (Genetic Risk Score [GRS]) o puntajes de predicción genética (Genetic Predisposition Score [GPS]), que se calculan mediante puntuaciones. Esto implica sumar el número de alelos de riesgo (0 cuando no está presente ninguno, 1 cuando está presente uno de los alelos de riesgo, o 2 cuando están presentes ambos) en cada VG que porta cada individuo, y luego multiplicar por el tamaño del efecto (el coeficiente β del SNP del modelo de regresión lineal o logística) (Corella & Ordovas, 2017). Estos puntajes permiten evaluar las contribuciones genéticas al desarrollo y los resultados de la enfermedad, incluyendo, entre otros aspectos, la predicción, la susceptibilidad, la progresión de la enfermedad así como las respuestas al tratamiento farmacológico o no farmacológico como intervenciones dietarias (Igo et al., 2019).

Por consiguiente, un GRS o GPS que se base en la suma de las contribuciones de múltiples VG asociados tanto a las concentraciones séricas de aminoácidos como a los factores de riesgo SM (Choi et al., 2020) podría mejorar la comprensión de cómo la susceptibilidad genética influye en diversas alteraciones bioquímicas y metabólicas (Guevara-Cruz et al., 2018; Kettunen et al., 2012), así como en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas (Morandi et al., 2016) y ayudar a predecir respuestas a intervenciones dietarias (Guevara-Cruz et al., 2019).

2. ANTECEDENTES

En relación a los estudios que se han enfocado en investigar la asociación de los aminoácidos plasmáticos con diferentes factores de riesgo metabólico, se ha reportado que el aumento de niveles plasmáticos como leucina, isoleucina y valina se asocian con la obesidad, la aparición futura de RI (Asghari et al., 2018) y las dislipidemias (Abdalla & Elfaghi, 2014).

En un estudio realizado en población mexicana, se observó que un incremento en las concentraciones plasmáticas de alanina, aspartato, prolina y tirosina se correlacionaba positivamente con RI y obesidad. Mientras que las concentraciones de glicina se asociaban negativamente. Además, los niveles elevados de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) los cuales incluyen a la valina, isoleucina y leucina se relacionaron positivamente con los niveles de insulina, RI y el colesterol total mientras que los niveles séricos de fenilalanina y leucina se asociaron con mayores concentraciones de triglicéridos y presión arterial alterada (Guevara-Cruz et al., 2018). De igual importancia, existe evidencia de que el aumento de los BCAA y aminoácidos aromáticos como tirosina y fenilalanina, contribuye al desarrollo de la DM2 (Lotta et al., 2016; Mardinoglu et al., 2018; Zheng et al., 2016). Y en efecto, se ha encontrado que la combinación de isoleucina, tirosina y fenilalanina aumenta el riesgo de desarrollar DM2 en más de cinco veces (Wang et al., 2011).

Por otro lado, se ha reportado que algunas VG presentes en diferentes genes se asocian con alteraciones en los niveles plasmáticos de aminoácidos. Por ejemplo en *TAT* (tirosina aminotransferasa), *SLC2A4* (transportador de glucosa), *SLC1A4* (transportador de alanina, serina, cisteína y treonina), *SLC16A10* (transportador de aminoácidos aromáticos), *F12* (factor de coagulación XII), *PPM1K* (proteína fosfatasa, dependiente de $Mg^{2+}/Mn^{2+}/K$) y *GCKR* (proteína reguladora de glucoquinasa) están relacionados con las diferencias en las concentraciones plasmáticas de fenilalanina, tirosina, leucina, isoleucina, valina y glutamina (Kettunen et al., 2012).

También se ha informado que genes como *PYCR1* (pirrolina-5-carboxilato reductasa), *BCAT2* (transaminasa de aminoácidos de cadena ramificada), *BCKDH* (complejo cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada), *ASGR1* (receptor de asialoglicoproteína), *DDX19A* (helicasa de ARN dependiente de ATP), *TRMT61A* (metiltransferasa) y *CBLN1* (precursor de cerebelina) se asocian principalmente con alteraciones en los niveles de glicina y de BCAA (Lotta et al., 2016; Mahendran et al., 2017; Serralde-Zúñiga et al., 2014; Teslovich et al., 2018).

Por lo anterior, para comprender mejor los posibles efectos de la presencia simultánea de VG sobre la aparición de factores de riesgo para el SM, se podría desarrollar un GRS o GPS (Lowry et al., 2019). Sin embargo, hay pocas investigaciones centradas en la construcción de estos puntajes, especialmente aquellos asociados al metabolismo de aminoácidos. Por ejemplo, en un estudio realizado en Dinamarca con 1321 sujetos, se descubrió que el puntaje genético, basado en los alelos de riesgo de VG de *SLC1A4*, *PPM1K* y *ASGR*, estaba vinculado a un aumento en los niveles plasmáticos totales de BCAA, en 0.045 mg/L ($p = 0.04$), así como en los niveles de leucina en 0.057 mg/L ($p = 0.007$), y en los niveles de valina en 0.048 mg/L ($p = 0.036$) (Mahendran et al., 2017).

Por otro lado, en una investigación prospectiva en sujetos europeos donde se construyeron tres GRS, los cuales fueron creados sumando el número de alelos de riesgo para DM2, RI e índice de masa corporal (IMC) utilizando VG de *SLC30A8* (transportador de zinc), *GBE1* (enzima ramificadora de glucógeno), *PEPD* (peptidasa), *POC5* (proteína centrosomal), *GCKR*, y *DGKG* (diacilglicerol quinasa). Se encontró que para cualquiera de los tres GRS construidos, los participantes con mayores puntajes se asociaron positivamente con la incidencia de DM2 (Li et al., 2018). Y en otro estudio realizado en mujeres iraníes, se observó una asociación positiva entre un GRS construido por los genes *MC4R* (receptor de melanocortina 4), *CAV-1* (caveolina-1) y *Cry-1* (criptocromos) y el IMC, siendo que las mujeres con un GRS más alto se asociaron a obesidad (Gholami et al., 2022) (Gráfico 1).

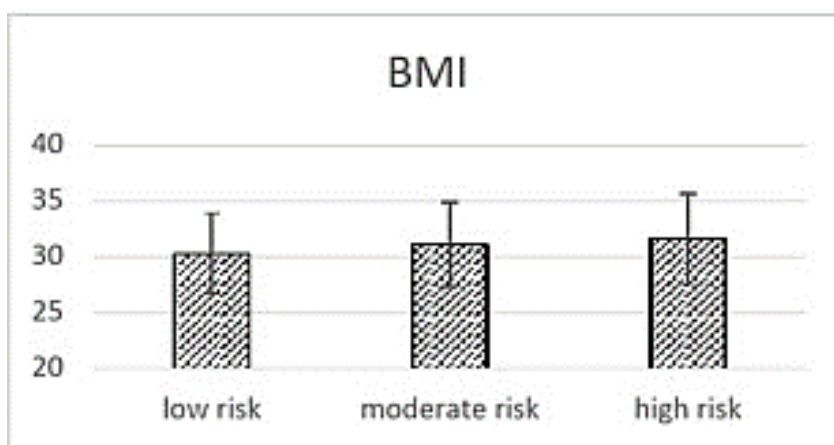


Gráfico 1. Puntaje de riesgo genético estratificado por bajo, medio y alto riesgo para obesidad según el índice de masa corporal en mujeres iraníes (n=391). Fuente: Tomado de Gholami et al., 2022.

Además, en otro estudio realizado en 692 sujetos estadounidenses con un IMC entre 25-40 kg/m², se asignaron a una de cuatro dietas, que incluían: 1) una dieta baja en grasas y con una proporción promedio de proteínas (% de grasa / proteína / carbohidrato: 20/15/65); 2) una dieta baja en grasas y alta en proteínas (20/25/55); 3) una dieta alta en grasas y con una proporción media de proteínas (40/15/45); 4) una dieta alta en grasas y proteínas (40/25/35).

Asimismo, la construcción del GRS incluyó 66 VG presentes en múltiples genes, como *SLC30A8*, *RSPO3* (trombospondina), *PSMD5* (subunidad reguladora del proteasoma no ATPasa), *ADAMTS9* (metalopeptidasa con motivo de trombospondina), entre otros. Se encontró que, en respuesta a una dieta alta en proteínas, los participantes con un puntaje genético más bajo para la presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD) mostraron una mayor reducción de la presión arterial. En resumen, los adultos con sobrepeso u obesidad y un puntaje genético bajo, ya sea para PAS o PAD, presentaron una disminución en la presión arterial en combinación de una dieta rica en proteínas para perder peso (Sun et al., 2019).

Otro estudio evaluó la asociación de VG y su influencia en la magnitud del cambio en el riesgo de SM durante una intervención de estilo de vida de un año. Esta intervención incluyó un plan dietético individualizado, además de rutinas de ejercicio. Se examinó un puntaje genético considerando los alelos de riesgo para el SM de diferentes VG de los genes como *GLUT2* (transportador de glucosa tipo 2), *TCF7L2* (factor de transcripción específico de células T4), *ADIPOQ* (adiponectina) y *APOA5* (apolipoproteína A5). Se encontró que los pacientes que presentaban un puntaje genético bajo, es decir, que no portaban ninguno de los alelos de riesgo, experimentaron reducciones significativas en el riesgo de SM después de un año de intervención en comparación con las personas que tenían un puntaje genético alto, es decir, que portaban al menos un alelo de riesgo para el SM. Los individuos sin alelos de riesgo experimentaron un mayor beneficio en una intervención dietaría para el SM (Lowry et al., 2019) (Gráfico 2).

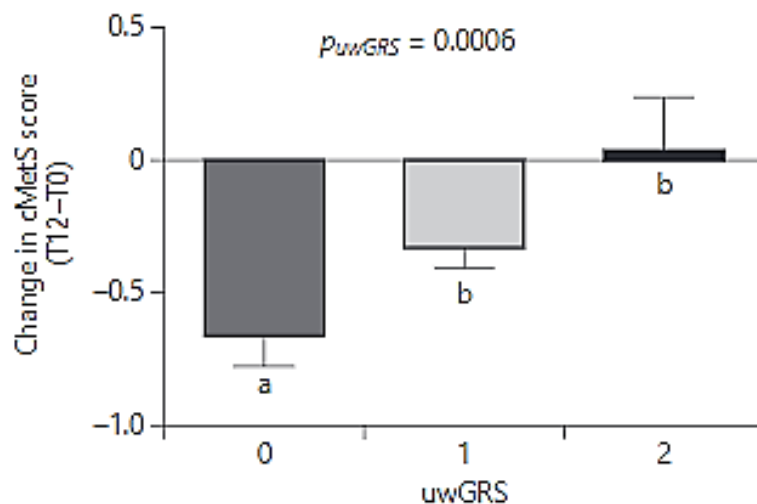


Gráfico 2. Puntaje de riesgo genético (uwGRS) asociado al cambio en la puntuación de riesgo a SM durante un año de intervención (n=159). Un GRS con más de un alelo de riesgo se asocia con un mayor riesgo a SM. Fuente: Tomado de Lowry et al., 2019.

Finalmente, en otro estudio realizado en una población mexicana, donde se diseñó un GPS, se encontró que aquellos sujetos previamente definidos con SM y que presentaron un GPS más bajo, tuvieron una mejor respuesta a una intervención dietaria de dos meses, destacándose un aumento en los niveles de colesterol HDL (Guevara-Cruz et al., 2019).

Por tanto, estos estudios sugieren que dependiendo del genotipo de cada individuo, se tendrá un efecto diferente en la respuesta dietética o a una enfermedad.

3. JUSTIFICACIÓN

Algunos metabolitos se han utilizado para evaluar el riesgo clínico, diagnosticar, pronosticar y evaluar la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, los niveles de aminoácidos plasmáticos pueden considerarse como biomarcadores clínicos, ya que una concentración elevada de algunos de estos aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas. De manera interesante, la presencia de VG en *SLC1A4*, *PPM1K*, *GCKR*, *TAT*, y también *BCAT2*, concretamente el rs11548193, y *BCKDH*, en particular el rs45500792, entre otros, se ha relacionado con alteraciones en la concentración plasmática de los aminoácidos y RI.

Por ello, la construcción de un GRS mediante la combinación de múltiples VG asociadas con alteraciones en los niveles de aminoácidos y factores de riesgo para el SM puede emplearse como un indicador para estratificar los estados clínicos mediante una puntuación, mejorando así la identificación temprana de sujetos con riesgo de SM y explicando mejor el impacto de estas VG en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.

Por otro lado, la implementación de intervenciones dietarias puede ayudar a fomentar patrones de alimentación adecuados, facilitar la planificación de las comidas y aumentar la adherencia a la dieta, lo que se traduce en efectos benéficos sobre los marcadores antropométricos, clínicos y bioquímicos. A su vez estas intervenciones basadas en cambios en la alimentación tienen como objetivo prevenir enfermedades cardiometabólicas y reducir el impacto en los gastos de salud pública. Por consiguiente, la aplicación de un GPS podría tener un valor terapéutico al predecir la respuesta a estas intervenciones dietarias en sujetos con factores de riesgo para SM. Esta predicción puede ayudar a identificar a aquellos individuos que se beneficiarían de estas dietas, así como a aquellos que no. Esto a su vez permitiría establecer nuevas alternativas, como la asignación de dietas personalizadas adaptadas a su predisposición genética y características clínicas individuales, y/o tratamientos farmacológicos.

4. HIPÓTESIS

La determinación de índices genéticos asociados al metabolismo de aminoácidos predicen el riesgo a síndrome metabólico y la respuesta a intervenciones dietarias en adultos mexicanos.

5. OBJETIVOS

Diseñar y validar un índice genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico.

5.1 Objetivos específicos

1. Identificar los genes asociados con los niveles plasmáticos de aminoácidos y factores de riesgo a síndrome metabólico.
2. Seleccionar los SNPs funcionales de los genes más prevalentes en México.
3. Determinar los SNPs de los genes seleccionados y establecer su frecuencia en sujetos de SLP.
4. Determinar la asociación de los SNPs de los genes seleccionados más frecuentes en sujetos de SLP con los niveles de aminoácidos y factores de riesgo a síndrome metabólico.
5. Diseñar un índice genético de riesgo a síndrome metabólico con los SNPs determinados en sujetos de SLP.
6. Validar el índice genético de riesgo a síndrome metabólico en un ensayo clínico antes y después de una intervención dietaria en sujetos con al menos un factor de riesgo a síndrome metabólico.
7. Determinar los parámetros bioquímicos, clínicos, antropométricos y actividad física de los sujetos antes y después de la intervención dietaria.

8. Determinar los SNPs en sujetos con al menos un factor de riesgo para síndrome metabólico y establecer un índice genético de predicción de respuesta diseñado a la intervención dietaria en sujetos con factores de riesgo para síndrome metabólico de SLP.

6. ARTÍCULO

Genetic risk score for insulin resistance based on gene variants associated to amino acid metabolism in young adults

Eunice Lares-Villaseñor^{1,*}, Martha Guevara-Cruz^{2,*}, Samuel Salazar-García¹, Omar Granados-Portillo², Mariela Vega-Cárdenas³, Miguel Ernesto Martínez-Leija¹, Isabel Medina-Vera⁴, Luis E. González-Salazar⁵, Liliana Arteaga-Sanchez², Rocío Guízar-Heredia², Karla G. Hernández-Gómez², Aurora E. Serralde-Zúñiga⁵, Edgar Pichardo-Ontiveros², Adriana M. López-Barradas², Laura Guevara-Pedraza⁶, Guillermo Ordaz-Nava², Azalia Avila-Nava⁷, Armando R. Tovar², Patricia E. Cossío-Torres⁸, Ulises de la Cruz-Mosso⁹, Celia Aradillas-García¹⁰, Diana P. Portales-Pérez¹, Lilia G. Noriega^{2,#}, Juan M. Vargas-Morales^{1,#}

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

² Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

³ Laboratorio de Nutrición, Departamento de Ciencias en Investigación Aplicadas en Ambiente y Salud. Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

⁴ Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, Mexico.

⁵ Servicio de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

⁶ Universidad Anáhuac México, Ciudad de México, México.

⁷ Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán, Mexico.

⁸ Departamento de Salud Pública y Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

⁹ Red de Inmunonutrición y Genómica Nutricional en las Enfermedades Autoinmunes, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

¹⁰ Facultad de Medicina / Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

* These authors contributed equally to this work.

Both are corresponding authors.

Abstract

Background and Aim

Circulating concentration of arginine, alanine, aspartate, isoleucine, leucine, phenylalanine, proline, tyrosine, taurine and valine are increased in subjects with insulin resistance, which could in part be attributed to the presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within genes associated with amino acid metabolism. Thus, the aim of this work was to develop a Genetic Risk Score (GRS) for insulin resistance in young adults based on SNPs present in genes related to amino acid metabolism.

Methods and Results

We performed a cross-sectional study that included 452 subjects over 18 years of age. Anthropometric, clinical, and biochemical parameters were assessed including measurement of serum amino acids by high performance liquid chromatography. Eighteen SNPs were genotyped by allelic discrimination, which were used to construct the GRS by multiple linear regression modeling. The GRS was calculated using the number of risk alleles of the SNPs in *HGD*, *PRODH*, *DLD* and *SLC7A9* genes. Subjects with high GRS (≥ 0.836) had higher levels of glucose, insulin, homeostatic model assessment- insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol and triglycerides, and lower levels of arginine than subjects with low GRS ($p < 0.05$).

Conclusion

The application of a GRS based on variants within genes associated to amino acid metabolism may be useful for the early identification of subjects at increased risk of insulin resistance.

Keywords

GRS, Metabolic syndrome, BCAA, Polymorphism.

Introduction

The presence of different cardiometabolic risk factors and components of the metabolic syndrome such as obesity, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia and insulin resistance (IR) increase the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes (T2D) (Brown & Walker, 2016; Drozd et al., 2021). Notably, changes in the circulating amino acid profile are related to IR (Chen et al., 2022). In fact, subjects with IR have higher serum concentrations of branched chain amino acids (BCAA), aromatic amino acids (AAA), glutamine, glutamate and lower levels of glycine than subjects without IR (Palmer et al., 2015). Even young adults with IR have higher plasma concentration of arginine, alanine, aspartate, isoleucine, leucine, phenylalanine, proline, tyrosine, taurine and valine (Guevara-Cruz et al., 2018). Moreover, different epidemiological studies have reported that BCAA (isoleucine, leucine and valine), AAA (phenylalanine and tyrosine) and glutamine could predict the development of T2D (Guasch-Ferré et al., 2016; Wang et al., 2011; Zheng et al., 2016). Amino acid levels change with age and the presence of SNPs involved in BCAA metabolism in subjects with obesity and MetS (Guizar-Heredia et al., 2021; Serralde-Zúñiga et al., 2014).

Interestingly, the joint presence of two SNPs, the *BCAT2* (Branched Chain Amino Acid Transaminase 2) rs11548193 and *BCKDH* (Branched Chain Keto Acid Dehydrogenase) rs45500792, has higher circulating levels of aspartate, isoleucine, methionine, and proline than the subjects homozygotes for the most common allele (Vargas-Morales et al., 2021). This evidence reflects that the sum of various risk alleles may provide a better estimation of plasma amino acid levels and IR. Actually, genome-wide association studies (GWAS) have identified multiple SNPs that influence serum concentrations of circulating metabolites, including amino acids such as BCAA, AAA, histidine and glutamine (Kettunen et al., 2012). This has led us to speculate whether the presence of different SNPs related to amino acid metabolism could alter their plasma concentrations and moreover, help us to predict subjects with higher risk to develop IR.

This could be achieved through the development of a GRS, which represents the cumulative contribution of risk alleles from various SNPs on a specific outcome of interest within an individual.

Combining several variants into a GRS can capture an individual's susceptibility to a disease (Corella & Ordovas, 2017; Igo et al., 2019; Lewis & Vassos, 2020). Therefore, the aim of this study was to develop a GRS to predict the risk of IR in young Mexican adults based on the determination of some SNPs of genes related to the metabolism of amino acids

Methods

Study population

We carried out a cross-sectional study. Subjects were recruited in July 2014 at the Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP) (San Luis Potosí, México). Subjects received detailed information about the study and then gave their informed consent. The study was designed in accordance with the Declaration of Helsinki and the ethical treatment of human subjects, and was approved by the Ethics Committee of the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán (Registration number 669). The participants were Mexicans from 18 to 25 years old with body mass index (BMI) >20 and <40 kg/m². The exclusion criteria included, pregnancy, substance abuse, history of cardiovascular events, chronic diseases, and treatment with hypoglycemic, antihypertensive agents, agents used to treat dyslipidemias, steroids and immunosuppressors. The elimination criterion was the voluntary withdrawal of the participants. Subjects were evaluated by medical examination to collect anthropometric and clinical measurements, and underwent blood sample collection for biochemical analysis, DNA extraction and SNPs determination. Among the biochemical variables, amino acids were determined (alanine, arginine, aspartic and glutamic acids, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tyrosine and valine).

Anthropometric measurements

Anthropometric evaluation was performed after a 12-h fast. Height was measured with a mobile SECA ® stadiometer (Seca 213, USA), and weight was obtained twice using a TANITA ® calibrated electronic device (Tanita UM-081, Kyoto, Japan). Body mass index (BMI) was calculated using Quetelet's formula (weight/height² [kg/m²]). The subjects were classified according to the BMI based on the World Health Organization (Schetz et al., 2019).

Clinical measurements

Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) measurement was performed in the dominant right arm and in a sitting position using an OMRON ® digital sphygmomanometer (HEM-7130, Kyoto, Japan) and appropriately sized cuffs according to clinical standards (Secretaría de salud, 2009).

Biochemical analyses

Blood samples were collected from the subjects after a 12-hour fast, and serum was subsequently extracted. Glucose, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and triglycerides were measured enzymatically using an Ortho Clinical Vitros 250 Chemistry System (©Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Raritan, NJ.). Insulin and leptin were measured by radioimmunoassay (RIA, Millipore, Billerica, MA, USA). IR was obtained through the HOMA-IR (glucose [mg/dL]*insulin [μU/mL]/405) (Matthews et al., 1985). IR was established with a HOMA-IR value ≥ 2.5 (Sahmay et al., 2018; Serralde-Zúñiga et al., 2014).

Amino acids were measured by high performance liquid chromatography (HPLC). Briefly, 50 μL of 10 % sulfosalicylic acid was added to 200 μL of serum, incubated for 30 min at 4 °C, and centrifuged at 14,000 rpm for 20 min.

The supernatant was obtained and one microliter of internal standard (25 mM norvaline) was added prior to derivatization and injection. For derivatization, o-phthalaldehyde (OPA) and 9-fluorenylmethyl chloroformate (FMOC) were used. Derivatization and injection were carried out using a sampling device (Agilent; G1367F) coupled to an Agilent 1260 Infinity HPLC with fluorescent detector (Agilent; G1321B). A ZORBAX Eclipse AAA column was used at 40 °C and the chromatographic conditions indicated by the manufacturer (Agilent; 5980-1193) were applied (Tovar et al., 1996).

SNP selection

We performed a bibliographic search to identify SNPs present in genes encoding amino acid catabolic enzymes or proteins related to amino acid catabolism, such as amino acid transporters. The SNPs of the genes were selected when a frequency > 10% was reported for the Mexican or Latino population using data managers such as: Genecards (<https://www.genecards.org/>), GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), DisgeNet (<https://www.disgenet.org/>) and NCBI dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Finally, 18 SNPs that met the selection criteria were chosen (Supplementary table 1).

Genotyping

The buffy coat was extracted from 5 mL of whole blood by centrifugation following established procedures (Miller et al., 1988). DNA isolation was performed with the mini kit QIAamp® DNA Blood Mini (QIAGEN, Hilden, Germany). The DNA was adjusted to a concentration of 10 ng/μL. The SNPs assessed were as follows: *TAT* (Tyrosine Aminotransferase) rs74344827 (C_102105963_10); *HGD* (Homogentisate 1,2-Dioxygenase) rs2255543 (C__22272709_10); *GSTZ1* (Glutathione S-Transferase Zeta 1) rs1046428 (C__25922638_20); *GPT* (Glutamic-Pyruvate Transaminase) rs1063739 (C__1922246_20); *OTC* (Ornithine Transcarbamylase) rs1800321 (C__26644158_20); *ASPG* (Asparaginase) rs1744284 (C___7504721_10);

HAL (Histidine Ammonia-Lyase) rs7297245 (C__25981584_20); *BCAT2* rs11548193 (C__25473139_20); *BCKDH* rs45500792 (C__25600774_10); *PRODH* (Proline Dehydrogenase 1) rs5747933 (C_175679135_20); *DLD* (Dihydrolipoamide Dehydrogenase) rs6943999 (C__3268599_10); *SHMT1* (Serine Hydroxymethyltransferase 1) rs1979277 (C__3063127_10); *MTR* (5-Methyltetrahydrofolate-Homocysteine Methyltransferase) rs1805087 (C__12005959_10); *SLC1A4* (Solute Carrier Family 1 Member 4) rs759458 (C__2681351_10); *SLC7A9* (Solute Carrier Family 7 Member 9) rs1007160 (C__2885706_1_); *PPM1K* (Protein Phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ Dependent 1K) rs9637599 (C__9510031_10) and rs1440581 (C__9509992_10); and *GCKR* (Glucokinase Regulator) rs1260326 (C__2862880_1_). These 18 SNP were analyzed using polymerase chain reaction based TaqMan allele discrimination assays (AppliedBiosystems®) on a LightCycler 480 instrument (Roche®).

GRS calculation

We constructed a multilocus GRS using the SNPs that were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$) (Supplementary table 2). The GRS was calculated for each individual as the sum of the number of IR risk alleles according to the HOMA-IR. Thus, we developed a simple GRS in apparently healthy subjects, using the allele of the SNP that, according to our hypothesis and what was reported, would influence the risk of IR (Burgess et al., 2021; Guizar-Heredia et al., 2021; Hu et al., 2021; Xuan et al., 2018) (Supplementary table 3). Briefly, for each of the SNPs, we assigned a value of 0, 1, or 2, with the highest value representing homozygotes with the high-risk alleles for IR, and the lowest value representing homozygotes with the low-risk alleles. A value of 1 denoted heterozygotes. Multiple linear regression was performed to develop a GRS for IR risk, using the HOMA-IR value as the dependent variable and each SNP as an independent variable.

This process resulted in distinct models. The model of SNPs exhibiting a significant association was selected. Among these SNPs, three were found to be significantly associated with IR ($p < 0.05$), while one exhibited marginal significance ($p = 0.057$).

Thus, only four SNPs served as predictors of IR risk and were used to calculate a weighted GRS for each individual. This involved multiplying the standardized β coefficient by the effect size (0, 1 or 2) for each SNP, followed by summing the scores obtained from the four SNPs for each subject.

Statistical analyses

Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation or median and interquartile range (25th-75th percentiles). These variables were evaluated using the Kolmogorov-Smirnov Z Test to analyze their distribution. The dichotomous or nominal variables were expressed as frequencies and percentages. We used the Mann-Whitney U statistic to analyze the difference in anthropometric, clinical, and biochemical variables based on sex. Genotype frequencies were analyzed using chi-square analysis to assess Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$).

Multiple linear regression analysis was used to assess the association between HOMA-IR (dependent variable) and SNPs (independent variables). Non-collinearity was previously evaluated between the independent variables. The backward-stepwise method was used to select the final model. Significant SNPs were used for the GRS. The GRS was categorized into tertiles. This categorization was used to compare the differences in each anthropometric, clinical, and biochemical variable among the subjects using Kruskal-Wallis statistical tests and Games-Howell post-hoc tests. Subsequently, we evaluated the association between the GRS and HOMA-IR adjusted for age, sex, and BMI using a generalized linear model. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Data were analyzed using SPSS software version 20.0 (SPSS Inc., USA).

Results

Characteristics of subjects

We analyzed 452 subjects, 46.7% women and 53.3% men with a median age of 19 (18-20) years. Based on the clinical and biochemical evaluation, SBP, DBP, serum glucose levels, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, insulin, leptin and HOMA-IR were within reference limits. However, considering the 75th percentile, 25% of the subjects exhibited HOMA-IR levels > 3.08, 30.5% were classified as overweight, and 10.6% as obese according to their BMI (Table 1).

When classified by sex, weight, SBP, DBP, glucose and triglycerides levels were higher in men, while HDL, insulin and leptin levels were higher in women (Table 1). Regarding serum amino acids levels, aspartate, serine and arginine were significantly higher in women, while histidine, methionine, isoleucine, leucine, valine and the sum of BCAAs were higher in men (Table 1).

When categorizing the subjects based on IR, we observed that 44.5% of the subjects presented IR. As expected, individuals with IR showed higher weight, BMI, SBP, DBP, glucose, triglycerides, insulin and leptin levels, while their HDL levels were lower compared to those without IR (Table 2).

Moreover, we observed that subjects with IR had higher levels of aspartate, glutamate, arginine, alanine, tyrosine, methionine, phenylalanine, lysine, isoleucine, leucine, valine and the sum of BCAAs, while glycine levels were lower than subjects without IR (Table 2).

Genotype frequencies

We determined the genotypic frequencies of the 18 SNPs among the subjects. We found that all homozygotes with the common allele had a frequency higher than 35%, and particularly, the SNPs present in *TAT*, *OTC*, *HAL*, *BCAT2* and *BCKDH* had a frequency higher than 80%.

Regarding heterozygotes, the frequency in 15 SNPs was greater than 15%; and finally, for the homozygotes of the non-common allele (variant), 6 SNPs had a frequency greater than 10% (*GPT*, *DLD*, *SLC1A4*, *PPM1K* [rs9637599 y rs1440581], and *GCKR*).

Furthermore, among the 18 evaluated SNPs, 10 SNPs were found to be in Hardy-Weinberg equilibrium (*TAT*, *HGD*, *GPT*, *HAL*, *BCAT2*, *PRODH*, *DLD*, *SLC7A9*, *PPM1K*, and *GCKR*) (Supplementary table 2).

GRS for HOMA-IR

Among all the models analyzed in the multiple linear regression analysis (Supplementary table 4), the model with the highest number of SNPs significantly associated with HOMA-IR included the following: rs2255543 (*HGD*), rs5747933 (*PRODH*), rs6943999 (*DLD*) and rs1007160 (*SLC7A9*) (Table 3). Subsequently, the GRS was calculated based on the standardized β coefficient and the effect size for each SNP. The GRS explained 24.6% of the HOMA-IR variability adjusted by BMI, sex and age ($R^2 = 0.246$, $p < 0.01$).

Characteristics of subjects based on GRS

The GRS was categorized into tertiles, revealing that subjects in the highest tertile (high GRS) with a cutoff point ≥ 0.836 had significantly higher HOMA-IR values than subjects in the first and second tertiles (Figure 1). Interestingly, subjects with a high GRS showed higher levels of total cholesterol, triglycerides and insulin levels than subjects with a low GRS (≤ 0.624 , $p < 0.05$). In addition, subjects with high GRS showed a trend toward increased weight, BMI, glucose, total cholesterol, triglycerides and leptin levels when compared to subjects with medium GRS (Table 4). Finally, subjects with a high GRS had slightly higher arginine levels than subjects with a low GRS ($p < 0.05$). Some amino acids, such as aspartate and glutamate, showed an upward trend, while glycine and proline exhibited a downward trend in their concentrations among subjects with a

high GRS compared to those with a low GRS, although they were not statistically significant (Table 5).

Discussion

Our study shows that a GRS calculated using the number of risk alleles of the SNPs rs2255543 in *HGD*, rs5747933 in *PRODH*, rs6943999 in *DLD*, and rs1007160 in *SLC7A9* was associated with HOMA-IR. Subjects with a high GRS had higher total cholesterol, triglycerides levels and lower arginine levels than subjects with a low GRS.

Information regarding the potential causal relationship between these SNPs and IR remains limited. At this point, we can only speculate about their implications. Homogentisate 1,2-dioxygenase (HGD) is an enzyme involved in tyrosine metabolism that converts homogentisic acid (HGA) to malate and acetoacetate (Zatkova et al., 2020). Mutations in the *HGD* gene (Ascher et al., 2019) lead to an autosomal recessive disorder known as alkaptonuria, which is characterized by the absence of HGD causing an accumulation of HGA (Sharabi & Goudar, 2022). Alkaptonuria is characterized by dark urine, bluish-black pigmentation in the connective tissue and arthritis (Davison et al., 2019; Introne et al., 2021). Moreover, a decrease in HGD activity could potentially result in decreased malate levels, thereby impacting the tricarboxylic cycle, oxidative phosphorylation, as well as amino acid and glucose metabolism, as suggested for clear cell renal carcinoma (Wang et al., 2022). However, to our knowledge this is the first finding of a possible relationship between the rs2255543 in *HGD* and IR. Further studies are needed to understand the effect of this SNP and the activity of HGD and its consequences on IR development.

Proline dehydrogenase (*PRODH*) participates in the first step of proline catabolism. A previous study found that rs5747933 in *PRODH* was associated with high serum proline concentrations (Koshiba et al., 2020), suggesting that this SNP may decrease *PRODH* activity.

High proline concentrations are associated with a higher incidence of T2D in the Chinese (Chen et al., 2021) and Japanese (Nakamura et al., 2014) adult population. Additionally, proline levels are positively correlated with IR in Mexican young adults (Guevara-Cruz et al., 2018).

The exact mechanism by which altered proline levels are related to T2D or IR remains unclear. However, some hypotheses could be the following: a) the increase in proline might be related to pancreatic cell dysfunction. Prolonged proline exposure increased basal insulin secretion and decreased glucose-stimulated insulin secretion in both clonal INS1-E insulinoma cells and isolated rat islets (Liu et al., 2016; Vettore et al., 2021). b) Proline may function as a redox modulator. Both proline synthesis and catabolism are intricately involved in redox-active mechanisms. For instance, the catabolic activity of PRODH generates ATP and, when excessively active, leads to an elevation in reactive oxygen species (ROS) production (Vettore et al., 2021). Several studies have linked the production of ROS to IR (Di Meo et al., 2017; Henriksen et al., 2011; Luc et al., 2019) c) The modulation of glutamate production can impact glucagon secretion. Proline oxidation results in glutamate production, which in turn induces glucagon release in pancreatic alpha cells (Cabrera et al., 2008; Zmazek et al., 2022). Additionally, glutamate facilitates the conversion of pyruvate to alanine. Glucagon secretion stimulates hepatic gluconeogenesis, while the high availability of alanine serves as a gluconeogenic substrate, potentially amplifying this metabolic pathway (Chen et al., 2021).

Regarding the SNP rs6943999, it is located in the promoter region of the *DLD* gene. Dihydropyridine dehydrogenase (DLD) is an enzyme that catalyzes the oxidation of NADH to NAD⁺ in the glycine cleavage system. Moreover, DLD is the E3 component of three multienzyme dehydrogenase complexes (pyruvate, alpha-ketoglutarate, and BCKDH complex). The BCKDH complex modulates BCAA catabolism. Subjects with IR and obesity have increased serum BCAAs levels (Wurtz et al., 2013), which could be due to both a decrease in the expression of BCAA catabolic enzymes or a decrease

in its activity (Lackey et al., 2013). The increase in BCAAs may cause the activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, subsequently activating downstream kinases such as p70S6 ribosomal kinase (p70S6K or S6K). This kinase can phosphorylate insulin receptor substrate (IRS-1), potentially leading to the suppression of insulin signaling on serine/threonine residues (Lu et al., 2013; Nie et al., 2018). Furthermore, DLD also conforms the pyruvate dehydrogenase complex, implying that a decrease in DLD expression might be associated to an accumulation of pyruvate, a gluconeogenic substrate, particularly during prolonged fasting. An excess of pyruvate would increase gluconeogenesis (Rui, 2014). That said further research is needed to determine whether the presence of rs6943999 affects *DLD* expression altering BCAA and pyruvate homeostasis, and thus, IR.

SLC7A9 encodes for a sodium-independent cationic amino acids transporter, which is primarily responsible for the uptake of certain amino acids, such as cystine, lysine, arginine and neutral amino acids (Kandasamy et al., 2018).

However, to our knowledge, there are no studies reporting an association between rs1007160 and IR. Lower expression of amino acid transporters, including *SLC7A9*, has been observed in hepatocytes from mice with diet-induced obesity, and this decrease was associated with hepatic steatosis, hyperlipidemia, obesity, and IR (Le et al., 2021; Schumann et al., 2020). As a non-synonymous SNP, rs1007160 could potentially impact the structure or function of the transporter (Ramensky et al., 2002), resulting in a lower uptake of amino acids such as arginine and potentially affecting regulatory mechanisms. For example, arginine is the main substrate for nitric oxide synthesis. Through this pathway, arginine modulates glucose and lipid oxidation, and insulin sensitivity (Jobgen et al., 2006). In addition, arginine can also activate the mTOR signaling mechanism, promoting protein synthesis and cell growth (Alves et al., 2019).

Concerning the differences on amino acids levels observed between men and women, our results are consistent with previous reports demonstrating that men have higher histidine, methionine, tyrosine and BCAA concentrations than women (Mikkola et al., 2020; Palacios-González et al., 2022; Seibert et al., 2015). A possible explanation to the lower concentration of BCAAs in women could be related to the high catabolism of BCAAs in adipocytes (Green et al., 2016), and the higher amount of body fat present in women (Bredella, 2017). Moreover, methionine has been positively associated with adiposity; in fact, methionine restriction is thought to improve insulin sensitivity and increase weight loss in humans and mice (Epner et al., 2002; Stone et al., 2014). Our study has several strengths. Firstly, it stands as one of the initial studies to evaluate various SNPs in genes associated with amino acid metabolism, and their relationship with IR risk in a population of young Mexican adults. Secondly, these results provide evidence of novel SNPs linked to IR, along with the identification of amino acids as potential biomarkers for cardiometabolic risk. Thirdly, the implementation of the GRS might facilitate the early identification of young subjects at increased risk of IR. This approach, involving the evaluation of diverse SNPs, could have a greater clinical impact than the assessment of a single SNP alone. While our findings must be validated in an independent population, subjects with higher GRS may benefit from preventive lifestyle interventions and/or pharmacological treatment to reduce obesity to prevent the development of IR. Moreover, another limitation of our study lies in its cross-sectional design, which precludes to determine the causality of the results. Further research is required to evaluate whether these SNPs indeed harbor a causal relationship with the development of IR over a time interval.

In conclusion, we calculated a GRS using the number of risk alleles of the SNPs in *HGD*, *PRODH*, *DLD* and *SLC7A9* genes. Subjects with high GRS had higher levels of HOMA-IR, insulin, total cholesterol and triglycerides, and lower levels of arginine than subjects with low GRS. The application of a GRS based on variant of genes associated with amino acid metabolism may be useful for the early identification of subjects at increased risk of IR.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank all the members of the Departamento Fisiología de la Nutrición, as well as the staff of the Laboratorio Clínico de la Facultad de Ciencias Químicas and all the participants that supported this effort.

Funding

This work was supported by CONACYT-202721 and CONACYT-CF2019-2096049 to LGN, by CONACYT-PN-2016-01-3324 to MGC, and by consultancy and industrial services 17 and 34 to JMVM from Facultad de Ciencias Químicas from the Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

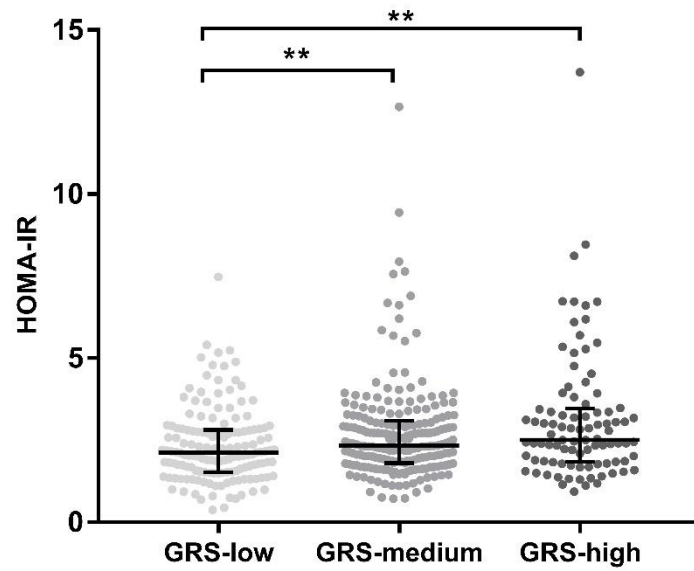


Figure 1. Insulin resistance, quantified by the HOMA-IR, across groups stratified into tertiles according to the genetic risk score (GRS) derived from the best model in a total of 452 subjects. Data are shown as median (25th - 75th percentile). **Kruskal-Wallis. The difference is significant $p < 0.01$.

Table 1. Anthropometric, clinical, and biochemical characteristics of participants

Characteristic	Total sample (n=452)	Male (n=241)	Female (n=211)	p ¹
Age (years)	19 (18-20)	19 (18-20)	19 (18-20)	-
Weight (kg)	65.5 (58-75.8)	70.5 (63-79.7)	60 (52.5-69)	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.9 (21.5-26.8)	23.8 (21.6-26.5)	23.9 (21.3-26.9)	0.867
Systolic blood pressure (mmHg)	110 (100-110)	110 (100-115)	110 (100-110)	< 0.001
Diastolic blood pressure(mmHg)	70 (60-80)	70 (70-80)	70 (60-70)	0.001
Glucose (mg/dL)	79 (74-85)	80 (76-86)	78 (73-83)	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	151 (132-173)	151 (128-174)	153 (135-173)	0.513
HDL cholesterol (mg/dL)	66.4 (57.6-75.3)	64 (56.3-74.3)	68.9 (59.1-76.9)	0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	61.1 (44-79.7)	61.2 (42-81)	61 (48-79)	0.729
Triglycerides (mg/dL)	100 (73-135)	108 (77-147)	92 (71-123)	0.002
Insulin (µU/mL)	12 (8.94-15.7)	11.3 (8.65-14.5)	12.3 (9.6-16.8)	0.007
Leptin (ng/mL)	11.4 (4.7-20.7)	5.27 (3.14-9.05)	20.4 (14.2-28.6)	< 0.001
HOMA-IR	2.33 (1.73-3.08)	2.27 (1.68-2.95)	2.34 (1.83-3.34)	0.086
Aspartate (µM)	28.3 (22.8-34.2)	26.5 (22-31.6)	30.8 (24.2-37.3)	< 0.001
Glutamate (µM)	85.9 (71-102)	86.4 (72-101)	85 (69.3-103)	0.366
Serine (µM)	127 (108-147)	124 (108-145)	134 (111-155)	0.007
Histidine (µM)	61.8 (39.2-72.5)	63.2 (41.5-74.7)	60.9 (20.5-69.7)	0.045
Glycine (µM)	258 (205-322)	258 (207-322)	256 (202-323)	0.917
Threonine (µM)	160 (120-198)	161 (125-197)	159 (119-200)	0.741
Arginine (µM)	84 (70.9-96.2)	81.1 (69.6-94.1)	88.7 (73.9-97.7)	0.005
Alanine (µM)	557 (464-645)	550 (463-639)	561 (464-647)	0.587
Tyrosine (µM)	55.1 (46.4-64.7)	55 (46.6-65.9)	55 (46.1-64)	0.408
Valine (µM)	179 (136-230)	186 (146-244)	174 (131-220)	0.009
Methionine (µM)	70.7 (43.4-99.5)	77.2 (49-103)	60.1 (37.5-89.9)	0.006
Phenylalanine (µM)	68.4 (53.7-83.7)	67.4 (53.3-83.2)	69.4 (54.6-84.6)	0.256
Isoleucine (µM)	55.2 (45.4-65.3)	59.5 (50.1-68.3)	52 (43.5-61)	< 0.001
Leucine (µM)	116 (96.5-132)	123 (105-138)	109 (88.6-125)	< 0.001
Lysine (µM)	168 (140-200)	170 (141-203)	167 (137-197)	0.142
Proline (µM)	176 (123-229)	182.5 (133-239)	171.2 (117-220)	0.075
BCAA (µM)	358 (290-425)	375 (308-448)	343 (274-391)	< 0.001

(n=452).

Data are shown as median (25th - 75th percentile). BMI: Body Mass Index; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; HOMA-IR: Homeostatic model assessment; BCAA: Branched Chain Amino Acids.

¹ Mann-Whitney U test.

Table 2. Anthropometric, clinical, and biochemical characteristics in subjects with or without insulin resistance (n=452).

Characteristic	With IR (n=201)	Without IR (n=251)	p ¹
Weight (kg)	70.5 (60.7-80)	63 (56-71)	< 0.001
BMI (kg/m ²)	25.6 (22.4-29.2)	22.7 (21-25)	< 0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	110 (100-120)	110 (100-110)	< 0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	70 (70-80)	70 (60-70)	< 0.001
Glucose (mg/dL)	82 (77-88)	78 (72-81)	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL)	153 (135-174)	150 (130-173)	0.296
HDL cholesterol (mg/dL)	62.6 (55.1-72)	68.8 (60.3-77.2)	< 0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	64.4 (44.8-80)	59.4 (42.8-79.5)	0.364
Triglycerides (mg/dL)	119 (85.7-163)	86 (67-117)	< 0.001
Insulin (μU/mL)	16.2 (14.1-19.9)	9.41 (7.77-10.9)	< 0.001
Leptin (ng/mL)	15.8 (8.52-26.6)	7.63 (3.66-16)	< 0.001
Aspartate (μM)	30.7 (24-37)	27 (21.7-32)	< 0.001
Glutamate (μM)	91.4 (74.1-107)	82.8 (69.4-94)	< 0.001
Serine (μM)	127 (108-146)	128 (110-150)	0.575
Histidine (μM)	60.4 (28.1-69.6)	62.2 (42.4-74.3)	0.169
Glycine (μM)	249 (196-305)	262 (209-337)	0.011
Threonine (μM)	161 (120-205)	159 (121-195)	0.887
Arginine (μM)	87 (72-97.9)	82 (70.6-94)	0.045
Alanine (μM)	586 (488-693)	539 (446-613)	< 0.001
Tyrosine (μM)	59.1 (51-68.2)	51 (44.3-61.4)	< 0.001
Valine (μM)	200 (150-247)	167 (128-222)	< 0.001
Methionine (μM)	77.1 (46.2-103)	61.7 (38.2-96.8)	0.049
Phenylalanine (μM)	74.9 (60.5-86.9)	64.7 (51-79)	< 0.001
Isoleucine (μM)	56.4 (48-68.4)	54.2 (44.8-62.8)	0.040
Leucine (μM)	122 (104-140)	110 (93.7-129)	< 0.001
Lysine (μM)	178 (149-205)	164 (135-191)	0.001
Proline (μM)	184 (124-242)	168 (121-220)	0.093
BCAA (μM)	381 (317-449)	339 (278-406)	0.008

Data are shown as mean median (25th - 75th percentile). HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; BCAA: Branched Chain Amino Acids.

¹Mann-Whitney U test.

Table 3. Genotype frequencies associated with risk of insulin resistance as assessed by HOMA-IR (n=452).

Gene	Chromosome	SNP	Genotype			Risk allele IR ¹	β Coefficient		p ²
			n (%)	n (%)	n (%)		Not Standardized ± EE	Standardized	
<i>HGD</i>	3	rs2255543	TT 312 (69)	TA 125 (27.6)	AA 15 (3.31)	T	0.25 ± 0.13	0.088	0.057 ^a
<i>PRODH</i>	22	rs5747933	GG 311 (68.8)	GT 129 (28.5)	TT 12 (2.65)	G	0.34 ± 0.13	0.119	0.011
<i>DLD</i>	7	rs6943999	AA 179 (39.6)	AT 217 (48)	TT 56 (12.4)	A	0.21 ± 0.10	0.094	0.044
<i>SLC7A9</i>	19	rs1007160	GG 342 (75.7)	GT 97 (21.5)	TT 13 (2.88)	G	0.35 ± 0.14	0.117	0.012

HGD: Homogentisate 1,2-Dioxygenase; *PRODH*: Proline Dehydrogenase 1; *DLD*: Dihydropyridine Dehydrogenase; *SLC7A9*: Solute Carrier Family 7 Member 9; SNP: Single Nucleotide Polymorphism; EE: Typical error.

¹Risk allele for insulin resistance (IR) based on the Homeostatic Model Assessment (HOMA-IR).

²The association between the SNP and HOMA-IR was obtained with a multiple linear regression model.

^aThe difference is marginally significant.

Table 4. Anthropometric, clinical, and biochemical parameters of subjects according to the genetic risk score for HOMA-IR (n=452)

Characteristic	GRS-low	GRS-medium	GRS-high	p ¹
	T1 (0.624)	T2 (0.742)	T3 (0.836)	
	n=149	n=211	n=92	
Weight (kg)	64 (57-74)	65 (57-77)	68.2 (60.2-76.5)	0.120
BMI (kg/m ²)	23.5 (21.6-26.1)	23.7 (21.2-27)	25.2 (22-27)	0.073
SBP (mmHg)	110 (100-110)	110 (100-110)	110 (100-110)	0.545
DBP (mmHg)	70 (60-80)	70 (60-80)	70 (60-80)	0.972
Glucose (mg/dL)	78 (73-85)	79 (74-85)	80 (75-87.7)	0.057
TC (mg/dL)	150 (125-167) ^b	151 (133-173) ^{ab}	160 (135-179) ^a	0.044*
HDL (mg/dL)	66 (56.7-74.9)	67 (58.5-76.2)	64.3 (56-74)	0.480
LDL (mg/dL)	69 (40.1-79)	61 (44.7-80)	65.8 (47.7-85)	0.168
TG (mg/dL)	91 (73-127) ^b	99 (71-133) ^{ab}	115 (85-156) ^a	0.003*
Insulin (μU/mL)	10.8 (8.14-14.2) ^b	12 (9.64-16) ^a	13.1 (9.37-17.5) ^a	0.002*
Leptin (ng/mL)	13.3 (4.22-17.9)	11.6 (4.83-20.7)	15.5 (4.80-26.1)	0.063
HOMA-IR	2.12 (1.52-2.82) ^b	2.34 (1.79-3.08) ^a	2.51 (1.84-3.50) ^a	0.001*

Data are shown as median (25th - 75th percentile). GRS: Genetic Risk Score; T1: First tertile; T2: Second tertile; T3: Third tertile; HOMA-IR: Homeostatic model assessment; BMI: Body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TC: total cholesterol; HDL: High-density lipoprotein cholesterol; LDL: Low-density lipoprotein cholesterol; TG: Triglycerides.

¹Differences are based on Kruskal-Wallis. Games-Howell's multiple comparisons post-hoc test where groups with different letters are statistically significant, where a > b.

* The difference is significant $p \leq 0.05$.

Table 5. Serum amino acid concentrations of subjects according to the genetic risk score for HOMA-IR (n=452).

Characteristic	GRS-low	GRS-medium	GRS-high	p ¹
	T1 (0.624)	T2 (0.742)	T3 (0.836)	
	n=149	n=211	n=92	
Aspartate (μM)	28.5 (22.7-35)	27 (22.1-33.1)	30 (25.2-35)	0.123
Glutamate (μM)	86.9 (72-100)	83.6 (68.4-103)	89 (73.9-107)	0.134
Serine (μM)	131 (112-150)	123 (108-147)	133 (107-150)	0.216
Histidine (μM)	63.2 (39.9-73.6)	62.5 (41-73.5)	58.5 (27-67)	0.378
Glycine (μM)	272 (213-326)	258 (200-326)	244 (201-293)	0.180
Threonine (μM)	163 (125-201)	155 (119-193)	164 (120-208)	0.402
Arginine (μM)	86.3 (74-99) ^a	81.2 (70-93.5) ^b	86.2 (69.5-95.7) ^{a,b}	0.014
Alanine (μM)	549 (457-621)	561 (461-656)	565 (484-669)	0.310
Tyrosine (μM)	55.1 (47.5-64)	53.8 (46.1-64.1)	56 (46.4-67)	0.751
Valine (μM)	180 (134-229)	180 (135-233)	174 (144-228)	0.996
Methionine (μM)	70.7 (37.3-94.8)	68 (44.4-97.6)	85.6 (46-107)	0.245
Phenylalanine (μM)	71 (53.2-86.9)	66.5 (52.3-82.7)	70 (57.3-82.9)	0.258
Isoleucine (μM)	56.1 (48.4-66)	54.9 (45.2-63.6)	55 (44.5-66.6)	0.596
Leucine (μM)	116 (97-132)	116 (94.3-133)	119 (96-134)	0.812
Lysine (μM)	169 (136-202)	167 (140-199)	169 (149-200)	0.720
Proline (μM)	191 (128-250)	175 (123-229)	160 (116-207)	0.070
BCAA (μM)	356 (294-421)	361 (288-433)	372 (287-426)	0.919

Data are shown as median (25th - 75th percentile). GRS: Genetic Risk Score; T1: First tertile; T2: Second tertile; T3: Third tertile; HOMA-IR: Homeostatic model assessment; BCAA: Branched Chain Amino Acids.

¹Differences are based on Kruskal-Wallis. Games-Howell's multiple comparisons post-hoc test where groups with different letters are statistically significant, where a > b.

Supplementary Data

Supplemental Table 1. Single nucleotide polymorphisms associated with cardiometabolic risk factors.

GEN	NAME	CHR	SNP	ALLELE (REFERENCE/VARIANT)	CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS OR ASSOCIATED ALTERATIONS OF PLASMA AMINO ACIDS	REPORTED RISK ALLELE	REFERENCE
TAT	Tyrosine Aminotransferase	16	rs74344827	G/A	Enzyme associated with tyrosine increase.	A	(Kettunen et al., 2012).
HGD	Homogentisate 1,2-Dioxygenase	3	rs2255543	T/A	Gene related to alterations in amino acid and glucose metabolism.	-	(Wang et al., 2022)
GSTZ1	Glutathione S-Transferase Zeta 1	14	rs1046428	T/C	Gene related to alterations in amino acid and glucose metabolism.	-	(Wang et al., 2022)
GPT	Glutamic-Pyruvate Transaminase	8	rs1063739	C/A	Gene predictive of T2D, CVD, MetS and IR.	A	(Sookoian & Pirola, 2015)
OTC	Ornithine Transcarbamylase	38	rs1800321	A/G	Hypertension	A	(Dumont et al., 2009)
ASPG	Asparaginase	14	rs1744284	C/G	-	-	-
HAL	Histidine Ammonia-Lyase	12	rs7297245	C/T	-	-	-
BCAT2	Branched Chain Amino Acid Transaminase 2	19	rs11548193	G/C	Increased BCAA levels in obese subjects. Relationship with IR.	C	(Guizar-Heredia et al., 2021) (Vargas-Morales et al., 2021) (González-Salazar et al., 2021) (Teslovich et al., 2018)
BCKDH	Branched Chain Keto Acid Dehydrogenase	19	rs45500792	T/G	Increased BCAA levels in obese subjects. Relationship with MetS and IR.	G	(Guizar-Heredia et al., 2021) (Serralde-Zúñiga et al., 2014).
PRODH	Proline Dehydrogenase 1	22	rs5747933	G/T	Associated with high levels of circulating proline.	T	(Imaizumi et al., 2019) (Koshiba et al., 2020)
DLD	Dihydrolipoamide Dehydrogenase	7	rs6943999	A/T	-	-	-
SHMT1	Serine Hydroxymethyltransferase 1	17	rs1979277	G/A	Increases the risk of CVD.	A	(Poddar, 2020)
MTR	5-Methyltetrahydrofolate-Homocysteine Methyltransferase	1	rs1805087	A/G	Increases the risk of CVD. Relationship with dyslipidemias.	G	(Poddar, 2020) (Li et al., 2015) (Lei et al., 2008)
SLC1A4	Solute Carrier Family 1 Member 4	2	rs759458	G/A	Gene related to serum valine levels.	-	(Kettunen et al., 2012).
SLC7A9	Solute Carrier Family 7 Member 9	19	rs1007160	G/T	-	-	-
PPM1K	Protein Phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ Dependent 1K	4	rs9637599	A/C	Association with fasting circulating BCAA levels. Relationship with valine levels.	C	(Mahendran et al., 2017) (Kettunen et al., 2016)

GEN	NAME	CHR	SNP	ALLELE (REFERENCE/VARIANT)	CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS OR ASSOCIATED ALTERATIONS OF PLASMA AMINO ACIDS	REPORTED RISK ALLELE	REFERENCE
PPM1K	Protein Phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ Dependent 1K	4	rs1440581	T/C	Increased serum BCAA and risk of T2D.	C	(Hu et al., 2021) (Xuan et al., 2018) (Lotta et al., 2016).
GCKR	Glucokinase Regulator	2	rs1260326	T/C	Increased serum isoleucine. Association with hyperglycemia and high LDL-C levels. Association with MetS.	T	(Lotta et al., 2016). (Burgess et al., 2021) (Zahedi et al., 2021)

SNP: Single nucleotide polymorphism; CHR: Chromosome; T2D: Type 2 diabetes; CVD: Cardiovascular disease; MetS: Metabolic syndrome; IR: Insulin resistance; BCAA: Branched chain amino acids. LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol.

Supplemental Table 2. Genotypic frequencies of the study subjects (n=452).

Gen	SNP	Homozygotes n (%)	Heterozygotes n (%)	Variant Homozygotes n (%)	HWE p
TAT	rs74344827	GG 379 (83.8)	GA 72 (15.9)	AA 1 (0.22)	0.200*
HGD	rs2255543	TT 312 (69)	TA 125 (27.6)	AA 15 (3.31)	0.570*
GSTZ1	rs1046428	TT 168 (37.1)	TC 284 (62.8)	CC 0 (0.0)	<0.001
GPT	rs1063739	CC 159 (35.1)	CA 218 (48.2)	AA 75 (16.5)	0.980*
OTC	rs1800321	AA 395 (87.3)	AG 32 (7.07)	GG 25 (5.53)	<0.001
ASPG	rs1744284	CC 203 (44.9)	CG 245 (54.2)	GG 4 (0.88)	<0.001
HAL	rs7297245	CC 371 (82.1)	CT 76 (16.8)	TT 5 (1.11)	0.610*
BCAT2	rs11548193	GG 381 (84.3)	GC 68 (15)	CC 3 (0.66)	0.980*
BCKDH	rs45500792	TT 402 (88.9)	TG 41 (9.07)	GG 9 (1.99)	<0.001
PRODH	rs5747933	GG 311 (68.8)	GT 129 (28.5)	TT 12 (2.65)	0.750*
DLD	rs6943999	AA 179 (39.6)	AT 217 (48)	TT 56 (12.4)	0.430*
SHMT1	rs1979277	GG 342 (75.7)	GA 91 (20.1)	AA 19 (4.20)	<0.001
MTR	rs1805087	AA 303 (67)	AG 122 (27)	GG 27 (6)	<0.001
SLC1A4	rs759458	GG 327 (72.3)	GA 24 (5.3)	AA 101 (22.3)	<0.001
SLC7A9	rs1007160	GG 342 (75.7)	GT 97 (21.5)	TT 13 (2.88)	0.060*
PPM1K	rs9637599	AA 240 (53.1)	AC 81 (17.9)	CC 131 (29)	<0.001
PPM1K	rs1440581	TT 172 (38.1)	TC 213 (47.1)	CC 67 (14.8)	0.930*
GCKR	rs1260326	TT 194 (42.9)	TC 209 (46.2)	CC 49 (10.8)	0.510*

SNP: Single nucleotide polymorphism; HWE: Hardy-Weinberg equilibrium.

* Hardy-Weinberg equilibrium $p > 0.05$.

Supplemental Table 3. Candidate single nucleotide polymorphisms associated with insulin resistance of the study subjects (n=452)

Gen	SNP	Homozygotes	Heterozygotes	Variant Homozygotes	Presumed Risk Allele ¹	Presumed Reference Risk Allele
		GG n=379	GA n=72	AA n=1		
TAT	rs74344827	2.34 (1.74-3.18)	2.19 (1.66-2.95)	0.99 (0.99-0.99)	G	A
		TT n=312	TA n=125	AA n=15		
HGD	rs2255543	2.35 (1.75-3.21)	2.32 (1.69-2.91)	2.20 (1.67-3.01)	T	-
		CC n=159	CA n=218	AA n=75		
GPT	rs1063739	2.67 (1.88-3.35)	2.19 (1.61-2.87)	2.33 (1.80-2.94)	C	A
		CC n=371	CT n=76	TT n=5		
HAL	rs7297245	2.32 (1.71-3.10)	2.35 (1.83-3.12)	2.36 (1.52-3.01)	T	-
		GG n=381	GC n=68	CC n=3		
BCAT2	rs11548193	2.32 (1.72-3.06)	2.48 (1.79-3.18)	2.28 (1.78-8.0)	C	C
		GG n=311	GT n=129	TT n=12		
PRODH	rs5747933	2.39 (1.74-3.25)	2.19 (1.75-2.88)	2.22 (1.30-2.79)	G	T
		AA n=179	AT n=217	TT n=56		
DLD	rs6943999	2.41 (1.82-3.24)	2.30 (1.68-2.94)	2.11 (1.67-2.95)	A	-
		GG n=342	GT n=97	TT n=13		
SLC7A9	rs1007160	2.39 (1.79-3.19)	2.19 (1.60-2.76)	2.02 (1.57-3.73)	G	-
		TT n=172	TC n=213	CC n=67		
PPM1K	rs1440581	2.22 (1.78-2.87)	2.44 (1.70-3.26)	2.33 (1.62-3.22)	C	C
		TT n=194	TC n=209	CC n=49		
GCKR	rs1260326	2.31 (1.66-3.05)	2.36 (1.82-3.22)	2.26 (1.75-2.97)	T	T

SNP: Single nucleotide polymorphism.¹The risk allele was selected based on the highest median HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment). Data presented in median (percentile 25th-75th).

Supplemental Table 4. Multiple linear regression models for the choice of genetic risk score for HOMA-IR (n=452)

Model	Gen	SNP	Coefficient (β)		SD	p	R ²		
			Unstandardized	Standardized					
1	TAT	rs74344827	0.099	0.024	0.189	0.600	0.027		
	HGD	rs2255543	0.246	0.087	0.132	0.063			
	GPT	rs1063739	0.136	0.062	0.104	0.190			
	HAL	rs7297245	0.087	0.024	0.171	0.611			
	BCAT2	rs11548193	-0.030	-0.008	0.184	0.870			
	PRODH	rs5747933	0.358	0.124	0.137	0.009			
	DLD	rs6943999	0.194	0.085	0.108	0.075			
	SLC7A9	rs1007160	0.335	0.111	0.141	0.018			
	PPM1K	rs1440581	0.027	0.012	0.103	0.793			
GCKR	rs1260326	0.000	0.000	0.109	0.998				
2	TAT	rs74344827	0.099	0.024	0.189	0.599	0.029		
	HGD	rs2255543	0.246	0.087	0.132	0.062			
	GPT	rs1063739	0.136	0.062	0.103	0.188			
	HAL	rs7297245	0.087	0.024	0.170	0.610			
	BCAT2	rs11548193	-0.030	-0.008	0.184	0.869			
	PRODH	rs5747933	0.358	0.124	0.137	0.009			
	DLD	rs6943999	0.194	0.085	0.108	0.073			
	SLC7A9	rs1007160	0.335	0.111	0.141	0.018			
	PPM1K	rs1440581	0.027	0.012	0.103	0.792			
3	TAT	rs74344827	0.100	0.025	0.188	0.597	0.031		
	HGD	rs2255543	0.246	0.087	0.132	0.063			
	GPT	rs1063739	0.137	0.062	0.103	0.187			
	HAL	rs7297245	0.085	0.023	0.170	0.616			
	PRODH	rs5747933	0.356	0.123	0.136	0.009			
	DLD	rs6943999	0.194	0.085	0.108	0.072			
	SLC7A9	rs1007160	0.335	0.111	0.141	0.018			
	PPM1K	rs1440581	0.028	0.013	0.103	0.786			
	4	TAT	rs74344827	0.100	0.025	0.188		0.595	0.034
HGD		rs2255543	0.246	0.087	0.131	0.062			
GPT		rs1063739	0.137	0.063	0.103	0.184			
HAL		rs7297245	0.087	0.024	0.169	0.609			
PRODH		rs5747933	0.357	0.123	0.136	0.009			
DLD		rs6943999	0.193	0.085	0.107	0.073			
SLC7A9		rs1007160	0.334	0.111	0.141	0.018			
5		TAT	rs74344827	0.101	0.025	0.188	0.592	0.035	
		HGD	rs2255543	0.240	0.085	0.131	0.068		
	GPT	rs1063739	0.136	0.062	0.103	0.188			
	PRODH	rs5747933	0.352	0.122	0.135	0.009			
	DLD	rs6943999	0.195	0.086	0.107	0.070			
	SLC7A9	rs1007160	0.332	0.110	0.140	0.018			
	6	HGD	rs2255543	0.240	0.085	0.131	0.067		0.037
		GPT	rs1063739	0.137	0.063	0.103	0.184		
		PRODH	rs5747933	0.354	0.122	0.135	0.009		
DLD		rs6943999	0.194	0.085	0.107	0.071			
SLC7A9		rs1007160	0.336	0.112	0.140	0.017			
7	HGD	rs2255543	0.249	0.088	0.131	0.057	0.035		
	PRODH	rs5747933	0.345	0.119	0.135	0.011			
	DLD	rs6943999	0.215	0.094	0.106	0.044			
	SLC7A9	rs1007160	0.352	0.117	0.140	0.012			

SNP: Single nucleotide polymorphism; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment.

7. CONCLUSIONES

El índice genético demostró que los sujetos con un puntaje más alto presentaban valores más elevados de HOMA-RI, indicando que tienen una mayor predisposición al riesgo de RI y de SM en comparación con aquellos sujetos con un índice genético bajo. Además, mostraron niveles más altos de glucosa, colesterol total y triglicéridos, así como de insulina, y niveles ligeramente más bajos de arginina. Por otro lado, estos índices genéticos también pueden ser aplicados para evaluar la respuesta a intervenciones dietarias. Donde en nuestra investigación también encontramos que un índice genético bajo se asoció con una mejor respuesta a isoleucina a diferencia de aquellos sujetos con un índice genético alto (Anexo).

Finalmente, podemos destacar tres aspectos. En primer lugar, estos resultados indican que la susceptibilidad genética puede influir en los cambios en diversos componentes metabólicos concretamente los aminoácidos, lo que aumenta el riesgo de desarrollar RI y SM. En segundo lugar, los factores genéticos como las VG también pueden tener efectos sobre la respuesta a intervenciones dietarias. En tercer lugar, la construcción de índices genéticos podría ser una excelente herramienta para identificar tanto a individuos con mayor riesgo a RI así como a los individuos que responderán favorablemente a estas intervenciones, esto con el fin de implementar estrategias preventivas que involucren modificaciones en el plan de alimentación o modificaciones en el estilo de vida y reducir el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.

8. REFERENCIAS

- Abdalla, S. A. S., & Elfaghi, R. (2014). Perspective on Interaction between Lipid and Branched Chain Amino Acids (BCAA) in Developing Insulin Resistance. *Medicine Journal*, 1(1), 8–12. <http://www.openscienceonline.com/journal/med>
- Alves, A., Bassot, A., Bulteau, A. L., Pirola, L., & Morio, B. (2019). Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases. *Nutrients*, 11(6), 1356. <https://doi.org/10.3390/NU11061356>
- Ascher, D. B., Spiga, O., Sekelska, M., Pires, D. E. V., Bernini, A., Tiezzi, M., Kralovicova, J., Borovska, I., Soltysova, A., Olsson, B., Galderisi, S., Cicaloni, V., Ranganath, L., Santucci, A., & Zatkova, A. (2019). Homogentisate 1,2-dioxygenase (HGD) gene variants, their analysis and genotype–phenotype correlations in the largest cohort of patients with AKU. *European Journal of Human Genetics*, 27(6), 888-902. <https://doi.org/10.1038/S41431-019-0354-0>
- Asghari, G., Farhadnejad, H., Teymoori, F., Mirmiran, P., Tohidi, M., & Azizi, F. (2018). High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults. *Journal of Diabetes*, 10(5), 357–364. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12639>
- Bredella, M. A. (2017). Sex Differences in Body Composition. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1043, 9–27. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_2
- Bröer, S., & Bröer, A. (2017). Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochemical Journal*, 474(12), 1935–1963. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160822>
- Brown, A. E., & Walker, M. (2016). Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Current Cardiology Reports*, 18(8). <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4>

- Burgess, S., Malik, R., Liu, B., Mason, A. M., Georgakis, M. K., Dichgans, M., & Gill, D. (2021). Dose-response relationship between genetically proxied average blood glucose levels and incident coronary heart disease in individuals without diabetes mellitus. *Diabetologia*, *64*(4), 845–849. <https://doi.org/10.1007/S00125-020-05377-0>
- Cabrera, O., Jacques-Silva, M. C., Speier, S., Yang, S. N., Köhler, M., Fachado, A., Vieira, E., Zierath, J. R., Kibbey, R., Berman, D. M., Kenyon, N. S., Ricordi, C., Caicedo, A., & Berggren, P. O. (2008). Glutamate Is a Positive Autocrine Signal for Glucagon Release. *Cell Metabolism*, *7*(6), 545-554. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2008.03.004>
- Chen, S., Miki, T., Fukunaga, A., Eguchi, M., Kochi, T., Nanri, A., Kabe, I., & Mizoue, T. (2022). Associations of serum amino acids with insulin resistance among people with and without overweight or obesity: A prospective study in Japan. *Clinical Nutrition*, *41*(8), 1827–1833. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2022.06.039>
- Chen, Y., Wang, N., Dong, X., Zhu, J., Chen, Y., Jiang, Q., & Fu, C. (2021). Associations between serum amino acids and incident type 2 diabetes in Chinese rural adults. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, *31*(8), 2416–2425. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2021.05.004>
- Choi, S. W., Mak, T. S. H., & O'Reilly, P. F. (2020). Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature Protocols*, *15*(9), 2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
- Corella, D., & Ordovas, J. M. (2017). Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Revista Espanola de Cardiologia*, *70*(9), 744–753. <https://doi.org/10.1016/J.REC.2017.05.011>
- Davison, A. S., Hughes, A. T., Milan, A. M., Sireau, N., Gallagher, J. A., & Ranganath, L. R. (2019). Alkaptonuria – Many questions answered, further challenges beckon. *Annals Of Clinical Biochemistry*, *57*(2), 106–120. <https://doi.org/10.1177/0004563219879957>

- Di Meo, S., Iossa, S., & Venditti, P. (2017). Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *The Journal of Endocrinology*, 233(1), R15–R42. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0598>
- Drozd, D., Alvarez-Pitti, J., Wójcik, M., Borghi, C., Gabbianelli, R., Mazur, A., Herceg-čavrak, V., Lopez-Valcarcel, B. G., Brzeziński, M., Lurbe, E., & Wühl, E. (2021). Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood. *Nutrients*, 13(11) 4176. <https://doi.org/10.3390/NU13114176/S1>
- Dumont, J., Meroufel, D., Bateurs, C., Hansmannel, F., Bensemain, F., Cottel, D., Hamon, M., Lambert, J. C., Ducimetière, P., Amouyel, P., Zureik, M., & Brousseau, T. (2009). Association of ornithine transcarbamylase gene polymorphisms with hypertension and coronary artery vasomotion. *American Journal of Hypertension*, 22(9), 993–1000. <https://doi.org/10.1038/AJH.2009.110>
- Epner, D. E., Morrow, S., Wilcox, M., & Houghton, J. L. (2002). Nutrient intake and nutritional indexes in adults with metastatic cancer on a phase I clinical trial of dietary methionine restriction. *Nutrition and Cancer*, 42(2), 158–166. https://doi.org/10.1207/S15327914NC422_2
- Fernández-Travieso, J. C. (2016). Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. *DOAJ (DOAJ: Directory Of Open Access Journals)*. 47(2), 106–119. <https://doaj.org/article/10b40d0df01f415eb0c11792cca0043e>
- Gholami, F., Rasaei, N., Samadi, M., Yekaninejad, M. S., Keshavarz, S. A., Javdan, G., Karimi, Z., & Mirzaei, K. (2022). The relationship of genetic risk score with cardiometabolic risk factors: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12872-022-02888-Z>

- González-Salazar, L. E., Granados-Portillo, O., Medina-Vera, I., Pichardo-Ontiveros, E., Vigil-Martínez, A., Guizar-Heredia, R., Palacios-González, B., Arteaga-Sánchez, L., Hernández-Gómez, K. G., Avila-Nava, A., Serralde-Zúñiga, A. E., Flores-López, A., Noriega, L. G., Torres, N., Olin-Sandoval, V., Vázquez-Manjarrez, N., Domínguez-Velázquez, Z. N., Reyes-García, J. G., Tovar, A. R., & Guevara-Cruz, M. (2021). Effect of the *BCAT2* polymorphism (rs11548193) on plasma branched-chain amino acid concentrations after dietary intervention in subjects with obesity and insulin resistance. *The British Journal of Nutrition*, 128(1), 43-54. <https://doi.org/10.1017/S0007114521002920>
- Green, C. R., Wallace, M., Divakaruni, A. S., Phillips, S. A., Murphy, A. N., Ciaraldi, T. P., & Metallo, C. M. (2016). Branched chain amino acid catabolism fuels adipocyte differentiation and lipogenesis. *Nature Chemical Biology*, 12(1), 15-21. <https://doi.org/10.1038/NCHEMBIO.1961>
- Guasch-Ferré, M., Hruby, A., Toledo, E., Clish, C. B., Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., & Hu, F. B. (2016). Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*, 39(5), 833–846. <https://doi.org/10.2337/DC15-2251>
- Guevara-Cruz, M., Medina-Vera, I., Flores-López, A., Aguilar-López, M., Smith, C. E., Parnell, L. D., Lee, Y. C., Lai, C. Q., Tovar, A. R., Ordovás, J. M., & Torres, N. (2019). Development of a genetic score to predict an increase in HDL cholesterol concentration after a dietary intervention in adults with metabolic syndrome. *Journal of Nutrition*, 149(7), 1116–1121. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz060>
- Guevara-Cruz, M., Vargas-Morales, J. M., Méndez-García, A. L., López-Barradas, A. M., Granados-Portillo, O., Ordaz-Nava, G., Rocha-Viggiano, A. K., Gutierrez-Leyte, C. A., Medina-Cerda, E., Rosado, J. L., Morales, J. C., Torres, N., Tovar, A. R., & Noriega, L. G. (2018). Amino acid profiles of young adults differ by sex, body mass index and insulin resistance. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(4), 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.01.001>

- Guizar-Heredia, R., Tovar, A. R., Granados-Portillo, O., Pichardo-Ontiveros, E., Flores-López, A., González-Salazar, L. E., Arteaga-Sanchez, L., Medina-Vera, I., Orozco-Ruiz, X., Torres, N., Noriega, L. G., & Guevara-Cruz, M. (2021). Serum amino acid concentrations are modified by age, insulin resistance, and BCAT2 rs11548193 and BCKDH rs45500792 polymorphisms in subjects with obesity. *Clinical Nutrition*, 40(6), 4209–4215. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2021.01.037>
- Henriksen, E. J., Diamond-Stanic, M. K., & Marchionne, E. M. (2011). Oxidative Stress and the Etiology of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Free Radical Biology & Medicine*, 51(5), 993-999. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2010.12.005>
- Hu, W., Liu, Z., Yu, W., Wen, S., Wang, X., Qi, X., Hao, H., Lu, Y., Li, J., Li, S., & Zhou, H. (2021). Effects of *PPM1K* rs1440581 and rs7678928 on serum branched-chain amino acid levels and risk of cardiovascular disease. *Annals of Medicine*, 53(1), 1316–1326. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1965204>
- Igo, R. P., Kinzy, T. G., & Cooke Bailey, J. N. (2019). Genetic Risk Scores. *Current Protocols in Human Genetics*, 104(1). <https://doi.org/10.1002/cphg.95>
- Imaizumi, A., Adachi, Y., Kawaguchi, T., Higasa, K., Tabara, Y., Sonomura, K., Sato, T. aki, Takahashi, M., Mizukoshi, T., Yoshida, H. o., Kageyama, N., Okamoto, C., Takasu, M., Mori, M., Noguchi, Y., Shimba, N., Miyano, H., Yamada, R., & Matsuda, F. (2019). Genetic basis for plasma amino acid concentrations based on absolute quantification: a genome-wide association study in the Japanese population. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 27(4), 621–630. <https://doi.org/10.1038/S41431-018-0296-Y>
- Introne, W. J., Perry, M., & Chen, M. (2021). Alkaptonuria. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1454/>
- Jobgen, W. S., Fried, S. K., Fu, W. J., Meininger, C. J., & Wu, G. (2006). Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 17(9), 571–588. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2005.12.001>

- Kandasamy, P., Gyimesi, G., Kanai, Y., & Hediger, M. A. (2018). Amino acid transporters revisited: New views in health and disease. *Trends in Biochemical Sciences*, *43*(10), 752–789. <https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2018.05.003>
- Kettunen, J., Demirkan, A., Würtz, P., Draisma, H. H. M., Haller, T., Rawal, R., Vaarhorst, A., Kangas, A. J., Lyytikäinen, L. P., Pirinen, M., Pool, R., Sarin, A. P., Soininen, P., Tukiainen, T., Wang, Q., Tiainen, M., Tynkkynen, T., Amin, N., Zeller, T., ... Ala-Korpela, M. (2016). Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA. *Nature Communications*, *7*(1), 11122. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS11122>
- Kettunen, J., Tukiainen, T., Sarin, A. P., Ortega-Alonso, A., Tikkanen, E., Lyytikäinen, L. P., Kangas, A. J., Soininen, P., Würtz, P., Silander, K., Dick, D. M., Rose, R. J., Savolainen, M. J., Viikari, J., Kähönen, M., Lehtimä, C., Currency Signki, T., Pietiläinen, K. H., Inouye, M., McCarthy, M. I., ... Ripatti, S. (2012). Genome-wide association study identifies multiple loci influencing human serum metabolite levels. *Nature Genetics*, *44*(3), 269–276. <https://doi.org/10.1038/ng.1073>
- Koshiba, S., Motoike, I. N., Saigusa, D., Inoue, J., Aoki, Y., Tadaka, S., Shirota, M., Katsuoka, F., Tamiya, G., Minegishi, N., Fuse, N., Kinoshita, K., & Yamamoto, M. (2020). Identification of critical genetic variants associated with metabolic phenotypes of the Japanese population. *Communications Biology*, *3*(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01383-5>
- Lackey, D. E., Lynch, C. J., Olson, K. C., Mostaedi, R., Ali, M., Smith, W. H., Karpe, F., Humphreys, S., Bedinger, D. H., Dunn, T. N., Thomas, A. P., Oort, P. J., Kieffer, D. A., Amin, R., Bettaieb, A., Haj, F. G., Permana, P., Anthony, T. G., & Adams, S. H. (2013). Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, *304*(11), E1175-E1187. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00630.2012>

- Le, J., Fu, Y., Han, Q., Wei, X., Ji, H., Chen, Y., Wang, Q., Pi, P., Li, J., Lin, X., Zhang, X., Zhang, Y., & Ye, J. (2021). Restoration of mRNA Expression of Solute Carrier Proteins in Liver of Diet-Induced Obese Mice by Metformin. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.720784>
- Lei, H., Song, X. M., Zhu, W. L., & Li, Y. (2008). Plasma homocysteine and gene polymorphisms associated with the risk of hyperlipidemia in northern Chinese subjects. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 21(6), 514–520. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60011-8](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60011-8)
- Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/S13073-020-00742-5>
- Li, S. X., Imamura, F., Schulze, M. B., Zheng, J., Ye, Z., Agudo, A., Ardanaz, E., Aune, D., Boeing, H., Dorransoro, M., Dow, C., Fagherazzi, G., Grioni, S., Gunter, M. J., Huerta, J. M., Ibsen, D. B., Jakobsen, M. U., Kaaks, R., Key, T. J., ... Wareham, N. J. (2018). Interplay between genetic predisposition, macronutrient intake and type 2 diabetes incidence: analysis within EPIC-InterAct across eight European countries. *Diabetologia*, 61(6), 1325–1332. <https://doi.org/10.1007/S00125-018-4586-2>
- Li, W. X., Lv, W. W., Dai, S. X., Pan, M. L., & Huang, J. F. (2015). Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*, 14(1), 101–101. <https://doi.org/10.1186/S12944-015-0099-X>
- Liu, Z., Jeppesen, P. B., Gregersen, S., Larsen, L. B., & Hermansen, K. (2016). Chronic Exposure to Proline Causes Aminoacidotoxicity and Impaired Beta-Cell Function: Studies In Vitro. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 13(1), 66. <https://doi.org/10.1900/RDS.2016.13.66>
- Lizarzaburu Robles, J. C. (2014). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de La Facultad de Medicina*, 74(4), 315. <https://doi.org/10.15381/anales.v74i4.2705>

- Lotta, L. A., Scott, R. A., Sharp, S. J., Burgess, S., Luan, J., Tillin, T., Schmidt, A. F., Imamura, F., Stewart, I. D., Perry, J. R. B., Marney, L., Koulman, A., Karoly, E. D., Forouhi, N. G., Sjögren, R. J. O., Näslund, E., Zierath, J. R., Krook, A., Savage, D. B., ... Langenberg, C. (2016). Genetic Predisposition to an Impaired Metabolism of the Branched-Chain Amino Acids and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomisation Analysis. *PLoS Medicine*, 13(11), e1002179. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002179>
- Lowry, D. E., Fenwick, P. H., Roke, K., Jeejeebhoy, K., Dhaliwal, R., Brauer, P., Royall, D., Tremblay, A., Klein, D., & Mutch, D. M. (2019). Variants in APOA5 and ADIPOQ moderate improvements in metabolic syndrome during a one-year lifestyle intervention. *Lifestyle Genomics*, 11(2), 80–89. <https://doi.org/10.1159/000494331>
- Lu, J., Xie, G., Jia, W., & Jia, W. (2013). Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids. *Front. Med.*, 7(1), 53–59. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0255-5>
- Luc, K., Schramm-Luc, A., Guzik, T. J., & Mikolajczyk, T. P. (2019). Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 70(6). <https://doi.org/10.26402/JPP.2019.6.01>
- Mahendran, Y., Jonsson, A., Have, C. T., Allin, K. H., Witte, D. R., Jørgensen, M. E., Grarup, N., Pedersen, O., Kilpeläinen, T. O., & Hansen, T. (2017). Genetic evidence of a causal effect of insulin resistance on branched-chain amino acid levels. *Diabetologia*, 60(5), 873–878. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4222-6>
- Mardinoglu, A., Gogg, S., Lotta, L. A., Stančáková, A., Nerstedt, A., Boren, J., Blüher, M., Ferrannini, E., Langenberg, C., Wareham, N. J., Laakso, M., & Smith, U. (2018). Elevated Plasma Levels of 3-Hydroxyisobutyric Acid Are Associated With Incident Type 2 Diabetes. *EBioMedicine*, 27, 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.008>

- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28*(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Mikkola, T. M., Salonen, M. K., Kajantie, E., Kautiainen, H., & Eriksson, J. G. (2020). Associations of Fat and Lean Body Mass with Circulating Amino Acids in Older Men and Women. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *75*(5), 885–891. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLZ126>
- Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, *16*(3), 1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>
- Morandi, A., Bonnefond, A., Lobbens, S., Yengo, L., Del Giudice, E. M., Grandone, A., Lévy-Marchal, C., Weill, J., Maffei, C., & Froguel, P. (2016). Associations between type 2 diabetes-related genetic scores and metabolic traits, in obese and normal-weight youths. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(11), 4244–4250. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2432>
- Nakamura, H., Jinzu, H., Nagao, K., Noguchi, Y., Shimba, N., Miyano, H., Watanabe, T., & Iseki, K. (2014). Plasma amino acid profiles are associated with insulin, C-peptide and adiponectin levels in type 2 diabetic patients. *Nutrition & Diabetes*, *4*(9), e133. <https://doi.org/10.1038/NUTD.2014.32>
- Nie, C., He, T., Zhang, W., Zhang, G., & Ma, X. (2018). Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(4), 954. <https://doi.org/10.3390/IJMS19040954>
- Palacios-González, B., León-Reyes, G., Rivera-Paredes, B., Ibarra-González, I., Vela-Amieva, M., Flores, Y. N., Canizales-Quinteros, S., Salmerón, J., & Velázquez-Cruz, R. (2022). Targeted Metabolomics Revealed a Sex-Dependent Signature for Metabolic Syndrome in the Mexican Population. *Nutrients*, *14*(18), 3678. <https://doi.org/10.3390/NU14183678>

- Palmer, N. D., Stevens, R. D., Antinozzi, P. A., Anderson, A., Bergman, R. N., Wagenknecht, L. E., Newgard, C. B., & Bowden, D. W. (2015). Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *100*(3), E463–E468. <https://doi.org/10.1210/JC.2014-2357>
- Poddar, R. (2020). Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. *Experimental Neurology*, *336*, 113541. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2020.113541>
- Ramensky, V., Bork, P., & Sunyaev, S. (2002). Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Research*, *30*(17), 3894-3900. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKF493>
- Regla, M. F., Thielmann, K., & Bormey Quiñones, M. B. (2013). Determinantes individuales y sociales de salud en medicina familiar. *Revista Cubana de Salud Publica*, *38*(3), 484-490. <https://doi.org/10.1590/s0864-34662012000300014>
- Rui, L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, *4*(1). <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>
- Sahmay, S., Aydogan Mathyk, B., Sofiyeva, N., Atakul, N., Azemi, A., & Erel, T. (2018). Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, *224*, 159–164. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2018.03.007>
- Sánchez-Arias, A. G., Bobadilla-Serrano, M. E., Dimas-Altamirano, B., Gómez-Ortega, M., & González-González, G. (2016). Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel Heart diseases: the leading cause of morbidity in a third-level hospital. *Revista Mexicana de Cardiología*, *27*(3), 98–102. www.medigraphic.com/revmexcardiolwww.medigraphic.org.mx
- Schetz, M., De Jong, A., Deane, A. M., Druml, W., Hemelaar, P., Pelosi, P., Pickkers, P., Reintam-Blaser, A., Roberts, J., Sakr, Y., & Jaber, S. (2019). Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, *45*(6), 757–769. <https://doi.org/10.1007/S00134-019-05594-1>

- Schumann, T., König, J., Henke, C., Willmes, D. M., Bornstein, S. R., Jordan, J., Fromm, M. F., & Birkenfeld, A. L. (2020). Solute carrier transporters as potential targets for the treatment of metabolic disease. *Pharmacological Reviews*, 72(1), 343-379. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015735>
- Secretaría de salud. (2009). Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. (NOM-030-SSA2-2009). <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR21.pdf>
- Seibert, R., Abbasi, F., Hantash, F. M., Caulfield, M. P., Reaven, G., & Kim, S. H. (2015). Relationship between insulin resistance and amino acids in women and men. *Physiological Reports*, 3(5), e12392. <https://doi.org/10.14814/PHY2.12392>
- Serralde-Zúñiga, A. E., Guevara-Cruz, M., Tovar, A. R., Herrera-Hernández, M. F., Noriega, L. G., Granados, O., & Torres, N. (2014). Omental adipose tissue gene expression, gene variants, branched-chain amino acids, and their relationship with metabolic syndrome and insulin resistance in humans. *Genes and Nutrition*, 9(6), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S12263-014-0431-5/FIGURES/6>
- Sharabi, A. F., & Goudar, R. B. (2022). Alkaptonuria. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560571/>
- Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2015). Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World Journal of Gastroenterology*, 21(3), 711–725. <https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I3.711>
- Stone, K. P., Wanders, D., Orgeron, M., Cortez, C. C., & Gettys, T. W. (2014). Mechanisms of increased in vivo insulin sensitivity by dietary methionine restriction in mice. *Diabetes*, 63(11), 3721–3733. <https://doi.org/10.2337/DB14-0464>
- Sun, D., Zhou, T., Li, X., Heianza, Y., Liang, Z., Bray, G. A., Sacks, F. M., & Qi, L. (2019). Genetic susceptibility, dietary protein intake, and changes of blood pressure. *Hypertension*, 74(6), 1460–1467. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13510>

- Teslovich, T. M., Kim, D. S., Yin, X., Stančáková, A., Jackson, A. U., Wielscher, M., Naj, A., Perry, J. R. B., Huyghe, J. R., Stringham, H. M., Davis, J. P., Raulerson, C. K., Welch, R. P., Fuchsberger, C., Locke, A. E., Sim, X., Chines, P. S., Narisu, N., Kangas, A. J., ... Mohlke, K. L. (2018). Identification of seven novel loci associated with amino acid levels using single-variant and gene-based tests in 8545 Finnish men from the METSIM study. *Human Molecular Genetics*, 27(9), 1664–1674. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy067>
- Tovar, A. R., Ascencio, C., Torres, N., Gómez, E., & Bourges, H. (1996). Neutral and basic amino acid concentrations in plasma during the day in subjects fed with two model rural and two model urban Mexican diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63(3), 335–341. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.3.335>
- Vargas-Morales, J. M., Guizar-Heredia, R., Méndez-García, A. L., Palacios-Gonzalez, B., Schcolnik-Cabrera, A., Granados, O., López-Barradas, A. M., Vázquez-Manjarrez, N., Medina-Vera, I., Aguilar-López, M., Tovar-Palacio, C., Ordaz-Nava, G., Rocha-Viggiano, A. K., Medina-Cerda, E., Torres, N., Ordovas, J. M., Tovar, A. R., Guevara-Cruz, M., & Noriega, L. G. (2021). Association of BCAT2 and BCKDH polymorphisms with clinical, anthropometric and biochemical parameters in young adults. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 31(11), 3210–3218. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2021.07.011>
- Vettore, L. A., Westbrook, R. L., & Tennant, D. A. (2021). Proline metabolism and redox; maintaining a balance in health and disease. *Amino Acids*, 53(12), 1779–1788. <https://doi.org/10.1007/S00726-021-03051-2>
- Wang, J., Chang, H., Su, M., Qiao, Y., Sun, H., Zhao, Y., Zhang, S., & Shan, C. (2022). Identification of HGD and GSTZ1 as Biomarkers Involved Metabolic Reprogramming in Kidney Renal Clear Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4583. <https://doi.org/10.3390/IJMS23094583>

- Wang, T. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Cheng, S., Rhee, E. P., McCabe, E., Lewis, G. D., Fox, C. S., Jacques, P. F., Fernandez, C., O'Donnell, C. J., Carr, S. A., Mootha, V. K., Florez, J. C., Souza, A., Melander, O., Clish, C. B., & Gerszten, R. E. (2011). Metabolite Profiles and the Risk of Developing Diabetes. *Nature Medicine*, *17*(4), 448-453. <https://doi.org/10.1038/NM.2307>
- Wurtz, P., Soininen, P., Kangas, A. J., Rönnemaa, T., Lehtimäki, T., Kähönen, M., Viikari, J. S., Raitakari, O. T., & Ala-Korpela, M. (2013). Branched-Chain and Aromatic Amino Acids Are Predictors of Insulin Resistance in Young Adults. *Diabetes Care*, *36*(3), 648-655. <https://doi.org/10.2337/DC12-0895>
- Xuan, L., Hou, Y., Wang, T., Li, M., Zhao, Z., Lu, J., Xu, Y., Chen, Y., Qi, L., Wang, W., Bi, Y., & Xu, M. (2018). Association of branched chain amino acids related variant rs1440581 with risk of incident diabetes and longitudinal changes in insulin resistance in Chinese. *Acta Diabetologica*, *55*(9), 901–908. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1165-4>
- Zahedi, A. S., Akbarzadeh, M., Sedaghati-Khayat, B., Seyedhamzehzadeh, A., & Daneshpour, M. S. (2021). GCKR common functional polymorphisms are associated with metabolic syndrome and its components: a 10-year retrospective cohort study in Iranian adults. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *13*(1), 20–20. <https://doi.org/10.1186/S13098-021-00637-4>
- Zatkova, A., Ranganath, L., & Kadasi, L. (2020). Alkaptonuria: Current Perspectives. *The Application of Clinical Genetics*, *13*, 37-47. <https://doi.org/10.2147/TACG.S186773>
- Zheng, Y., Li, Y., Qi, Q., Hruby, A., Manson, J. A. E., Willett, W. C., Wolpin, B. M., Hu, F. B., & Qi, L. (2016). Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *International Journal of Epidemiology*, *45*(5), 1482–1492. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw143>
- Zmazek, J., Grubelnik, V., Markovič, R., & Marhl, M. (2022). Modeling the Amino Acid Effect on Glucagon Secretion from Pancreatic Alpha Cells. *Metabolites*, *12*(4), 348. <https://doi.org/10.3390/METABO12040348>

REPORTE DE SIMILITUD

Diseño y validación de un índice genético asociado al metabolismo de aminoácidos para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos jóvenes mexicanos con factores de riesgo para síndrome metabólico

INFORME DE ORIGINALIDAD

11%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

1	cienciasquimicas.uaslp.mx Internet	58 palabras – 2%
2	hdl.handle.net Internet	56 palabras – 2%
3	sedici.unlp.edu.ar Internet	25 palabras – 1%
4	www.dspace.uce.edu.ec Internet	15 palabras – 1%
5	helvia.uco.es Internet	14 palabras – 1%
6	unab.edu.co Internet	11 palabras – < 1%
7	www.cochranelibrary.com Internet	10 palabras – < 1%
8	www.researchgate.net Internet	10 palabras – < 1%

RESEARCH ARTICLE

Genetic risk score for insulin resistance based on gene variants associated to amino acid metabolism in young adults

Eunice Lares-Villaseñor¹*, Martha Guevara-Cruz²*, Samuel Salazar-García¹, Omar Granados-Portillo², Mariela Vega-Cárdenas³, Miguel Ernesto Martínez-Leija¹, Isabel Medina-Vera⁴, Luis E. González-Salazar⁵, Lilliana Arteaga-Sanchez², Rocío Guízar-Heredia², Karla G. Hernández-Gómez², Aurora E. Serralde-Zúñiga⁶, Edgar Pichardo-Ontiveros², Adriana M. López-Barradas², Laura Guevara-Pedraza⁶, Guillermo Ordaz-Nava², Azalia Avila-Nava⁷, Armando R. Tovar², Patricia E. Cossio-Torres⁸, Ulises de la Cruz-Mosso⁹, Celia Aradillas-García¹⁰, Diana P. Portales-Pérez¹, Lilia G. Noriega^{2*}, Juan M. Vargas-Morales^{1*}

1 Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México, **2** Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México, **3** Laboratorio de Nutrición, Departamento de Ciencias en Investigación Aplicadas en Ambiente y Salud, Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México, **4** Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México, **5** Servicio de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México, **6** Universidad Anáhuac México, Ciudad de México, México, **7** Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, IMSS-Bienestar, Mérida, Yucatán, Mexico, **8** Departamento de Salud Pública y Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México, **9** Red de Inmunonutrición y Genómica Nutricional en las Enfermedades Autoinmunes, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México, **10** Facultad de Medicina, Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

* These authors contributed equally to this work.

* lilia.noriega@incmnsz.mx (LGN); juan.vargas@uaslp.mx (JMVM)



OPEN ACCESS

Citation: Lares-Villaseñor E, Guevara-Cruz M, Salazar-García S, Granados-Portillo O, Vega-Cárdenas M, Martínez-Leija ME, et al. (2024) Genetic risk score for insulin resistance based on gene variants associated to amino acid metabolism in young adults. *PLoS ONE* 19(2): e0299543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299543>

Editor: Hongsong Zhang, Nanjing Medical University affiliated Nanjing Hospital: Nanjing First Hospital, CHINA

Received: September 19, 2023

Accepted: February 12, 2024

Published: February 29, 2024

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299543>

Copyright: © 2024 Lares-Villaseñor et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Circulating concentration of arginine, alanine, aspartate, isoleucine, leucine, phenylalanine, proline, tyrosine, taurine and valine are increased in subjects with insulin resistance, which could in part be attributed to the presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within genes associated with amino acid metabolism. Thus, the aim of this work was to develop a Genetic Risk Score (GRS) for insulin resistance in young adults based on SNPs present in genes related to amino acid metabolism. We performed a cross-sectional study that included 452 subjects over 18 years of age. Anthropometric, clinical, and biochemical parameters were assessed including measurement of serum amino acids by high performance liquid chromatography. Eighteen SNPs were genotyped by allelic discrimination. Of these, ten were found to be in Hardy-Weinberg equilibrium, and only four were used to construct the GRS through multiple linear regression modeling. The GRS was calculated using the number of risk alleles of the SNPs in *HGD*, *PRODH*, *DLD* and *SLC7A9* genes. Subjects with high GRS (≥ 0.836) had higher levels of glucose, insulin, homeostatic model assessment- insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol and triglycerides, and lower levels of arginine than subjects with low GRS ($p < 0.05$). The application of a GRS based on variants



OPEN ACCESS

EDITED BY
Karsten Königstein,
University of Basel, Switzerland

REVIEWED BY
Deepesh Khanna,
Nova Southeastern University, United States
Andrew James Williams,
University of St Andrews, United Kingdom
Jack Evans,
University of Tasmania, Australia

*CORRESPONDENCE
J. M. Vargas-Morales
✉ juan.vargas@uaslp.mx

[†]These authors have contributed equally to this work

RECEIVED 23 February 2023
ACCEPTED 25 April 2023
PUBLISHED 17 May 2023

CITATION
Lares-Villaseñor E, Salazar-García S, Cossío-Torres PE, Medina-Jasso DL, Aradillas-García C, Portales-Pérez DP and Vargas-Morales JM (2023) Glycemia and associated factors in a pediatric population in Mexico.
Front. Pediatr. 11:1172837.
doi: 10.3389/fped.2023.1172837

COPYRIGHT
© 2023 Lares-Villaseñor, Salazar-García, Cossío-Torres, Medina-Jasso, Aradillas-García, Portales-Pérez and Vargas-Morales. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Glycemia and associated factors in a pediatric population in Mexico

E. Lares-Villaseñor^{1†}, S. Salazar-García^{1†}, P. E. Cossío-Torres², D. L. Medina-Jasso³, C. Aradillas-García³, D. P. Portales-Pérez⁴ and J. M. Vargas-Morales^{1*}

¹Laboratorio de Análisis Clínicos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico, ²Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico, ³Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud (CIAAS), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico, ⁴Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina (CICSaB), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico

Aims: In this study, we evaluated the association of sociodemographic, lifestyle and cardiometabolic factors with blood glucose levels in children and adolescents in Mexico.

Methods: An analytical cross-sectional study of 642 children and adolescents aged 6 to 19 years from different educational centers located in municipalities of the state of San Luis Potosí, Mexico, was carried out. Pearson χ^2 and Spearman correlation tests and multiple linear regression models were used to evaluate the associations of the variables with glycemia.

Results: The prevalence of prediabetes was 8.0% in both sexes. Male participants were more likely to develop hyperglycemia than female participants (OR 2.7, 95% CI: 1.5–5.0). The variables associated with glucose levels were male sex, high socioeconomic status, inadequate diet, high blood pressure, and increased total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides, which also explained up to 15.6% ($p < 0.05$) of the variability in glucose concentrations.

Conclusion: The detection of sociodemographic, lifestyle and cardiometabolic factors in children and adolescents will contribute to the implementation of prevention strategies for cardiometabolic diseases, among which prediabetes is common.

KEYWORDS

glycemia, adolescents, risk factor, factors, children

Highlights

- Sociodemographic, lifestyle and cardiometabolic factors were related to glycemia.
- A total of 29.7% of the participants slept less than 8 h a day.
- The prevalence of prediabetes was 8% in children and adolescents in Mexico.
- Male participants were more likely to develop hyperglycemia than female participants.
- Sociodemographic and cardiometabolic factors explained 15.6% of the variability in both sexes and 17.3% of the variability in males.

1. Introduction

Noncommunicable chronic diseases (NCDs) are characterized by a slow progression, a long duration, and a high mortality rate resulting from a combination of different factors, including biological, environmental, social, economic and lifestyle factors (1, 2). Among the main NCDs are cardiovascular diseases (CVDs), chronic respiratory diseases, cancer

ANEXO

Desarrollo de una puntuación genética para predecir la respuesta a una intervención dietaria en adultos con factores de riesgo de síndrome metabólico

Resumen

Introducción: Los cambios en los niveles plasmáticos de aminoácidos se correlacionan con los factores de riesgo del Síndrome Metabólico (SM). Aunque las intervenciones dietarias (ID) pueden reducir estos niveles, no todos los pacientes tienen una buena respuesta, debido potencialmente a variantes genéticas. Una puntuación de predicción genética (GPS) podría estimar la respuesta de un individuo a las ID, facilitando la implementación de dietas personalizadas adaptadas a la predisposición genética de cada individuo y a sus características clínicas.

Objetivo: Desarrollar un GPS para predecir la respuesta dietaria en sujetos mexicanos con factores de riesgo de SM.

Métodos: Este estudio empleó un diseño de cohorte prospectivo. Los participantes eran mexicanos de entre 18 y 60 años con uno o más factores de riesgo de SM. Durante un período de 2 meses, se llevó a cabo una ID de acuerdo con las recomendaciones del NCEP-ATP III. Se evaluaron variables antropométricas, clínicas y bioquímicas, incluidos los aminoácidos medidos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC; Agilent 1260 Infinity). Todos los parámetros se evaluaron antes y después de la ID. Para construir el GPS se utilizaron variantes genéticas previamente relacionadas con alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos. Los valores del GPS, destinados a predecir la respuesta de la isoleucina a la ID, se calcularon para cada individuo sumando el número de alelos de efecto en 4 genes (*TAT*, *HGD*, *BCAT2* y *SLC7A9*). El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., EE.UU.).

Resultados: De un total de 98 participantes, 35 (35.7%) eran varones y 63 (64.3%) mujeres, con una mediana de edad de 34 años. Los 98 sujetos se inscribieron en el estudio; sin embargo, sólo 65 participantes completaron la ID.

El GPS para la respuesta de isoleucina a la dieta se clasificó en categorías de respuesta alta y baja: ≤ 0.676 para respuesta alta y > 0.676 para respuesta baja. Los individuos con un GPS más alto mostraron concentraciones elevadas de isoleucina tras la ID, mientras que aquellos con un GPS más bajo mostraron una disminución de las concentraciones de isoleucina ($p < 0.05$).

Conclusiones: Los individuos con un GPS bajo demostraron una respuesta dietaria más favorable, caracterizada por niveles más bajos de isoleucina, en comparación con aquellos con un GPS alto. Así pues, el GPS podría resultar valioso para predecir la respuesta de la isoleucina a la dieta.