

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



**“Correlación entre la resistencia a la insulina y área de grasa visceral
en jóvenes universitarios de Baja California, México.”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA

PRESENTA:

C. Oliver Adán Sollano Trejo

ASESOR DE TESIS:

Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez

Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado

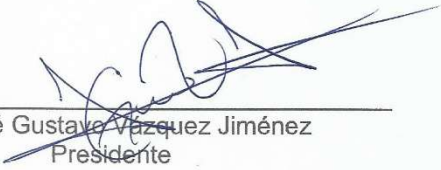


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DE LA FASE ESCRITA DEL TRABAJO TERMINAL

Mexicali, B. C., a 20 de noviembre de 2025

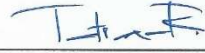
Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "Correlación entre la resistencia a la insulina y área de grasa visceral en jóvenes universitarios de Baja California, México", que para obtener el Diploma de **Grado de Doctor** en Ciencias en Biomedicina, presenta el C. Oliver Adán Sollano Trejo, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto **APROBADO**.




Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez
Presidente




Dra. Ana Gabriela Leija Montoya
Secretario



Dra. Tatiana Romero García
Sinodal



Dr. Octavio Galindo Hernández
Sinodal



Dr. Gerson Ney Hernández Acevedo
Sinodal

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina y Nutrición, así como al Programa de Doctorado en Ciencias en Biomedicina de la Universidad Autónoma de Baja California, gracias por abrirme las puertas y brindarme el espacio académico y las condiciones que hicieron posible este proyecto.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT), agradezco el apoyo recibido a través de la beca que me acompañó durante la formación doctoral. Sin ese respaldo, este trabajo simplemente no habría sido posible.

A mi director de tesis, el Dr. Gustavo Vázquez, y a al comité tutorial: la Dra. Gabriela Leija, la Dra. Tatiana Romero, el Dr. Octavio Galindo y el Dr. Gerson Hernández, muchas gracias por su guía constante, su compromiso genuino y por acompañarme en cada etapa. Les agradezco de todo corazón la paciencia, la comprensión y la disposición que siempre tuvieron, incluso en los momentos más complicados. Su confianza en mi trabajo, aun cuando las circunstancias eran retadoras, fue clave para llegar hasta aquí y ha marcado mi crecimiento tanto profesional como personal.

A la Dra. Marina Trejo, de la Facultad de Deportes, y al Dr. Nicolás Serafín, de CISALUD, quienes desde su labor académica merecían haber formado parte de mi comité. Gracias por orientarme y facilitar tantos aspectos de este proyecto. Su disposición para escuchar, aconsejar y tender la mano cuando más lo necesitaba es algo que valoro profundamente.

A quienes participaron en el estudio, gracias por su colaboración y por hacer posible la generación de los datos que dieron sustento a este trabajo.

A mis colegas, amistades, compañeras y docentes del posgrado, gracias por su compañía, por sus palabras oportunas y por su solidaridad en cada tramo del camino.

Y, finalmente, a mi familia y a mi gente más cercana: gracias por sostenerme con paciencia, cariño y confianza en los momentos de mayor exigencia. Este logro también es de ustedes.

Dedicatoria

Magdiel, gracias por llegar en el momento exacto en el que la soledad empezaba a pesar demasiado. Acompañarme en la última etapa fue un abrazo a mi cansancio, y no tengo duda de que, sin tu aliento, tu paciencia y tu amor, no habría podido llegar al final del camino. Gracias por admirarme incluso cuando yo mismo dudaba, por sostenerme, por contenerme con tu amor desbordado, te amo.

Norma, gracias por tanto... y por siempre. Gracias por nacer, apareciste en mi vida justo cuando más nos necesitábamos, gracias por los kilómetros recorridos, las palabras dichas y escuchadas, por tu techo y abrazo. En estos últimos años has estado en todo, y no tengo palabras suficientes para agradecer tu existencia. Solo tengo amor y agradecimiento por cada pedazo de luz que me regalaste cuando los días se nublaban.

Marisa, Sara, Juan Carlos y Gabriela, sus palabras me alcanzaron aun desde lejos, como si viajaran con urgencia para sostenerme. ¡Sus mensajes! No imaginan cuántas veces me recogieron del suelo. Su cariño y su presencia, incluso a la distancia, fueron un respiro en los días más pesados. Su amistad es un tesoro que guardo en el corazón.

Adriana e Ino, mi familia elegida en Mexicali. Gracias por abrirme su casa, su corazón y su tiempo. Su compañía, su cariño y su respeto fueron un refugio. Gracias por todo.

Marina, Jovis y Diego, mi sangre. Ustedes son hogar, raíces, memoria y cobijo. Gracias por darme techo, alimento y amor cuando más lo necesité. Este logro tiene sus manos, sus voces y su presencia clavadas entre sus páginas.

A mis alumnas y alumnos, gracias por enseñarme a mirar el mundo con ojos menos cansados. Por inspirarme, por impulsarme a crecer, y por recordarme que siempre hay un motivo para seguir adelante. Pero también por aguantarme y cuidarme.

Erick, Luz, Gabriel, Yayis, Pris, Mamá Lucha, Telita, a las amigas, a la familia y también a quienes dudaron de mí: gracias. Unos me sostuvieron, otros me hicieron enfrentarme a mí mismo, pero todos formaron parte del impulso que me trajo hasta aquí. Gracias por cada palabra, cada mensaje, cada meme, cada sticker, cada chisme, cada imagen, cada cosa que me permitió seguir conectado a pesar de la distancia les adoro.

Yael, Dereck y Elian, ustedes son mi motor más profundo. Cada día intento ser alguien mejor para ustedes, para abrirles camino, para mostrarles que sí se puede, incluso cuando parece que no. Les dejo mis huellas por si así lo desean, caminen sobre ellas, pero, sobre todo, deseo que construyan sus propios senderos, llenos de libertad, pasión, locura y amor.

Toto, esto también es tuyo. Te extraño con el alma, con esa nostalgia que no se va. Sigo cosiendo en tu recuerdo motivos para sonreír y continuar. Tu legado camina conmigo, en cada paso, con cada palabra.

Mamá, gracias por cada gesto, cada palabra y cada abrazo que me sostuvo. Por tu bondad, tu calma y tu paz. Tu amor, tu luz y tu confianza me acompañaron incluso en los momentos más oscuros, cuando parecía que nada brillaba. Tu voz siempre es medicina para mi alma y me aterriza. Nada de esto habría sido posible sin ti, preciosa te amo.

Papá, contigo aprendí lo que significa el amor verdadero. De ti conocí la admiración, el respeto y la fuerza que deja una presencia auténtica y grandiosa, y sobre todo, el ejemplo para nunca dejarme caer, para sacar fuerzas desde mis entrañas para seguir siempre en el camino. Gracias por creer siempre en mí, por apoyarme sin medida, por no fallarme nunca, por ser, por existir, por ser mi superhéroe. Esto es por y para ti, te amo abu.

Para todas y todos ustedes, con todo mi amor.

Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico
ADNc – Ácido desoxirribonucleico complementario
AGL – Ácidos Grasos Libres
AGV – Área de Grasa Visceral
Akt – Proteína quinasa B
ARN – Ácido ribonucleico
BIA – Bioimpedancia Eléctrica
CC – Circunferencia de Cintura
CT – Colesterol Total
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
DXA – Absorciometría Dual de Rayos X
ECV – Enfermedad Cardiovascular
ELISA – Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ENSANUT – Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ERE – Estrés del Retículo Endoplásmico
GPCR – Receptor acoplado a proteína G
GAPDH – Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
GV – Grasa visceral
HDL – Lipoproteínas de Alta Densidad
HOMA-IR – Evaluación del Modelo Homeostático para la RI
IKK – IκB quinasa
IL-6 – Interleucina 6
IMC – Índice de Masa Corporal
IP3 – Inositol trifosfato
IRS – Sustrato del Receptor de Insulina
JNK – c-Jun N-terminal quinasa
LDL – Lipoproteínas de Baja Densidad

MCP-1 – Proteína quimioatrayente de monocitos-1
MONW – Obesidad metabólicamente obesa con peso normal
NF- κ B – Factor nuclear kappa B
OMS – Organización Mundial de la Salud
PA – Presión Arterial
PA S/D – Presión Arterial Sistólica/Diastólica
PI3K – Fosfatidilinositol 3-cinasa
PKC – Proteína quinasa C
qPCR / RT-qPCR – Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
RE – Retículo Endoplásmico
RGS2 – Proteína Reguladora de la Señalización de Proteínas G 2
RI – Resistencia a la Insulina
RM – Resonancia Magnética
ROS – Especies reactivas de oxígeno
SERCA – Bomba de calcio del retículo sarco/endoplasmático
SM – Síndrome Metabólico
TAC – Tomografía Axial Computarizada
TAM – Tejido Adiposo Marrón
TAB – Tejido Adiposo Blanco
TBE – Tris/Borato/EDTA
TG – Triglicéridos
TNF- α – Factor de necrosis tumoral alfa
UPR – Respuesta a proteínas mal plegadas

Índice de Tablas y Figuras

Figura 1	17
Figura 2	17
Figura 3	18
Figura 4	34
Tabla 1	33
Tabla 2	35
Figura 5	35
Figura 6	36
Figura 7	37
Figura 8	38
Figura 9	39

Resumen

La obesidad se ha convertido en una pandemia global y en una de las principales causas de mortalidad prevenible. En México, afecta al 75.1% de la población adulta (Shamah-Levy et al., 2022). Entre los distintos tipos de grasa corporal, la grasa visceral se ha identificado como uno de los predictores más importantes e independientes del riesgo cardiometabólico, incluso en personas con un índice de masa corporal (IMC) dentro de rangos normales (Pluta et al., 2022).

La Resistencia a la Insulina (RI), considerada el eje fisiopatológico del Síndrome Metabólico (SM) y etapa previa a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), se asocia con el estrés del retículo endoplásmico (ERE) y con alteraciones en la señalización de la insulina (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017). Recientemente, se ha propuesto que la proteína Reguladora de la Señalización de Proteínas G 2 (RGS2) podría intervenir en este proceso, ya que inhibe la fosforilación de Akt (Vázquez-Jiménez et al., 2021).

El objetivo de presente estudio transversal fue analizar la correlación entre la RI, el área de grasa visceral (AGV) y los niveles de expresión génica de RGS2 en jóvenes universitarios aparentemente sanos. Para ellos se reclutaron 61 participantes de nuevo ingreso a la Facultad de Deportes de la UABC, quienes fueron clasificados en dos grupos: uno con $AGV \geq 100 \text{ cm}^2$ ("grupo problema") y otro con $AGV < 100 \text{ cm}^2$ ("grupo control").

El grupo con mayor AGV presentó diferencias estadísticamente significativas en IMC, circunferencia de cintura, presión arterial, triglicéridos, colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), además de niveles más altos de insulina y menores de adiponectina, lo que refleja RI y la presencia de componentes del SM. A nivel molecular, se observó una tendencia al aumento de la expresión de RGS2 en el grupo con AGV elevada, aunque sin alcanzar significancia estadística.

Estos resultados sugieren que la acumulación de grasa visceral en personas jóvenes se relaciona tempranamente con alteraciones metabólicas y con RI. La tendencia al incremento de RGS2 podría representar un mecanismo molecular inicial, lo que resalta su posible papel como biomarcador o blanco terapéutico en la prevención de la DM2.

Contenido

Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado	i
Agradecimientos	ii
Dedicatoria	iii
Abreviaturas	v
Índice de Tablas y Figuras	vii
Resumen	viii
1. Introducción	1
2. Marco Teórico.....	3
2.1. Obesidad.....	3
2.2. Composición corporal.....	4
2.3. Grasa visceral	6
2.4. Adipocinas.....	7
2.5. Estrés del retículo endoplásmico	9
2.6. Vías de señalización.....	10
2.7. Proteínas RGS	12
2.8. Integración fisiopatológica	13
3. Antecedentes.....	16
4. Planteamiento del Problema	19
5. Justificación	19
6. Hipótesis y Objetivos	20
6.1 Hipótesis	20
6.2 Objetivo general	20
6.3 Objetivos específicos.....	20
7. Materiales y métodos.....	21
7.1. Diseño del estudio.....	21
7.2. Lugar de estudio.....	21
7.3. Periodo de realización	22
7.4. Universo de estudio.....	22
7.5. Muestreo y tamaño de la muestra	22
7.6. Criterios de selección	23
7.6.1. Criterios de inclusión.....	23
7.6.2. Criterios de exclusión.....	23
7.6.3. Criterios de eliminación.....	23
7.7. Variables	24

7.8. Procedimientos.....	25
7.8.1 Convocatoria y preparación de los participantes	25
7.8.2 Mediciones antropométricas y presión arterial	25
7.8.3 Análisis corporal por bioimpedancia eléctrica (BIA).....	25
7.8.4 Obtención de muestras sanguíneas y análisis bioquímico	26
7.8.5 Determinación de insulina y adiponectina mediante ELISA.....	26
7.8.6 Conservación y extracción de ARN.....	29
7.8.7 Verificación de integridad del ARN mediante electroforesis	29
7.8.8 Síntesis de ADNc (retrotranscripción)	30
7.8.9 Cuantificación de la expresión génica mediante RT-qPCR	30
7.8.10 Cálculo de la expresión génica (método $2^{-\Delta\Delta Ct}$).....	32
7.8.11 Análisis estadístico	32
8. Resultados.....	33
8.1. Diferencias antropométricas y composición corporal	33
8.2. Perfil metabólico	34
8.3. Insulina y resistencia a la insulina.....	35
8.4. Adiponectina plasmática.....	36
8.5. Parámetros hemodinámicos	37
8.6. Severidad metabólica mediante Puntuación Z del SM.....	38
8.7. Expresión génica	39
9. Discusión	40
10. Conclusiones	43
11. Bibliografía.....	44
Anexos	51

1. Introducción

La obesidad es una enfermedad caracterizada por el exceso anormal o desproporcionado de tejido adiposo que compromete la salud (OMS, 2025; Secretaría de Salud, 2021). Su prevalencia ha alcanzado niveles pandémicos y se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prevenibles a nivel mundial (Elagizi et al., 2018). En México, más del 75% de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad, y el estado de Baja California supera incluso el promedio nacional (Shamah-Levy et al., 2022).

Aunque el IMC es la herramienta más utilizada para clasificar el estado nutricional, tiene limitaciones importantes: no diferencia entre masa grasa y masa magra, por lo que no refleja con precisión el riesgo cardiometabólico individual. En cambio, la distribución del tejido adiposo, en especial la acumulación de grasa visceral se ha identificado como un indicador más confiable del desarrollo de complicaciones metabólicas, incluso en individuos con un IMC dentro de lo normal (Pluta et al., 2022).

Un incremento en el AGV se asocia con inflamación crónica de bajo grado, disfunción endotelial y alteraciones hormonales que favorecen la aparición del SM y otras complicaciones cardiovasculares (Dobrowolski et al., 2022).

La RI constituye uno de los pilares del SM y es el mecanismo precursor de la DM2. Se caracteriza por una menor respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, lo que interfiere con la captación y uso de glucosa, principalmente en hígado, músculo y tejido adiposo (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017).

Estudios previos han demostrado que la obesidad abdominal y el aumento de ácidos grasos circulantes inducen ERE, afectando proteínas esenciales para la homeostasis del calcio, como la bomba de calcio del retículo sarco/endoplasmático (SERCA). Esto genera disfunción en la señalización de la insulina desde etapas tempranas (Bianchi, 2020).

En este contexto, ha cobrado interés el papel de las proteínas Reguladoras de la Señalización de Proteínas G (RGS), particularmente RGS2, que modula la actividad de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y participa en la regulación de la presión arterial, la inflamación y el metabolismo de la glucosa (McNabb et al., 2020). Evidencias recientes indican que la sobreexpresión de RGS2 puede inhibir la fosforilación de Akt, un paso clave en la vía metabólica de la insulina, fenómeno observado tanto en modelos celulares como en pacientes con DM2 mal controlada (Vázquez-Jiménez et al., 2021).

Considerando la alta prevalencia de obesidad en la población joven mexicana y el papel potencial de RGS2 como modulador temprano de la RI, resulta relevante estudiar la relación entre el AGV, la RI y la expresión de RGS2 en individuos aparentemente sanos. Comprender esta asociación permitiría identificar marcadores tempranos de riesgo metabólico y contribuir al diseño de estrategias preventivas desde etapas iniciales de la vida adulta.

2. Marco Teórico

2.1. Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial y progresiva, caracterizada por la acumulación excesiva de tejido adiposo en proporciones que comprometen la salud (OMS, 2025). Su origen está influido por factores biológicos, conductuales, sociales, culturales y ambientales, lo que la convierte en uno de los retos de salud pública más importantes del siglo XXI.

Durante las últimas décadas, su prevalencia ha aumentado de forma constante a nivel mundial, configurando una verdadera pandemia metabólica con impacto sanitario y económico significativo (Grace, 2020). Se estima que más de dos mil millones de personas en el mundo viven con exceso de peso, lo cual incrementa la incidencia de enfermedades crónicas y los costos asociados a su tratamiento (Shamah-Levy et al., 2022).

En México, el problema es especialmente grave. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), más del 75% de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad, ubicando al país entre los primeros lugares a nivel mundial (Secretaría de Salud, 2021). Además, regiones como Baja California reportan cifras superiores al promedio nacional, lo que subraya la necesidad de estrategias preventivas orientadas al control del peso corporal y la reducción del riesgo cardiometabólico.

Aunque tradicionalmente se ha empleado el IMC como herramienta diagnóstica para clasificar el estado nutricional, este indicador presenta limitaciones, ya que no distingue entre masa grasa y masa magra, ni refleja la distribución del tejido adiposo (Pluta et al., 2022). Por ello, individuos con un IMC normal pueden mostrar alteraciones metabólicas si presentan una acumulación desproporcionada de grasa en la zona abdominal.

Este conocimiento ha impulsado un cambio de paradigma: pasar del enfoque clásico centrado en peso y talla hacia un análisis más detallado de la composición corporal, que considera la distribución del tejido adiposo como un determinante más preciso del riesgo cardiometabólico, incluso en ausencia de obesidad generalizada.

2.2. Composición corporal

El tejido adiposo, lejos de ser un simple depósito inerte de energía, es hoy reconocido como un órgano endocrino altamente activo. Este tejido participa en la regulación de múltiples procesos fisiológicos mediante la secreción de hormonas, citocinas, adipocinas y metabolitos que influyen directamente en el apetito, el equilibrio energético, la inflamación sistémica, el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la función vascular (Townsend & Tseng, 2012).

De manera general, se distinguen tres tipos principales de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB), el tejido adiposo marrón (TAM) y el tejido adiposo beige. Cada uno presenta características estructurales y funcionales particulares que determinan su papel en la homeostasis metabólica.

El TAB representa la mayor proporción de tejido adiposo en el organismo humano. Su función principal es el almacenamiento de triglicéridos durante los periodos de exceso energético, que posteriormente libera en forma de ácidos grasos libres cuando la demanda metabólica lo requiere (Saely et al., 2011). Sin embargo, su papel no se limita al almacenamiento: el TAB actúa también como un órgano secretor que libera diversas moléculas bioactivas, conocidas como adipocinas, entre las que destacan la leptina, resistina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) y adiponectina.

Estas adipocinas tienen efectos metabólicos que pueden ser tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, dependiendo del equilibrio fisiológico del individuo. Por ejemplo, la adiponectina ejerce un efecto protector al favorecer la sensibilidad a la insulina, reducir el estrés oxidativo y mejorar la señalización metabólica (Tseng, 2023). En contraste, moléculas como TNF- α e IL-6 promueven inflamación y RI, lo

que contribuye a la disfunción metabólica observada en la obesidad (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017).

El TAM, por otro lado, se caracteriza por su abundante contenido mitocondrial y por la expresión elevada de la proteína desacopladora UCP1 (uncoupling protein 1). Esta proteína es responsable de la termogénesis adaptativa, un proceso que transforma la energía de los lípidos en calor a través de la oxidación lipídica, sin generar ATP (Townsend & Tseng, 2012). Aunque la cantidad de TAM en humanos adultos es relativamente pequeña, se le atribuye un papel importante en la regulación del balance energético, contribuyendo a prevenir el exceso de peso corporal y mejorando la sensibilidad a la insulina.

Finalmente, el tejido adiposo beige representa un tipo intermedio entre el blanco y el marrón. Este se forma dentro del TAB bajo estímulos como el frío, el ejercicio físico o la activación simpática, y expresa parcialmente las características del TAM. Su capacidad para oxidar lípidos y generar calor lo ha convertido en un foco emergente de investigación en terapias contra la obesidad y las enfermedades metabólicas (Zheng et al., 2023). A pesar de los avances, su relevancia fisiológica en humanos aún está en estudio, y se considera un objetivo potencial para futuras intervenciones terapéuticas.

Desde esta perspectiva, la composición corporal deja de entenderse como una simple proporción entre grasa y masa magra, y pasa a concebirse como un sistema dinámico que integra la función endocrina del tejido adiposo. Este concepto explica por qué personas con IMC normal pueden mostrar alteraciones metabólicas significativas, si presentan una distribución desfavorable del tejido adiposo, en especial en el compartimiento visceral.

De manera particular, la disminución en los niveles de adiponectina plasmática constituye un marcador temprano de riesgo cardiometabólico y refleja el desequilibrio inflamatorio que acompaña al exceso de grasa visceral (Tseng, 2023; Clemente-Suárez et al., 2023). En este sentido, evaluar la distribución de la grasa corporal resulta mucho más informativo que medir únicamente el IMC, ya que proporciona una visión más precisa de la fisiología metabólica del individuo.

2.3. Grasa visceral

La grasa visceral se localiza en el interior de la cavidad abdominal, rodeando órganos como el hígado, el páncreas y los intestinos. A diferencia de la grasa subcutánea, la GV posee una actividad metabólica más elevada, caracterizada por una mayor tasa de lipólisis basal y por una producción aumentada de ácidos grasos libres (AGL), los cuales son liberados directamente hacia la circulación portal hepática (Elagizi et al., 2018).

Este tipo de drenaje vascular explica por qué la acumulación excesiva de grasa visceral se asocia con aumento de la gluconeogénesis hepática, síntesis de triglicéridos y RI, incluso en personas con un IMC dentro del rango considerado normal (Dobrowolski et al., 2022).

Además, el tejido adiposo visceral presenta una mayor infiltración de macrófagos, predominantemente del fenotipo M1 proinflamatorio, que contribuyen a un microambiente inflamatorio crónico caracterizado por la liberación sostenida de mediadores como TNF- α , IL-6, MCP-1 y resistina. Este estado inflamatorio de bajo grado constituye uno de los principales rasgos fisiopatológicos del riesgo cardiometabólico asociado a la obesidad visceral y genera una conexión directa entre el exceso de GV y la disfunción en la señalización de la insulina (Liang et al., 2022).

Es importante destacar que este patrón de riesgo puede observarse incluso en individuos con un IMC normal, pero que presentan valores elevados de AGV. Esta condición se conoce como obesidad metabólicamente obesa con peso normal (MONW, por sus siglas en inglés) y se considera un fenotipo clínico de alto riesgo. Las personas con este perfil pueden desarrollar RI, dislipidemia e incluso DM2 sin manifestar obesidad generalizada (Pluta et al., 2022).

En poblaciones jóvenes, este fenómeno cobra especial relevancia, ya que el exceso de GV puede anteceder durante años al desarrollo clínico de alteraciones metabólicas. Identificarlo a tiempo permitiría intervenir de manera preventiva, reduciendo el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles.

Para fines de investigación, la cuantificación de la grasa visceral puede realizarse mediante diversos métodos, entre ellos tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) y bioimpedancia eléctrica (BIA). En este estudio, se utilizó la bioimpedancia segmental multifrecuencia mediante el analizador corporal InBody 720, el cual estima el AGV en cm² con un modelo validado frente a la TAC (Ogawa et al., 2011; Gao et al., 2020).

El punto de corte de ≥ 100 cm² se emplea de forma habitual en estudios epidemiológicos como indicador de adiposidad visceral asociada a riesgo cardiometabólico aumentado (Kim et al., 2006). Este criterio fue el utilizado para establecer los grupos de comparación en la presente investigación.

La grasa visceral, por tanto, no solo actúa como un depósito energético, sino como un tejido endocrino proinflamatorio que participa activamente en la desregulación metabólica. Su exceso contribuye a una cascada de procesos que incluyen estrés oxidativo, lipotoxicidad, disfunción endotelial y RI. Comprender esta relación resulta esencial para identificar marcadores tempranos de riesgo metabólico, especialmente en poblaciones jóvenes aparentemente sanas.

2.4. Adipocinas

El tejido adiposo, especialmente el visceral, actúa como un órgano endocrino capaz de secretar un conjunto de moléculas bioactivas denominadas adipocinas. Estas sustancias cumplen un papel fundamental en la regulación de la homeostasis metabólica, la inflamación sistémica y la sensibilidad a la insulina, modulando procesos metabólicos tanto a nivel local como sistémico (Townsend & Tseng, 2012).

Entre las diversas adipocinas conocidas, la adiponectina destaca por su efecto antiinflamatorio y sensibilizador de la insulina. Esta hormona, producida principalmente por los adipocitos del tejido blanco, favorece la oxidación de ácidos grasos, mejora la captación de glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina en tejidos como el músculo esquelético y el hígado (Tseng, 2023). Además, reduce la

liberación de mediadores inflamatorios, promueve la producción de óxido nítrico y mejora la función endotelial, contribuyendo a mantener un perfil cardiometabólico saludable (Clemente-Suárez et al., 2023).

Sin embargo, a medida que aumenta la adiposidad visceral, los niveles plasmáticos de adiponectina disminuyen de manera significativa. Esta reducción favorece un estado proinflamatorio, con aumento de estrés oxidativo y disminución de la acción de la insulina, lo que conduce a una pérdida progresiva del equilibrio metabólico (Tseng, 2023; Dobrowolski et al., 2022). Por esta razón, la adiponectina se considera un marcador inverso del riesgo cardiometabólico, ya que sus niveles bajos predicen la aparición de RI y SM, incluso antes de que existan signos clínicos de enfermedad.

En contraste, otras adipocinas como el TNF- α y la IL-6 ejercen efectos proinflamatorios. Estas moléculas estimulan la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS) en residuos de serina, lo que interfiere con la señalización intracelular de la insulina e impide una adecuada captación de glucosa en los tejidos (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017).

Además, el TNF- α y la IL-6 inducen la activación de rutas como JNK (c-Jun N-terminal kinase) y NF- κ B (factor nuclear kappa B), que amplifican la respuesta inflamatoria y promueven un círculo vicioso de RI y lipotoxicidad. La sobreexpresión sostenida de estas citocinas no solo afecta la sensibilidad a la insulina, sino que también contribuye a la disfunción endotelial y al aumento del riesgo cardiovascular (Garg et al., 2021).

Este desequilibrio entre adipocinas antiinflamatorias, como lo es la adiponectina, y proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-6, constituye uno de los ejes fisiopatológicos más importantes en la relación entre obesidad visceral y deterioro metabólico. En los individuos jóvenes, la presencia de este perfil inflamatorio puede pasar desapercibida clínicamente, pero representa un marcador temprano del desarrollo futuro de SM y DM2 (Clemente-Suárez et al., 2023).

En resumen, las adipocinas funcionan como mediadores clave entre el exceso de tejido adiposo visceral y las alteraciones metabólicas sistémicas. La disminución de adiponectina, junto con el aumento de TNF- α e IL-6, establece un ambiente inflamatorio y disfuncional que predispone al organismo a desarrollar RI. Por ello, la medición de estas moléculas podría tener un valor clínico y pronóstico importante para la detección temprana de alteraciones metabólicas en poblaciones jóvenes aparentemente sanas.

2.5. Estrés del retículo endoplásmico

El retículo endoplásmico es un orgánulo esencial en la célula, responsable del plegamiento de proteínas, la síntesis de lípidos y el mantenimiento de la homeostasis del calcio intracelular. Cuando estos procesos se alteran por una sobrecarga metabólica, se activa una respuesta conocida como ERE, la cual busca restablecer el equilibrio proteico. Sin embargo, si este estrés es sostenido, puede desencadenar inflamación, disfunción metabólica y apoptosis celular (Mayer & Belsham, 2010).

En el contexto de la obesidad, el exceso de ácidos grasos saturados, particularmente el ácido palmítico, constituye uno de los principales estímulos que inducen el ERE. Este tipo de lípidos altera la composición de las membranas del RE y afecta la función de la bomba SERCA, encargada de mantener los niveles adecuados de calcio dentro del orgánulo. La reducción de la actividad de SERCA provoca acumulación de proteínas mal plegadas y activa una cascada de señalización celular conocida como respuesta a proteínas mal plegadas (UPR, por sus siglas en inglés) (Bianchi, 2020).

Esta respuesta tiene un papel dual, inicialmente es adaptativa y busca restablecer la homeostasis, pero si el estímulo persiste, entonces se convierte en una vía proinflamatoria que interfiere con la señalización de la insulina. En modelos celulares, se ha observado que la activación crónica de la UPR puede inhibir la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS), reduciendo la capacidad de

la célula para responder adecuadamente a la insulina (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017).

A nivel molecular, el ERE activa rutas como JNK, IKK (I κ B kinase) y NF- κ B, las cuales incrementan la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6. Estas moléculas perpetúan el estado inflamatorio y generan un círculo vicioso que refuerza la RI y el deterioro metabólico (Garg et al., 2021).

En estudios realizados en células endoteliales humanas y en tejidos adiposos de modelos animales, la exposición prolongada a ácidos grasos saturados, como el ácido palmítico, ha demostrado inducir una respuesta inflamatoria marcada y un aumento en los marcadores de ERE, incluyendo PERK, IRE1 y ATF6, además de una reducción en la expresión de SERCA (Vázquez-Jiménez et al., 2016; Samuel & Clinical, 2016). Este fenómeno se acompaña de una disminución en la fosforilación de Akt, un paso crítico en la señalización de la insulina, lo que vincula directamente el ERE con la resistencia insulínica.

En este sentido, el ERE puede considerarse uno de los mecanismos celulares más tempranos en la génesis de la RI, incluso antes de que aparezcan alteraciones clínicas detectables como la hiperglucemia o la hiperinsulinemia compensatoria. De hecho, su estudio en población joven podría ayudar a identificar alteraciones metabólicas iniciales y permitir intervenciones preventivas en etapas tempranas del desarrollo de la obesidad.

2.6. Vías de señalización

El estado inflamatorio crónico de bajo grado que caracteriza a la obesidad visceral activa diversas vías de señalización intracelular que convergen en la alteración de la ruta metabólica de la insulina. Este fenómeno constituye un punto clave en la fisiopatología de la RI, ya que traduce la disfunción metabólica del tejido adiposo en una pérdida progresiva de la respuesta celular a la insulina (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017).

Entre las rutas más relevantes se encuentran las vías JNK, IKK y PKC (proteín kinase C). Estas son activadas por la exposición continua a citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6, por el exceso de ácidos grasos saturados y por la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Liang et al., 2022; Garg et al., 2021).

Una vez activadas, estas vías promueven la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS) en residuos de serina en lugar de tirosina. Esta modificación impide que el IRS interactúe de manera eficiente con la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), bloqueando así la activación de Akt y la transducción de señales que permiten la captación de glucosa (Samuel & Clinical, 2016).

La proteína Akt desempeña un papel esencial en la vía metabólica de la insulina. Su activación promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana celular en los tejidos muscular y adiposo, además de inhibir la gluconeogénesis hepática y favorecer la síntesis de glucógeno y lípidos. Cuando la fosforilación de Akt se reduce, la célula pierde su capacidad para internalizar glucosa de manera eficiente, lo que lleva a un aumento compensatorio de los niveles de insulina circulante y, finalmente, al establecimiento de RI (DeFronzo et al., 2015).

A nivel fisiológico, esta disfunción tiene consecuencias importantes. En el tejido muscular, limita la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos; en el hígado, promueve la producción de glucosa endógena; y en el tejido adiposo, incrementa la lipólisis, liberando más ácidos grasos libres al torrente sanguíneo. En conjunto, estos efectos perpetúan un ciclo de hiperglucemia, hiperinsulinemia y disfunción metabólica que se encuentra en el núcleo del SM (Barber et al., 2021).

Este proceso ocurre de manera silenciosa en etapas tempranas, cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa aún se mantienen dentro de rangos normales. Por ello, la RI puede pasar inadvertida durante años antes de que se manifieste clínicamente como DM2.

La comprensión de estas rutas de señalización ha permitido identificar blancos terapéuticos potenciales. Algunos fármacos y compuestos bioactivos que modulan

las vías JNK/IKK/PKC o que promueven la fosforilación de Akt podrían restaurar parcialmente la sensibilidad a la insulina y reducir el impacto inflamatorio del tejido adiposo.

2.7. Proteínas RGS

Las RGS constituyen una familia de más de 30 proteínas que modulan la intensidad y duración de las señales transmitidas por los receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Estas proteínas actúan como aceleradores de la hidrólisis del GTP en la subunidad $G\alpha$, promoviendo su conversión a GDP y, con ello, el retorno del sistema a su estado inactivo (Heximer et al., 1997; Kimple et al., 2011).

En condiciones fisiológicas, las RGS desempeñan funciones clave en la regulación del tono vascular, la contractilidad cardíaca, la respuesta inflamatoria y la señalización metabólica. Dentro de esta familia, la RGS2 ha cobrado especial interés por su implicación en procesos metabólicos, cardiovasculares y en la regulación de la sensibilidad a la insulina (McNabb et al., 2020).

La proteína RGS2 se expresa de manera ubicua, con especial abundancia en tejidos como el corazón, riñones, sistema nervioso central y tejido adiposo. Su función principal es la inhibición selectiva de las señales mediadas por la subunidad $G\alpha_q$, la cual está involucrada en la activación de enzimas como la fosfolipasa $C\beta$ ($PLC\beta$) y la generación de segundos mensajeros intracelulares, como el inositol trifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG). Mediante esta acción, RGS2 contribuye a la regulación del calcio intracelular y del tono vascular, además de modular procesos de crecimiento celular e inflamación (Osei-Owusu et al., 2007).

En los últimos años, la RGS2 ha sido vinculada con la RI y con el SM. Diversos estudios en modelos experimentales han mostrado que la sobreexpresión de RGS2 puede interferir con la fosforilación de Akt, un paso crítico en la vía de señalización de la insulina, y alterar la translocación del transportador de glucosa GLUT4 (Vázquez-Jiménez et al., 2021). Este efecto se ha observado particularmente en

células expuestas a ácido palmítico, donde la activación de RGS2 coincide con un incremento de marcadores de ERE y disfunción metabólica.

Asimismo, en estudios realizados en pacientes con DM2 mal controlada, se ha descrito un aumento en la expresión génica de RGS2 en tejido adiposo y muscular, correlacionado con niveles elevados de glucosa plasmática y RI (Vázquez-Jiménez et al., 2021). Estos hallazgos sugieren que la RGS2 podría actuar como un modulador negativo de la señalización insulínica, contribuyendo a la alteración de la homeostasis metabólica.

Por otro lado, la RGS2 también se relaciona con la regulación de la presión arterial, ya que inhibe la señalización del receptor α 1-adrenérgico y del angiotensinógeno II, ambos mediadores de la vasoconstricción (Heximer et al., 1997). Su deficiencia se ha asociado con hipertensión espontánea en modelos murinos, lo que refuerza su papel dual en el control metabólico y cardiovascular.

El interés actual en RGS2 radica en su posible papel como biomarcador temprano de disfunción metabólica, especialmente en etapas iniciales del sobrepeso y la obesidad. Comprender cómo se regula su expresión en respuesta a diferentes estímulos nutricionales y hormonales podría ofrecer nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir la progresión hacia enfermedades metabólicas crónicas.

2.8. Integración fisiopatológica

La obesidad, y particularmente la acumulación de grasa visceral, constituye el punto de partida de una compleja red de alteraciones metabólicas e inflamatorias que convergen en la RI. Esta condición representa el núcleo fisiopatológico del SM y de otras enfermedades crónicas no transmisibles, como la DM2 y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Dobrowolski et al., 2022; Gutiérrez-Rodelo et al., 2017).

El exceso de grasa visceral promueve la liberación continua de ácidos grasos libres (AGL) y de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, MCP-1), lo que genera un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Este microambiente inflamatorio se asocia con estrés oxidativo, disfunción endotelial y alteración de las rutas de señalización insulínica en tejidos como el hígado, el músculo y el tejido adiposo (Liang et al., 2022; Clemente-Suárez et al., 2023).

En paralelo, la sobrecarga de lípidos saturados induce ERE, con alteración de la homeostasis del calcio y activación de la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR). Este proceso activa vías proinflamatorias —como JNK, IKK y NF- κ B—, que interfieren con la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS) e impiden la activación eficiente de la vía PI3K/Akt, fundamental para la captación de glucosa (Bianchi, 2020; Garg et al., 2021).

La inhibición de la fosforilación de Akt reduce la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana celular, lo que disminuye la captación de glucosa y favorece la hiperglucemia. A su vez, el hígado incrementa la gluconeogénesis y el músculo reduce su oxidación de ácidos grasos, amplificando el ciclo de resistencia insulínica e hiperinsulinemia compensatoria (DeFronzo et al., 2015).

En este contexto, la proteína RGS2 emerge como un modulador potencial de la señalización de la insulina. Su sobreexpresión, observada en modelos de obesidad y DM2, se asocia con disminución de la fosforilación de Akt, exacerbación del ERE y mayor expresión de marcadores inflamatorios (Vázquez-Jiménez et al., 2021). Estos hallazgos sugieren que RGS2 podría ser un nexo molecular entre el exceso de grasa visceral y la disfunción metabólica, participando en las etapas tempranas del desarrollo de la RI.

En conjunto, la evidencia permite proponer una secuencia fisiopatológica integrada:

1. Acumulación de grasa visceral, acompañada de infiltración de macrófagos proinflamatorios (M1).
2. Aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, MCP-1) y liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación portal.

3. ERE y disfunción de la bomba SERCA, con activación de la UPR.
4. Activación de vías proinflamatorias intracelulares (JNK, IKK, NF- κ B).
5. Inhibición del IRS y reducción en la fosforilación de Akt.
6. Incremento en la expresión de RGS2, que refuerza la disfunción insulínica.
7. Establecimiento de RI y alteraciones metabólicas sistémicas.

Esta cascada de eventos refleja la estrecha interconexión entre inflamación, estrés celular y disfunción metabólica. Además, respalda la hipótesis de que el exceso de grasa visceral puede desencadenar alteraciones moleculares antes de que se manifiesten cambios clínicos evidentes, especialmente en poblaciones jóvenes y aparentemente sanas.

De confirmarse esta asociación, la RGS2 podría constituir un biomarcador temprano de RI, así como un blanco terapéutico potencial para estrategias de prevención del SM y la DM2. El estudio de su expresión en relación con el AGV representa, por tanto, un paso importante para comprender los mecanismos iniciales de la disfunción metabólica en la obesidad juvenil (McNabb et al., 2020; Vázquez-Jiménez et al., 2021).

3. Antecedentes

La obesidad y sus comorbilidades asociadas representan uno de los principales retos de salud pública a nivel mundial. Diversas investigaciones han señalado que la acumulación de grasa visceral constituye un factor determinante en el desarrollo temprano de RI y progresión hacia DM2, incluso en individuos jóvenes y aparentemente sanos. La grasa visceral posee características metabólicas distintas a la grasa subcutánea, ya que presenta un mayor flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, así como una mayor actividad lipolítica y un perfil secretor proinflamatorio. Esto favorece un microambiente metabólico que promueve estrés oxidativo, inflamación crónica de bajo grado y desregulación de la señalización insulinérgica.

Un elemento clave en dicho proceso es la adiponectina, una adipocina con funciones antiinflamatorias, antiapoptóticas y sensibilizadoras a la insulina. Se ha demostrado que niveles elevados de adiponectina se correlacionan con un perfil cardiometabólico favorable, promoviendo la oxidación de ácidos grasos y reduciendo la lipotoxicidad asociada a la obesidad. Sin embargo, en estados de adiposidad visceral aumentada, sus niveles circulantes disminuyen significativamente, contribuyendo al establecimiento de la RI.

En paralelo, se ha identificado el papel crítico del ERE en la génesis de la RI. El aumento de ácidos grasos saturados, particularmente ácido palmítico, induce una sobrecarga metabólica que altera la homeostasis proteica del RE, llevando a la activación de rutas de respuesta de estrés y fosforilación aberrante del sustrato del receptor de insulina (IRS) en residuos de serina, lo que bloquea la señalización normal de la insulina. Un componente esencial en esta respuesta es la bomba SERCA, encargada de mantener los niveles de calcio intracelular. La disminución en la expresión o actividad de SERCA compromete la función del RE y contribuye directamente a la RI.

Estudios en células endoteliales de cordón umbilical (HUVEC-CS) han demostrado que la exposición a ácido palmítico induce, desde la primera hora, un incremento en la expresión de RGS2 (Vázquez-Jiménez et al.,2020), acompañado de una

disminución en la fosforilación de Akt, observándose RI a las 8 horas (Vázquez et al., 2016). Este hallazgo establece una conexión molecular entre la lipotoxicidad inducida por ácidos grasos saturados y la alteración de la señalización insulinérgica (Figura 1).

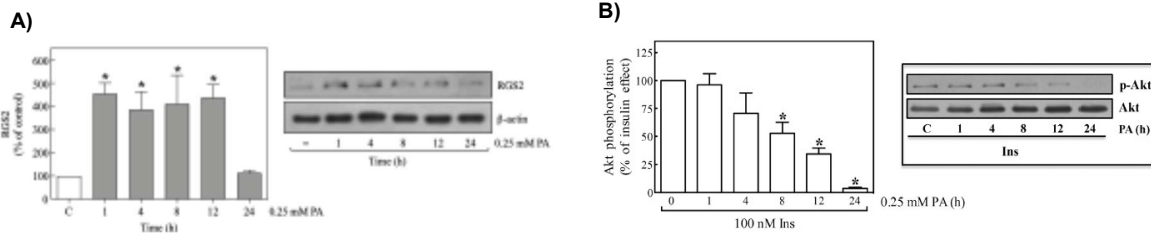


Figura 1. A. Vazquez-Jimenez, J.G. The Increased Expression of Regulator of G-Protein Signaling 2 (RGS2) Inhibits Insulin-Induced Akt Phosphorylation and Is Associated with Uncontrolled Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes. 2021. **B.** Vazquez-Jimenez, J.G. Palmitic acid but not palmitoleic acid induces insulin resistance in a human endothelial cell line by decreasing SERCA pump expression. 2016.

RGS2 forma parte de la familia RGS, la cual modula la señalización a través de receptores acoplados a proteínas G (GPCR). RGS2, específicamente, regula negativamente la señalización mediada por proteínas Gαq, afectando procesos relacionados con el metabolismo energético, inflamación, presión arterial y función endotelial. La sobreexpresión de RGS2 se ha asociado con una reducción en la capacidad de la insulina para activar la vía PI3K/Akt, contribuyendo a un estado de RI en diferentes tipos celulares (Vázquez-Jiménez et al., 2020) (Figura 2).

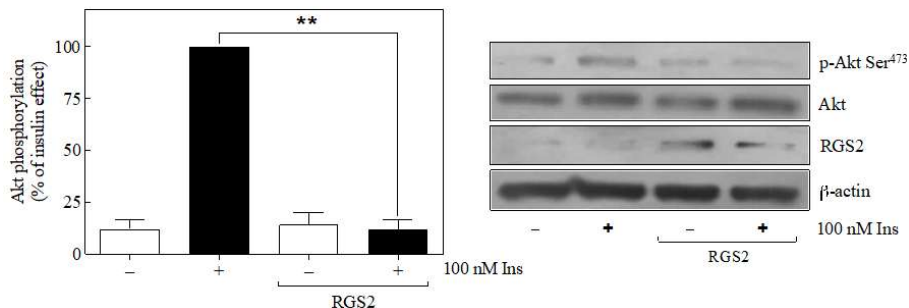


Figura 2. Vazquez-Jimenez JG. The Increased Expression of Regulator of G-Protein Signaling 2 (RGS2) Inhibits Insulin-Induced Akt Phosphorylation and Is Associated with Uncontrolled Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes.

En estudios clínicos, se ha observado que pacientes con DM2 presentan niveles significativamente elevados de expresión de RGS2 en comparación con individuos sanos (Figura 3A). Asimismo, se ha reportado que pacientes con HbA1c $\geq 7\%$ muestran una mayor expresión de RGS2 respecto a aquellos con mejor control glucémico, lo cual sugiere que la expresión elevada de RGS2 no solo se asocia a la RI, sino también a un mal control metabólico persistente (Vázquez-Jiménez et al., 2020) (Figura 3B).

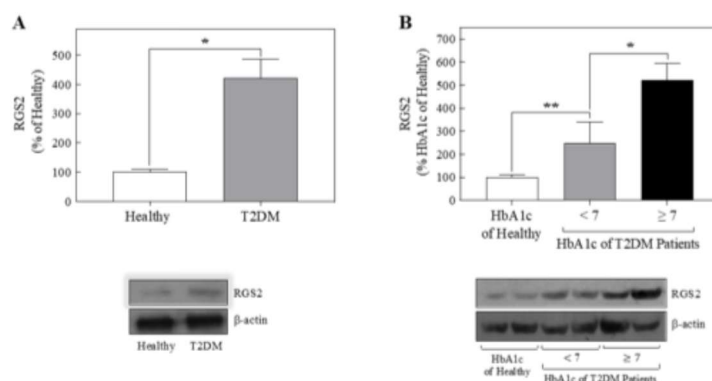


Figura 3. Vazquez-Jimenez JG. The Increased Expression of Regulator of G-Protein Signaling 2 (RGS2) Inhibits Insulin-Induced Akt Phosphorylation and Is Associated with Uncontrolled Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes.

Complementariamente, modelos murinos deficientes en RGS2 han mostrado una resistencia al aumento de peso con la edad, aun bajo dietas ricas en grasas, indicando que RGS2 participa también en la regulación del metabolismo energético y la homeostasis lipídica.

Con base en estos hallazgos, se ha planteado que el incremento en la expresión de RGS2 podría constituir un mecanismo molecular temprano en el desarrollo de RI, particularmente en sujetos con alto contenido de grasa visceral, aun antes de progresar a un diagnóstico clínico de DM2. Este razonamiento fundamenta la importancia de estudiar la relación entre AGV, RI y RGS2 en poblaciones jóvenes, en quienes la intervención preventiva puede modificar sustancialmente el curso de la enfermedad metabólica.

4. Planteamiento del Problema

En México, la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad, particularmente entre la población joven, se ha asociado con un incremento de la RI y del riesgo metabólico temprano. Sin embargo, los mecanismos moleculares iniciales que vinculan la adiposidad visceral con la disfunción insulínica permanecen poco caracterizados. Evidencia experimental sugiere que la sobreexpresión de la proteína RGS2, inducida por una dieta rica en ácidos grasos saturados, podría contribuir a la alteración de la vía de señalización de la insulina mediante la inhibición de la fosforilación de Akt. No existen estudios que analicen esta posible asociación en jóvenes aparentemente sanos de Baja California. Por ello, se plantea evaluar la correlación entre el AGV, la RI y la expresión de RGS2 en esta población.

5. Justificación

Dado que más del 75% de la población adulta mexicana presenta sobrepeso u obesidad, resulta prioritario identificar biomarcadores tempranos que permitan reconocer el riesgo metabólico antes de que se desarrollen patologías clínicas como la DM2. La grasa visceral es un componente clave en la fisiopatología de la RI, incluso en individuos con peso normal, y su medición mediante bioimpedancia eléctrica ofrece un método no invasivo, reproducible y económico. Por otra parte, la proteína RGS2 emerge como un posible modulador molecular de la señalización insulínica y posible blanco terapéutico. Determinar su relación con indicadores clínicos y antropométricos en jóvenes permitirá ampliar la comprensión de los mecanismos tempranos de disfunción metabólica y abrir la posibilidad de considerarla como blanco terapéutico o biomarcador de riesgo.

6. Hipótesis y Objetivos

6.1 Hipótesis

Los jóvenes universitarios con un AGV igual o mayor a 100 cm² presentan niveles aumentados de RI y mayor expresión génica de RGS2, en comparación con aquellos con AGV normal.

6.2 Objetivo general

Determinar la correlación entre la RI, el AGV y los niveles de expresión de RGS2 en jóvenes universitarios aparentemente sanos de Baja California.

6.3 Objetivos específicos

1. Determinar los parámetros antropométricos (peso, talla, circunferencia abdominal, porcentaje de grasa corporal, AGV y presión arterial) en jóvenes universitarios.
2. Evaluar los parámetros bioquímicos (glucosa, insulina, perfil lipídico y adiponectina) para identificar alteraciones asociadas al SM.
3. Cuantificar los niveles de expresión génica de RGS2 mediante RT-qPCR.
4. Analizar la correlación entre los parámetros clínicos, bioquímicos, el AGV y los niveles de expresión de RGS2.

7. Materiales y métodos

7.1. Diseño del estudio

El presente es un estudio Transversal que cumple con las características que se enmarcan en el siguiente recuadro:

Intervención	Observacional
Dirección	Prospectivo
Seguimiento	Transversal
Fuente de datos	Prolectivo
Análisis	Descriptivo
Muestra	Heterodémica
Muestreo	No probabilístico
Asignación	No probabilístico
Tipo de comparación	Concurrente
Medición	Abierta

7.2. Lugar de estudio

Esta investigación se realizó en las siguientes tres sedes de la Universidad Autónoma de Baja California:

- Facultad de Deportes
- Facultad de Medicina
- Centro de Ciencias de la Salud

Los anteriores centros de estudio ubicados en la ciudad de Mexicali, perteneciente al estado de Baja California, estado fronterizo perteneciente a la República Mexicana.

7.3. Periodo de realización

La toma de muestras, así como las mediciones antropométricas se llevaron a cabo durante los meses de octubre a diciembre del año 2021, la estandarización, así como el análisis de las muestras se llevaron a cabo durante el periodo que abarcan los meses de diciembre del año 2021 a junio del año 2023.

El análisis de los datos recolectados se efectuó durante los meses de agosto a diciembre del 2023.

7.4. Universo de estudio

La población de estudio se caracteriza por ser participantes universitarios jóvenes, de ambos sexos, aparentemente sanos, y de una edad promedio de 19.5 años, una talla promedio de 169.68 cm y un peso promedio de 70.86 kg.

7.5. Muestreo y tamaño de la muestra

El muestreo fue no probabilístico, llevado a cabo mediante una convocatoria abierta y dirigida hacía alumnos de nuevo ingreso de la Facultad de Deportes de la Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, la cual constó de 61 sujetos.

7.6. Criterios de selección

7.6.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los alumnos que acudieron a la toma de tejido sanguíneo o mediciones antropométricas.

Se empleó un punto de corte de 100 cm² de AGV, siguiendo los criterios del Examination Committee of Criteria for Obesity Disease (2002) para establecer un grupo denominado “problema”, caracterizado por alteraciones metabólicas. Por lo tanto, el grupo denominado “control” consistió en participantes por debajo de los 100 cm² y que no presentaron ninguna alteración clínica o bioquímica.

7.6.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a aquellos estudiantes que no completaron la extracción de tejido sanguíneo o las mediciones antropométricas, así como a los menores de edad y a los mayores de 28 años. Los jóvenes aparentemente sanos que cumplieron con todos los requisitos continuaron siendo parte del estudio.

7.6.3. Criterios de eliminación

Fuera del estudio quedaron aquellos sujetos que una vez realizados los análisis primeros (bioquímicos, antropométricos) no cubrían con las características de los dos grupos de estudio; el primero denominado “Problema”, el cual tiene como característica principal un AGV igual o mayor a 100 cm²; y el grupo “Control”, cuya característica principal es no tener ninguna alteración metabólica.

7.7. Variables

Las variables tomadas en cuenta, así como su cuantificación fue la siguiente:

- Peso
- Talla
- IMC
- Circunferencia abdominal
- Colesterol de alta densidad
- Colesterol de baja densidad
- Colesterol total
- Triglicéridos
- Glucosa
- Insulina
- Adiponectina
- Presión arterial diastólica
- Presión arterial sistólica
- AGV
- Porcentaje de grasa corporal
- Niveles de expresión de RGS2
- Niveles de expresión de SERCA
- HOMA-IR

7.8. Procedimientos

7.8.1 Convocatoria y preparación de los participantes

La recolección de datos inició con una convocatoria dirigida a los estudiantes de nuevo ingreso de la Facultad de Deportes de la Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali. A cada participante se le solicitó presentarse en ayuno de al menos ocho horas para asegurar condiciones fisiológicas homogéneas, especialmente en los parámetros metabólicos sensibles a la ingesta alimentaria como glucosa, insulina y triglicéridos. Durante su visita se les explicó detalladamente el procedimiento y firmaron el consentimiento informado correspondiente.

7.8.2 Mediciones antropométricas y presión arterial

Se registró la estatura utilizando un estadiómetro SECA 213 y la circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica SECA 201, siguiendo la referencia anatómica estándar ubicada entre la última costilla y la cresta ilíaca. Estas mediciones se realizaron con el participante en posición anatómica, respiración normal y ropa ligera. La presión arterial se obtuvo con un monitor automático Welch Allyn OSZ 5 tras un periodo breve de reposo, asegurando tres mediciones consecutivas y tomando el promedio como valor final.

7.8.3 Análisis corporal por bioimpedancia eléctrica (BIA)

El análisis de composición corporal se llevó a cabo con el InBody 720, un equipo basado en el método segmentario directo de impedancia bioeléctrica multifrecuencia (SDA-IBM). Este sistema incorpora ocho electrodos tetrapolares y

permite evaluar de manera independiente la impedancia y reactancia de cinco segmentos corporales: brazo derecho, brazo izquierdo, pierna derecha, pierna izquierda y tronco.

Para garantizar lecturas confiables, el equipo aplicó las siguientes frecuencias:

- **Impedancia (Z)** - 1 kHz, 5 kHz, 50 kHz, 250 kHz, 500 kHz y 1000 kHz
- **Reactancia (Xc)** - 5 kHz, 50 kHz y 250 kHz

Estas mediciones multifrecuencia permiten estimar de forma precisa el AGV, que constituyó una de las variables centrales del presente estudio. Todos los registros se realizaron bajo condiciones controladas de temperatura y sin ejercicio previo para evitar alteraciones en el estado de hidratación.

7.8.4 Obtención de muestras sanguíneas y análisis bioquímico

Se extrajeron 5 mL de sangre periférica mediante venopunción en tubos sin anticoagulante. Tras una centrifugación inicial a 1800 G durante 15 minutos, el suero se recuperó y se utilizó para la cuantificación de glucosa (Spinreact, 41010, España), triglicéridos (Spinreact, 41030, España), colesterol total (Spinreact, 41020, España) y colesterol HDL (Spinreact, 1001097, España) mediante un analizador automático Spinreact Spin120.

7.8.5 Determinación de insulina y adiponectina mediante ELISA

Para evaluar la posible presencia de resistencia a la insulina y alteraciones relacionadas con SM, se cuantificaron las concentraciones séricas de insulina y adiponectina mediante ensayos de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). Se emplearon kits comerciales específicos para cada analito: insulina humana (Calbiotech, Cat. IN374S, EUA) y adiponectina humana (Sigma-Aldrich, Cat. EZHADP-61K, México). Ambos ensayos se realizaron siguiendo las instrucciones

del fabricante, manteniendo condiciones uniformes entre placas para reducir variaciones técnicas.

Los kits utilizados operan bajo el principio de ELISA tipo sándwich, en el cual:

1. La placa de 96 pozos contiene anticuerpos previamente fijados contra el analito de interés.
2. La muestra, al agregarse al pozo, permite que el antígeno (insulina o adiponectina) se una al anticuerpo capturador.
3. Tras un lavado, se adiciona un anticuerpo de detección conjugado con enzima (generalmente peroxidasa).
4. La enzima cataliza la reacción cromogénica con el sustrato (TMB), generando un color proporcional a la concentración del analito.
5. La reacción se detiene con solución ácida y la densidad óptica se cuantifica en un lector de microplacas.

Este tipo de ELISA es ampliamente utilizado en estudios clínicos por su alta especificidad y sensibilidad.

Previo al análisis, todos los reactivos se equilibraron a temperatura ambiente. Los estándares provistos se reconstituyeron con el volumen indicado por el fabricante y se preparó una curva estándar por dilución seriada en rango logarítmico, necesaria para la interpolación de las concentraciones finales.

Los tampones de lavado se prepararon a partir de las soluciones concentradas incluidas en los kits y se mantuvieron en agitación suave para evitar precipitación de sales.

El suero de cada participante se descongeló una sola vez y se homogenizó por inversión suave.

Todas las muestras se analizaron por duplicado, con el fin de garantizar reproducibilidad y minimizar la variación técnica. En el caso del kit de adiponectina,

en el que el fabricante lo recomienda, se realizaron diluciones previas 1:500 debido a las concentraciones habitualmente elevadas de esta adipocina en suero humano.

Cada análisis siguió una secuencia estandarizada:

1. Se añadieron 100 μ L de estándar o muestra en cada pozo.
2. La placa se incubó por el tiempo indicado (generalmente 1 hora) en condiciones controladas de temperatura.
3. Se realizaron tres a cinco ciclos de lavado para eliminar material no unido.
4. Se añadió el anticuerpo conjugado con enzima y se incubó nuevamente.
5. Tras un segundo ciclo de lavados, se agregó el sustrato cromogénico TMB.
6. Se incubó protegido de la luz hasta el desarrollo del color azul.
7. La reacción se detuvo con solución ácida, cambiando el color a amarillo.
8. Se cuantificó la absorbancia a 450 nm en un lector de microplacas (Bio-Rad Model 680), con corrección de línea base a 620 nm.

Las densidades ópticas se ajustaron contra el blanco y se graficaron en función de la curva estándar. Para insulina y adiponectina se empleó una regresión logística de cuatro parámetros (4PL), recomendada por los fabricantes debido a la naturaleza sigmoideal de la relación absorbancia–concentración.

Las muestras se interpolaron automáticamente y aquellas cuyo valor estuvo fuera del rango útil fueron diluidas y reevaluadas. La variabilidad entre duplicados se mantuvo por debajo del 10%, criterio aceptable para ensayos bioquímicos de este tipo.

Para asegurar la precisión del ensayo:

- Se incluyeron control interno bajo y alto en cada placa.
- Se verificó la linealidad de la curva estándar ($R^2 \geq .98$).
- Se descartaron pozos con burbujas, precipitados o valores atípicos.

Los valores obtenidos se utilizaron para el cálculo de HOMA-IR, integrándose posteriormente al análisis estadístico general.

7.8.6 Conservación y extracción de ARN

De los 5 mL de sangre iniciales, se tomaron 500 μ L destinados a la extracción de ARN. A esta fracción se le añadieron 250 μ L de TRIzol (Life Technologies, 15596026, E.U.A.) para iniciar el proceso de lisis, seguido posteriormente por 1.25 mL adicionales del mismo reactivo. Debido a la ausencia inicial de un protocolo específico para sangre total, se efectuaron ajustes experimentales durante varios meses hasta estandarizar un método fiable para nuestro laboratorio.

La extracción se basó en la técnica clásica de tiocianato de guanidinio–fenol–cloroformo descrita por Chomczynski y Sacchi, ampliamente utilizada para obtener ARN intacto a partir de tejidos complejos. Se añadieron 400 μ L de cloroformo y la mezcla se centrifugó a 13 000 rpm por 15 minutos a 4 °C. Tras la separación de fases, la capa acuosa se recuperó cuidadosamente y se le añadió 1 mL de isopropanol para precipitar el ARN, incubando toda la noche a –20 °C.

Al día siguiente, las muestras se centrifugaron nuevamente a 13 000 rpm durante 30 minutos y el pellet obtenido se lavó con etanol al 75%, se centrifugó por 5 minutos, se dejó secar brevemente y se resuspendió en 30 μ L de agua libre de nucleasas.

7.8.7 Verificación de integridad del ARN mediante electroforesis

Para evaluar la integridad del ARN extraído, se preparó un gel de agarosa al 1% utilizando TBE 1X como tampón de corrida. La agarosa se calentó en microondas hasta obtener una solución completamente transparente, y posteriormente se vertió en la cámara de electroforesis previamente nivelada y desinfectada para eliminar residuos de sales o RNasas. Una vez gelificada, la superficie del gel se cubrió nuevamente con TBE 1X.

Cada muestra de ARN se mezcló con buffer de carga 5X y GelRed, procurando evitar la contaminación con RNasas en todo momento. Las muestras se colocaron

en los pocillos junto con un marcador de peso molecular de 1 kb. La corrida se mantuvo a voltaje constante hasta lograr la separación adecuada de los fragmentos.

La integridad del ARN se verificó observando la presencia clara de dos bandas ribosomales correspondientes a 28S y 18S. La banda 28S mostró mayor intensidad relativa, lo cual es indicativo de ARN no degradado. La ausencia de bandas difusas o patrones de “smearing” confirmó que las muestras eran aptas para la síntesis de ADNc y los análisis posteriores de expresión génica.

7.8.8 Síntesis de ADNc (retrotranscripción)

El ARN íntegro se retrotranscribió utilizando el kit iScript gDNA Clear cDNA (Bio-Rad, Cat. 1725035, EUA), el cual incluye un paso de eliminación de ADN genómico para evitar amplificaciones no específicas. La reacción se llevó a cabo en un volumen total de 20 μ L siguiendo el programa recomendado:

- 25 °C durante 5 minutos (unión inicial de primers)
- 46 °C durante 20 durante (síntesis activa del ADNc)
- 95 °C durante 1 durante (inactivación y estabilización del producto)

El ADNc obtenido se conservó a -20 °C hasta su uso en las reacciones de qPCR.

7.8.9 Cuantificación de la expresión génica mediante RT-qPCR

La expresión génica de RGS2 y SERCA-2B se cuantificó mediante PCR en tiempo real utilizando el sistema SYBR Green Supermix (Bio-Rad, Cat. 1725270, EUA). Las reacciones se prepararon en un volumen final de 10 μ L, incluyendo: 5 μ L de mezcla SYBR, 0.5 μ L de cada cebador (10 μ M), 2 μ L de ADNc y 2 μ L de agua libre de nucleasas.

El protocolo de amplificación utilizado fue el siguiente:

- Desnaturalización inicial: 95 °C durante 30 segundos
- 35 ciclos de:
 - o Desnaturalización: 95 °C durante 10 s
 - o Alineamiento: 57 °C durante 30 s
 - o Extensión: 65 °C durante 5 s
- Extensión final: 95 °C durante 5 minutos
- Enfriamiento: 4 °C

Se utilizaron los siguientes primers:

RGS2 (Holden et al., 2011)

- Forward: 5'-CCT CAA AAG CAA GGA AAA TAT ATA CTG A-3'
- Reverse: 5'-AGT TGT AAA GCA GCC ACT TGT AGC T-3'

SERCA-2B (Mahn et al., 2009)

- Forward: 5'-TTAAAGCAACTGTCTATTTCTGCTG-3'
- Reverse: 5'-AGTCAGAAAAAGCAAAACAAAATCTA-3'

GAPDH (OrigenTechnologies, HP205798), el cual se utilizó como gen constitutivo para normalizar la variabilidad entre las muestras.

- Forward: GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG
- Reverse: ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA

Cabe destacar que se incluyeron controles sin plantilla (NTC) y curvas de disociación para verificar especificidad.

7.8.10 Cálculo de la expresión génica (método $2^{-\Delta\Delta Ct}$)

El análisis relativo de expresión se realizó mediante el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, utilizando como grupo calibrador al grupo control y normalizando todos los valores con respecto a GAPDH. Este método permitió comparar de manera consistente la expresión génica entre los grupos estudiados.

7.8.11 Análisis estadístico

El procesamiento inicial de los datos de Ct y las eficiencias de amplificación se realizó en el software Bio-Rad CFX Manager 3.1, que permitió obtener ΔCt , $\Delta\Delta Ct$ y gráficas preliminares de expresión. Posteriormente, los datos fueron exportados a IBM SPSS Statistics v.25 para su análisis estadístico.

Se aplicaron las siguientes pruebas:

- Prueba de normalidad de Shapiro–Wilk
- t de Student para muestras independientes cuando los datos cumplieron criterios paramétricos
- U de Mann–Whitney en variables con distribución no normal
- Correlación de Pearson para explorar la relación entre AGV y parámetros metabólicos, incluido HOMA-IR

Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar y se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < .05$.

8. Resultados

En el análisis final se conformó de 17 adultos jóvenes aparentemente sanos, con edades entre 18 y 27 años. Con base en el AGV, se conformaron dos grupos: grupo problema ($AGV \geq 100 \text{ cm}^2$; $n = 8$) y grupo control ($AGV \leq 50 \text{ cm}^2$; $n = 9$). Aunque todos los participantes pertenecían a un rango etario estrecho y sin antecedentes de enfermedad metabólica, el análisis detallado reveló diferencias fisiológicas profundas entre ambos grupos.

Tabla 1. Características antropométricas y clínicas de los participantes

Variable	Grupo Problema (n=8)	Grupo Control (n=9)	Valor p
Edad (años)	21.1 ± 3.1	18.9 ± 0.7	ns
Sexo (M/F)	6/2	7/2	—
Talla (cm)	173.5 ± 9.3	169.6 ± 12.1	ns
Peso (kg)	101.3 ± 14.8	56.7 ± 8.6	< 0.0001
IMC (kg/m ²)	33.63 ± 4.75	20.00 ± 1.44	< 0.0001
Circunferencia de cintura (cm)	105.6 ± 12.3	71.3 ± 5.5	< 0.0001
% grasa corporal	39.29 ± 7.90	12.79 ± 5.42	< 0.0001
AGV (cm ²)	154.53 ± 30.87	24.07 ± 13.46	< 0.0001

8.1. Diferencias antropométricas y composición corporal

La variable utilizada como punto de partida para la clasificación, el AGV, mostró diferencias claras y contundentes entre los grupos. El grupo problema presentó un valor promedio de $154.53 \pm 30.87 \text{ cm}^2$, mientras que el grupo control registró $24.07 \pm 13.46 \text{ cm}^2$, una separación que refleja la marcada disparidad en la acumulación de grasa visceral. El tamaño del efecto fue extremadamente alto ($d=5.61$), lo que confirma que los grupos representan fenotipos metabólicos totalmente distintos.

Figura 4. Comparación del AGV entre el grupo problema y el grupo control.

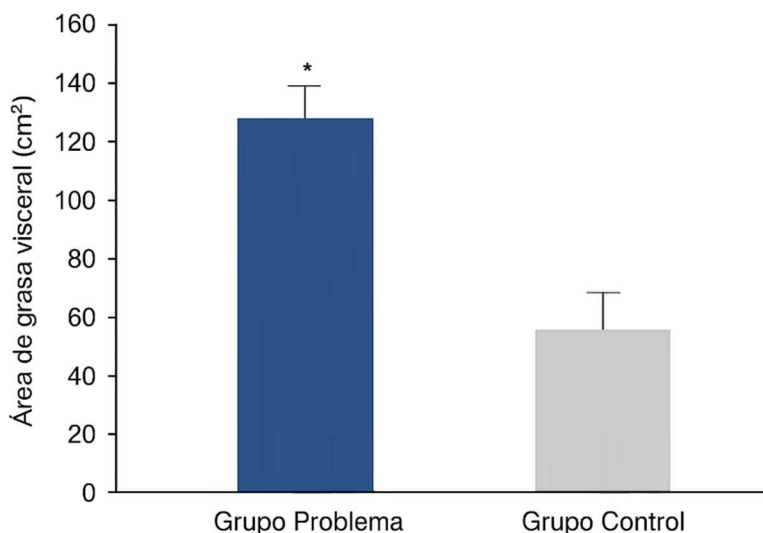


Figura 4. El grupo problema presentó un AGV significativamente mayor $*(p < 0.0001)$.

Estas diferencias en AGV se acompañaron de valores mayores en IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura en el grupo problema. En todos los casos, las diferencias fueron significativas y mostraron un patrón consistente de adiposidad central, lo que refuerza la interpretación de que el grupo problema posee un perfil antropométrico de riesgo cardiometabólico, incluso en esta etapa joven de la vida.

8.2. Perfil metabólico

El análisis bioquímico mostró diferencias importantes. El grupo problema presentó niveles más elevados de triglicéridos, glucosa en ayuno y colesterol total. Aunque el colesterol HDL no mostró diferencias significativas, se observó una tendencia a valores más bajos en el grupo con mayor AGV.

Tabla 2. Comparación de variables metabólicas entre grupos.

Variable	Grupo Problema	Grupo Control	Valor p
Triglicéridos (mg/dL)	152.75 ± 50.32	80.56 ± 12.75	< 0.01
Glucosa en ayuno (mg/dL)	98.88 ± 10.24	84.33 ± 9.38	< 0.01
Colesterol total (mg/dL)	169.13 ± 32.94	133.00 ± 18.03	< 0.05
HDL (mg/dL)	38.7 ± 6.1	46.9 ± 7.9	ns

Estos hallazgos reflejan alteraciones metabólicas tempranas que comienzan a perfilar un estado de desbalance energético y lipídico. En adultos jóvenes, estos cambios tienden a pasar inadvertidos si no se evalúan de forma integral; sin embargo, aquí se manifiestan como un patrón biológico claro.

Figura 5. Comparación de triglicéridos (A) y glucosa en ayuno (B) entre los grupos.

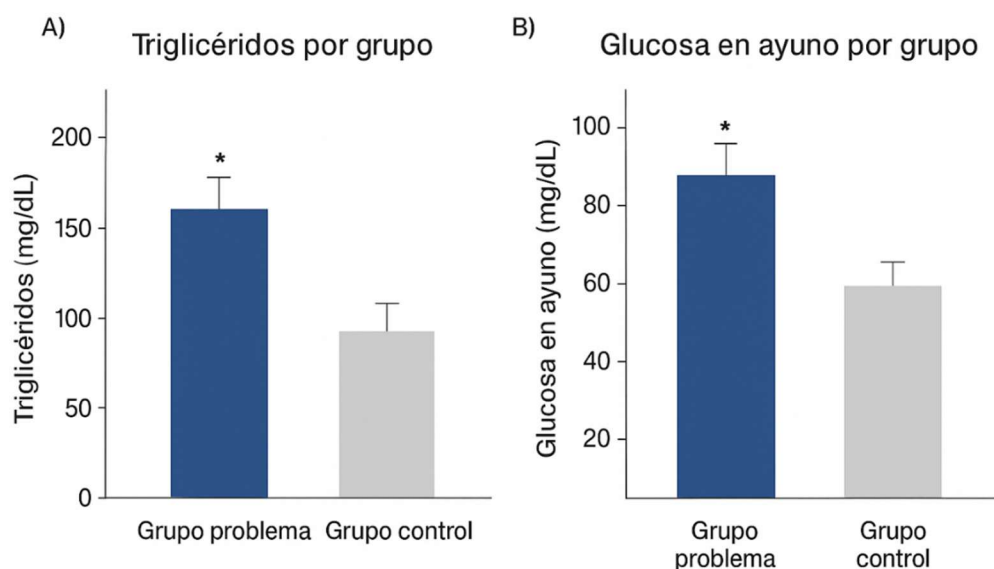


Figura 5 A: Niveles de triglicéridos y **B:** glucosa en sangre * ($p < 0.05$).

8.3. Insulina y resistencia a la insulina

Las diferencias en insulina en ayuno fueron notables, duplicándose en promedio en el grupo problema. Como consecuencia, el índice HOMA-IR fue significativamente mayor en este grupo (3.76 ± 2.40) en comparación con el control (1.37 ± 1.10). Estos

valores sugieren un estado de resistencia a la insulina, considerado uno de los primeros pasos en la progresión hacia el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

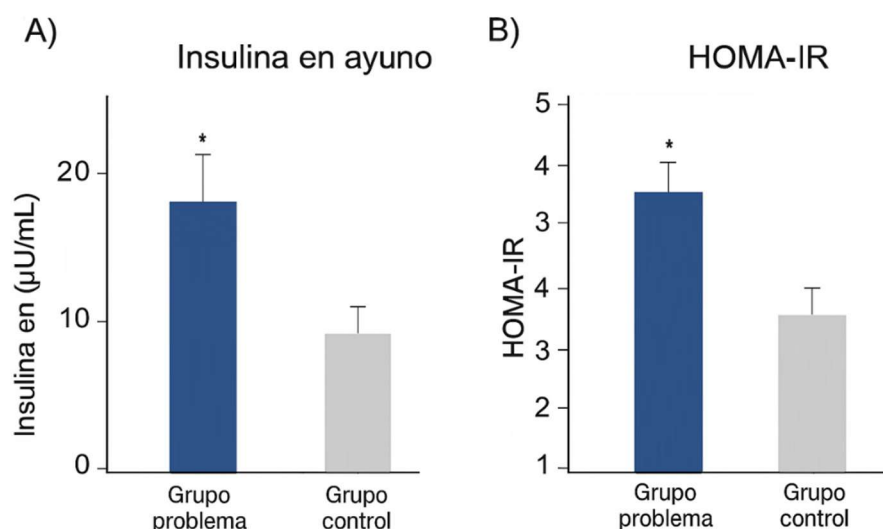


Figura 6 A: Niveles de insulina y B: índice HOMA-IR * ($p < 0.05$).

8.4. Adiponectina plasmática

Los niveles de adiponectina mostraron marcadas diferencias entre los grupos. El grupo control ($\text{AGV} \leq 50 \text{ cm}^2$) presentó concentraciones notablemente mayores de adiponectina en comparación con el grupo problema ($\text{AGV} \geq 100 \text{ cm}^2$) sin llegar a ser significativas. Este comportamiento es consistente con el patrón fisiológico descrito en la literatura, en el que una mayor acumulación de grasa visceral se asocia con una disminución marcada en la secreción de adiponectina (Zaidi et al., 2022).

Estos resultados sugieren un estado metabólico menos favorable en el grupo problema, reforzando la relación entre adiposidad visceral elevada y disfunción adipocitaria.

Figura 7. Niveles de adiponectina plasmática por grupo.

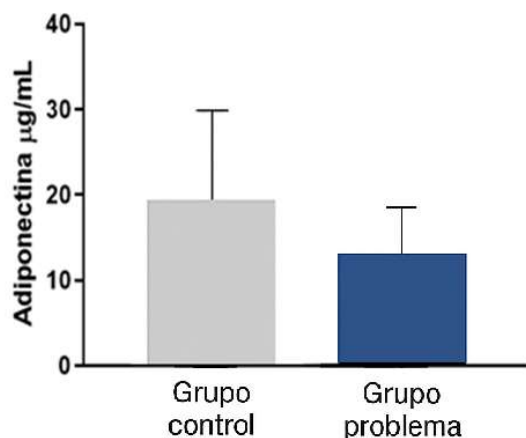


Figura 7. Comparación de los niveles de adiponectina entre los dos grupos

8.5. Parámetros hemodinámicos

Aunque todos los participantes permanecieron dentro de rangos clínicos normales, el grupo problema presentó valores consistentemente más altos en presión arterial sistólica y diastólica. La diferencia promedio superó los 20 mmHg, lo que sugiere modificaciones tempranas en el tono vascular, rigidez arterial o actividad simpática, factores documentados en personas con mayor adiposidad visceral.

Tabla 3. Comparación de insulina, resistencia a la insulina y presión arterial.

Variable	Grupo Problema	Grupo Control	Valor p
Insulina (IU/mL)	14.78 ± 9.46	6.58 ± 4.99	< 0.05
HOMA-IR	3.76 ± 2.40	1.37 ± 1.10	< 0.01
Presión arterial sistólica (mmHg)	150.8 ± 22.1	127.0 ± 8.3	< 0.05
Presión arterial diastólica (mmHg)	83.3 ± 6.7	64.7 ± 5.5	< 0.01

8.6. Severidad metabólica mediante Puntuación Z del SM

La puntuación Z del SM permitió integrar todos los parámetros metabólicos en un solo índice continuo. El grupo control mostró valores negativos, característicos de un perfil metabólico saludable, mientras que el grupo problema presentó valores positivos que reflejan mayor severidad metabólica.

Figura 8. Correlación entre la puntuación de gravedad del SM y el AGV.

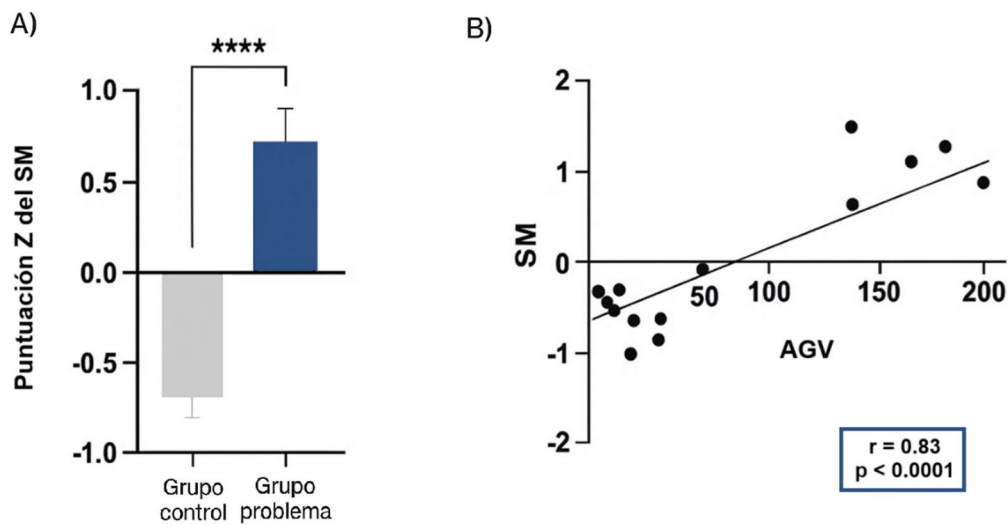


Figura 8. A Puntuación Z que asocia una mayor área grasa visceral con síndrome metabólico

La correlación entre AGV y la puntuación Z del SM fue alta ($r = 0.83$; $p < 0.0001$), lo cual indica que el AGV es un predictor cuantitativo robusto de deterioro metabólico, aun cuando los parámetros clínicos individuales se encuentren dentro de rangos “normales”.

8.7. Expresión génica

Los análisis moleculares mostraron que SERCA no presentó diferencias entre los grupos, lo que indica que los procesos asociados a la regulación del calcio en el retículo sarcoplásmico no se encuentran alterados en esta etapa temprana.

Figura 9. Expresión relativa de SERCA y RGS2.

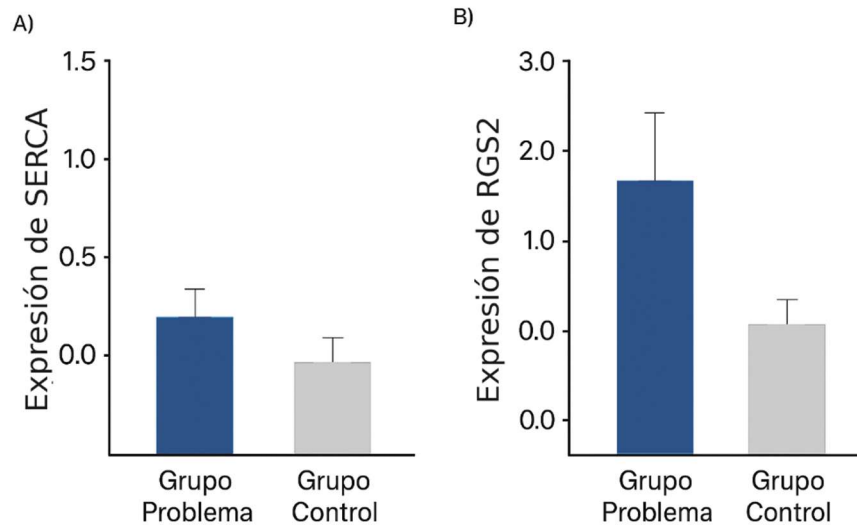


Figura 9 A: Comparación de los niveles de SERCA y B: RGS2 entre los dos grupos.

Por el contrario, RGS2 mostró una tendencia al incremento (~3 veces) en el grupo problema. Aunque los valores no alcanzaron significancia estadística debido al tamaño muestral y variabilidad, la magnitud del cambio sugiere un potencial papel de esta proteína en la resistencia a la insulina o en la función vascular, lo cual coincide con reportes previos en la literatura.

9. Discusión

A pesar de que el grupo estaba compuesto aparentemente por jóvenes sanos, la diferencia en el contenido de grasa visceral resultó ser un factor clave para la salud metabólica en esta población. En este sentido, un estudio demostró la correlación entre una mayor circunferencia abdominal y la RI, la presión arterial y la dislipidemia en pacientes pediátricos (Ortega et al., 2017). La acumulación de grasa visceral se caracteriza por una mayor liberación de ácidos grasos libres, una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, un aumento de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α , y una disminución de citocinas antiinflamatorias como la adiponectina. Estas respuestas fisiológicas a la obesidad contribuyen a la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la RI (Vázquez-Jiménez et al., 2016).

Como se muestra, el grupo con alto contenido de grasa visceral requiere mayores concentraciones de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa, como lo evidencian los datos elevados del índice HOMA-IR. Tal como muestran Murguía-Romero et al. en un trabajo que incluyó participantes con una población etarea similar a la nuestra, donde muestran que un valor de HOMA-IR superior a 2.6 está relacionado con la RI en la población mexicana. A partir de estos datos, pudimos identificar que nuestro grupo con alta AGV presenta RI (Murguía-Romero et al., 2014).

Además, la RI en el grupo problema se acompañó de un estado metabólico alterado, como lo reflejan los resultados de los parámetros séricos. De hecho, este grupo presentó al menos tres alteraciones relacionadas con el SM, a diferencia del grupo control, que no mostró signos de SM. En este sentido, la determinación de algunos marcadores de riesgo metabólico confirmó que el grupo problema tiene mayor probabilidad de presentar enfermedades cardiovasculares, DM2 y SM. En este sentido, la puntuación z del SM reveló un perfil metabólico más saludable y un menor riesgo de enfermedad en el grupo con bajo contenido de AGV, en contraste con el mayor riesgo de incidencia de SM en el grupo con alto contenido de AGV. Dada la edad de los participantes, como se ha demostrado en otros estudios, una puntuación z del SM más elevada en la infancia predijo una mayor probabilidad de

desarrollar enfermedades cardiovasculares y DM2 años después. El uso de una puntuación z basada en la suma de componentes para definir el SM favorece la especificidad del diagnóstico frente a factores como el sexo o la raza, que influyen en mayor medida en el cuadro clínico. Esto brinda la oportunidad de identificar a pacientes jóvenes con mayor riesgo, y, como se ha demostrado en otros estudios, una puntuación z más alta de SM en la infancia predice una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular y DM2 años después (Lee et al., 2016).

El uso de una puntuación z basada en la suma de componentes para definir el SM favorece la especificidad del diagnóstico frente a factores como el sexo o la raza, que influyen en mayor medida en el cuadro clínico. Esto brinda la oportunidad de identificar a pacientes jóvenes con mayor riesgo, alentarlos a modificar su estilo de vida y monitorizar la evolución del tratamiento durante la edad adulta. Además, nuestros resultados demuestran la fuerte correlación entre una mayor AGV y la puntuación z de SM en los participantes jóvenes, lo que confirma el informe de Summer et al. que establece la obesidad abdominal como un fuerte predictor de puntuaciones z más altas del SM en adolescentes estadounidenses (DeBoer et al., 2017).

Por otro lado, trabajos previos de nuestro laboratorio han demostrado el papel determinante de la proteína RGS2 en la patogenia de la RI, tanto en modelos celulares de alteraciones metabólicas como en plaquetas de pacientes con DM2 (Vázquez-Jiménez et al., 2021; Galindo-Hernandez et al., 2021). De hecho, se ha observado que los roedores alimentados con una dieta rica en grasas presentan un aumento de la grasa visceral y niveles elevados de RGS2 (Seo et al., 2009; Nunn et al., 2011). Por lo tanto, para determinar si la RGS2 se encuentra elevada en las plaquetas de individuos con RI pero que no han desarrollado DM2, identificamos individuos con un AGV superior a 100 cm², ya que se ha descrito que estos individuos presentan anomalías metabólicas, como RI, a pesar de aparentar estar sanos. Al analizar los niveles de expresión de RGS2 en la fase final, se observó que, si bien el grupo con AGV elevada expresaba ARNm de RGS2 en niveles más altos, estos aumentos no fueron estadísticamente significativos. Por consiguiente,

otros factores, además del aumento de la expresión de RGS2, podrían contribuir principalmente al desarrollo de la RI en jóvenes. En este sentido, es fundamental destacar que la obesidad es una etapa previa a la RI y al desarrollo de la DM2, y que el aumento en la expresión de RGS2 es probablemente uno de los numerosos mecanismos que limitan la acción de la insulina. Sin embargo, cabe señalar que muchos medicamentos destinados a promover la homeostasis de la glucosa reducen la expresión de RGS2. Esta investigación presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. El tamaño reducido de la muestra limita la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. Si bien se identificó una tendencia al aumento de la expresión de RGS2 en el grupo con alto contenido de grasa visceral, esta no alcanzó significación estadística. Finalmente, no se consideraron variables importantes como el estilo de vida, la dieta o el nivel de actividad física, que podrían influir en los resultados metabólicos.

10. Conclusiones

Nuestra investigación demuestra que una elevada AGV en jóvenes se asocia fuertemente con múltiples componentes del SM, RI y mayor riesgo metabólico. Además, una tendencia al aumento de la expresión del gen RGS2 en el grupo con alta grasa visceral sugiere una posible conexión molecular con la RI temprana. En general, estos resultados resaltan la importancia de evaluar la adiposidad visceral y los biomarcadores relacionados para identificar a las personas en riesgo en la población joven y prevenir la aparición de trastornos metabólicos clínicos al detener su progresión.

11. Bibliografía

- Bakinowska, E., Krompiewski, M., Boboryko, D., Kielbowski, K., & Pawlik, A. (2024). The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Obesity. *Nutrients*, 16(17), 2822. <https://doi.org/10.3390/nu16172822>
- Barber, T. M., Kyrou, I., Randeva, H. S., & Weickert, M. O. (2021). Mechanisms of insulin resistance at the crossroad of obesity with associated metabolic abnormalities and cognitive dysfunction. *mdpi.com*. <https://doi.org/10.3390/ijms22020546>
- Bianchi, V. E. (2020). Nutrition in chronic heart failure patients: a systematic review. *Heart Failure Reviews*, 25(6), 1017–1026. <https://doi.org/10.1007/S10741-019-09891-1>
- Chomczynski, P., & Sacchi, N. (2006). The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nature protocols*, 1(2), 581–585. <https://doi.org/10.1038/NPROT.2006.83>
- Clemente-Suárez, V. J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A. I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., Laborde-Cárdenas, C. C., & Tornero-Aguilera, J. F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(5), 1290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>
- DeBoer, M. D., & Gurka, M. J. (2017). Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: considerations for practitioners. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 10, 65–72. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S101624>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *nature.com*. <https://www.nature.com/articles/nrdp201519>

- Dobrowolski, P., Prejbisz, A., Kurylowicz, A., Baska, A., Burchardt, P., Chlebus, K., Dzida, G., Jankowski, P., Jaroszewicz, J., Jaworski, P., Kaminski, K., Kaplon-Cieslicka, A., Klocek, M., Kukla, M., Mamcarz, A., Mastalerz-Migas, A., Narkiewicz, K., Ostrowska, L., Sliz1, D., ... Bogdanski, P. (2022). Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines. *Archives of Medical Science : AMS*, 18(5), 1133. <https://doi.org/10.5114/AOMS/152921>
- Elagizi, A., Kachur, S., Lavie, C. J., Carbone, S., Pandey, A., Ortega, F. B., & Milani, R. V. (2018). An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003>
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales.
- Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, & Japan Society for the Study of Obesity (2002). New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 66(11), 987–992. <https://doi.org/10.1253/circj.66.987>
- Garg, R., Kumariya, S., Katekar, R., Verma, S., Goand, U. K., & Gayen, J. R. (2021). JNK signaling pathway in metabolic disorders: An emerging therapeutic target. *European journal of pharmacology*, 901, 174079. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174079>
- Galindo-Hernandez, O., Leija-Montoya, A. G., Romero-Garcia, T., & Vazquez-Jimenez, J. G. (2021). Palmitic acid decreases cell migration by increasing RGS2 expression and decreasing SERCA expression. *Genetics and molecular biology*, 44(1), e20200279. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2020-0279>
- Gao, B., Liu, Y., Ding, C., Liu, S., Chen, X., & Bian, X. (2020). Comparison of visceral fat area measured by CT and bioelectrical impedance analysis in Chinese patients with gastric cancer: a cross-sectional study. *BMJ open*, 10(7), e036335. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036335>
- Grace, S. G. (2020). Obesity: a sociological guide for health practitioners. *CSIRO Publishing*. <https://www.publish.csiro.au/PY/PY20100>

- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). Molecular mechanisms of insulin resistance: An update. *researchgate.net*. https://www.researchgate.net/profile/Citlaly-Rodelo/publication/317837532_Molecular_Mechanisms_of_Insulin_Resistance_An_Update/links/5a1885cc4585155c26a95524/Molecular-Mechanisms-of-Insulin-Resistance-An-Update.pdf
- Heximer, S. P., Watson, N., Linder, M. E., Blumer, K. J., & Hepler, J. R. (1997). RGS2/G0S8 is a selective inhibitor of Gq α function. *National Acad Sciences*, *94*, 14389–14393. <https://www.pnas.org/content/94/26/14389.short>
- Holden, N. S., Bell, M. J., Rider, C. F., King, E. M., Gaunt, D. D., Leigh, R., Johnson, M., Siderovski, D. P., Heximer, S. P., Giembycz, M. A., & Newton, R. (2011). β 2-Adrenoceptor agonist-induced RGS2 expression is a genomic mechanism of bronchoprotection that is enhanced by glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(49), 19713–19718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110226108>
- Kaufner-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2022). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter disciplina*, *10*(26), 147-175. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973>
- Kim, J. A., Choi, C. J., & Yum, K. S. (2006). Cut-off values of visceral fat area and waist circumference: diagnostic criteria for abdominal obesity in a Korean population. *Journal of Korean medical science*, *21*(6), 1048–1053. <https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.6.1048>
- Kimple, A. J., Bosch, D. E., Giguère, P. M., & Siderovski, D. P. (2011). Regulators of G-protein signaling and their G α substrates: promises and challenges in their use as drug discovery targets. *Pharmacological reviews*, *63*(3), 728–749. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003038>
- Klepac, K., Yang, J., Hildebrand, S., Metabolism, A. P.-M., & 2019, U. (2019). RGS2: A multifunctional signaling hub that balances brown adipose tissue function and differentiation. *Elsevier*.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819309184>

Lee, A. M., Gurka, M. J., & DeBoer, M. D. (2016). A metabolic syndrome severity score to estimate risk in adolescents and adults: current evidence and future potential. *Expert review of cardiovascular therapy*, 14(4), 411–413. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1143360>

Liang, W., Qi, Y., Yi, H., Mao, C., Meng, Q., Wang, H., & Zheng, C. (2022). The roles of adipose tissue macrophages in human disease. *Frontiers in immunology*, 13, 908749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908749>

Mahn, K., Hirst, S. J., Ying, S., Holt, M. R., Lavender, P., Ojo, O. O., Siew, L., Simcock, D. E., McVicker, C. G., Kanabar, V., Snetkov, V. A., O'Connor, B. J., Karner, C., Cousins, D. J., Macedo, P., Chung, K. F., Corrigan, C. J., Ward, J. P., & Lee, T. H. (2009). Diminished sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA) expression contributes to airway remodelling in bronchial asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(26), 10775–10780. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902295106>

Martínez, M. P., Vergara, I. D., Molano, K. S. Q., Pérez, M. M., & Ospina, A. P. (2021). Síndrome metabólico en adultos: Revisión narrativa de la literatura. *Archivos de medicina*, 17(2), 4. <https://doi.org/10.3823/1465>

Mayer, C. M., & Belsham, D. D. (2010). Palmitate attenuates insulin signaling and induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in hypothalamic neurons: rescue of resistance and apoptosis through. *academic.oup.com*. <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/151/2/576/2456380>

McNabb, H., Zhang, Q., Pharmacology, B. S.-M., & 2020, U. (2020). Emerging roles for regulator of G protein signaling 2 in (patho) physiology. *ASPET*. <https://molpharm.aspetjournals.org/content/98/6/751.abstract>

Murguía-Romero, M., Jiménez-Flores, J. R., Méndez-Cruz, A. R., Sigrist-Flores, S. C., & Villalobos-Molina, R. (2014). Insulin and HOMA-IR in healthy young

- mexicans: A cut-off points proposal. *Intern Med S*, 6, 1-5. <https://www.longdom.org/open-access-pdfs/insulin-and-homair-in-healthy-young-mexicans-a-cutoff-points-proposal-2165-8048.S6-001.pdf>
- Nunn, C., Zhao, P., Zou, M., Summers, K., signalling, C. G.-C., & 2011, undefined. (2011). Resistance to age-related, normal body weight gain in RGS2 deficient mice. *Elsevier*, 23, 1375–1386. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.03.020>
- Ogawa, H., Fujitani, K., Tsujinaka, T., Imanishi, K., Shirakata, H., Kantani, A., Hirao, M., Kurokawa, Y., & Utsumi, S. (2011). InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepato-gastroenterology*, 58(105), 42–44.
- Olivares-Reyes, A., Arellano-Plancarte, A., & Castillo-Hernandez, R. (2009). Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720708006163>
- OMS. (2025). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Ortega Cortés, R., & Montalvo, G. (2017). Relación entre índices de adiposidad visceral con componentes del síndrome metabólico en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, 37(3), 117-123. <https://revista.nutricion.org/PDF/RCortes.pdf>
- Osei-Owusu, P., Sun, X., Drenan, R. M., Steinberg, T. H., & Blumer, K. J. (2007). Regulation of RGS2 and second messenger signaling in vascular smooth muscle cells by cGMP-dependent protein kinase. *The Journal of biological chemistry*, 282(43), 31656–31665. <https://doi.org/10.1074/jbc.M706360200>
- Pluta, W., Dudzińska, W., & Lubkowska, A. (2022). Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW)-Review of Diagnostic Criteria. *International journal of environmental research and public health*, 19(2), 624. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020624>
- Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Romero-Martínez, M., Castro-Porras, L.,

- Gómez-Velasco, D., & Mehta, R. (2021). Tendencia en la prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes en adultos mexicanos, 2006-2018. *Salud Pública de México*, 63(6), 713-724. <https://doi.org/10.21149/12835>.
- Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2011). Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*, 58(1), 15–23. <https://doi.org/10.1159/000321319>
- Samuel, V., & Clinical, G. S. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Am Soc Clin Investig*. <https://www.jci.org/articles/view/77812>
- Secretaría de Salud. (2021). Sobrepeso y Obesidad. <https://www.gob.mx/promosalud/acciones-y-programas/sobrepeso-y-obesidad-284507>
- Seo, J. A., Kim, B. G., Cho, H., Kim, H. S., Park, J., Baik, S. H., Choi, D. S., Park, M. H., Jo, S. A., Koh, Y. H., Han, C., & Kim, N. H. (2009). The cutoff values of visceral fat area and waist circumference for identifying subjects at risk for metabolic syndrome in elderly Korean: Ansan Geriatric (AGE) cohort study. *BMC public health*, 9, 443. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-443>
- Shamah-Levy, T., Romero-Martínez, M., Barrientos-Gutiérrez, T., Cuevas-Nasu, L., Bautista-Arredondo, S., Colchero, M., Gaona-Pineda, E., Lazcano-Ponce, E., Martínez-Barnette, J., Alpuche-Arana, C., & Rivera-Dommarco, J. (2022).
- Townsend, K., & Tseng, Y.-H. (2012). Brown adipose tissue: Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte*, 1(1), 13. <https://doi.org/10.4161/ADIP.18951>
- Tseng, Y. H. (2023). Adipose tissue in communication: within and without. *Nature Reviews. Endocrinology*, 19(2), 70. <https://doi.org/10.1038/S41574-022-00789-X>
- Vázquez-Jiménez,, J. G., Chavez-Reyes, J., Romero-Garcia, T., Zarain-Herzberg, A., Valdes-Flores, J., Manuel Galindo-Rosales, J., Rueda, A., Guerrero-

- Hernandez, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2016). Palmitic acid but not palmitoleic acid induces insulin resistance in a human endothelial cell line by decreasing SERCA pump expression. *Cellular signalling*, 28(1), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.10.001>
- Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gaceta medica de Mexico*, 153(7), 852–863. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002714>
- Vázquez-Jiménez, J. G., Corpus-Navarro, M. S., Rodriguez-Chavez, J. M., Jaramillo-Ramirez, H. J., Hernandez-Aranda, J., Galindo-Hernandez, O., Machado-Contreras, J. R., Trejo-Trejo, M., Guerrero-Hernandez, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2021). The Increased Expression of Regulator of G-Protein Signaling 2 (RGS2) Inhibits Insulin-Induced Akt Phosphorylation and Is Associated with Uncontrolled Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes. *mdpi.com*, 11, 91. <https://doi.org/10.3390/metabo11020091>
- Zaidi, H., Aksnes, T., Åkra, S., Eggesbø, H. B., Byrkjeland, R., Seljeflot, I., & Opstad, T. B. (2022). Abdominal Adipose Tissue Associates With Adiponectin and TNF α in Middle-Aged Healthy Men. *Frontiers in endocrinology*, 13, 874977. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.874977>
- Zheng, Y., Yang, N., Pang, Y., Gong, Y., Yang, H., Ding, W., & Yang, H. (2023). Mitochondria-associated regulation in adipose tissues and potential reagents for obesity intervention. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1132342/FULL>

Anexos

Anexo A. Artículo de Investigación

Sollano-Trejo, O. A., Romero-García, T., Jaramillo, H. J., Trejo - Trejo, M., Leija-Montoya, A. G., & Vázquez-Jiménez, J. G. (2025). Association between visceral fat and components of metabolic syndrome in young Mexicans: a preliminary study. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 45(2).

<https://doi.org/10.12873/452sollano>.

Association between visceral fat and components of metabolic syndrome in young Mexicans: a preliminary study

Oliver A. SOLLANO-TREJO¹, Tatiana ROMERO-GARCÍA², Hiram J. JARAMILLO¹, Marina TREJO-TREJO², A. Gabriela LEIJA-MONTOYA¹, J. Gustavo VÁZQUEZ-JIMÉNEZ¹

¹ Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Autónoma de Baja California, México.

² Facultad de Deportes Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, México.

Recibido: 13/junio/2025. Aceptado: 17/julio/2025.

ABSTRACT

Introduction: Obesity in young adults is a worldwide growing concern, increasing the risk of metabolic syndrome (MetS) and type 2 diabetes. This study explores whether healthy young individuals with a visceral fat area over 100 cm² show early metabolic alterations and investigates potential molecular mechanisms, including RGS2 expression, to better understand the onset of insulin resistance before clinical disease appears.

Objectives: Since a wide percentage of people who develop metabolic syndrome come from being overweight or obese, it is important to identify whether a higher area of visceral fat could be a diagnostic strategy associated with insulin resistance and higher levels of RGS2 in the young population.

Methods: Healthy male and female participants underwent routine medical evaluations and were grouped based on visceral fat area (VFA). Individuals with VFA < 50 cm² were classified as the Low VFA group, while those with VFA > 100 cm² comprised the High VFA group. Anthropometric assessments and serum biochemical analysis were performed to estimate insulin resistance, waist-to-height ratio, triglyceride-to-HDL ratio, and MetS severity score. Finally, mRNA was extracted to calculate the SERCA pump and RGS2 gene expression through qRT-PCR.

Results: Young participants with High VFA exhibited MetS signs, higher HOMA-IR values, and elevated waist-to-height and triglyceride-to-HDL ratios. The MetS z-score and

a strong positive correlation between VFA and MetS severity ($r = 0.8307$, $p < 0.0001$) further support the relationship between central adiposity and metabolic dysfunction. Additionally, young participants with High VFA tended to have higher levels of RGS2 gene expression, targeting this protein as a potential therapeutic target.

Conclusion: Our findings demonstrate the role of exacerbated visceral adiposity in the metabolic risk in young people, despite their apparent healthy condition.

KEYWORDS

Obesity, visceral fat area, insulin resistance, metabolic syndrome, regulator of G-protein signaling-2.

INTRODUCTION

Obesity constitutes a serious public health concern worldwide. According to the latest National Health and Nutrition Survey¹ in Mexico, the levels of overweight and obesity are elevated in more than a third of the adolescent and young adult population. Overweight and obesity are conditions that increase the risk of developing non-communicable metabolic diseases, such as hypertension, cardiovascular diseases, metabolic syndrome (MetS), and type 2 diabetes mellitus (T2DM), by disturbing several molecular mechanisms affecting metabolic health. Given the health risks associated with MetS, it's essential to identify its clinical signs as early as possible to enable timely intervention and potentially reverse its effects to prevent its clinical evolution to T2DM.

For instance, the etiology of MetS is generally recognized as multifaceted; still, its essential components are insulin resistance and obesity², and some studies underscore the importance

Correspondencia:

José Gustavo Vázquez Jiménez
gustavo.vazquez@uabc.edu.mx

of metabolic status, independent of body mass index, in predicting cardiovascular risk³. In adults, a visceral fat area (VFA) over 100 cm² is widely recognized as an increased risk threshold for metabolic and cardiovascular diseases^{4,5}. However, in young adults, although visceral fat accumulation is concerning and is associated with cardiovascular risk factors, there are no defined thresholds or international consensus for the clinical use of VFA as a risk predictor⁶.

In this respect, excessive visceral fat accumulation is associated with alterations in lipid metabolism and the development of dyslipidemia. Although the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of MetS have not yet been fully resolved, it is known that increased levels of fatty acids can impair the action of insulin, further contributing to insulin resistance^{7,8}. In this sense, previous studies have highlighted alterations in the expression of the G protein signaling regulator 2 (RGS2) and sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) as possible mechanisms that contribute to the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (T2DM) due to saturated fatty acids^{8,9}. However, to focus on RGS2 and SERCA as potential therapeutic targets, it is crucial to determine whether the expression of these two proteins would be altered in young, Apparently healthy individuals with insulin resistance before the onset of MetS or T2DM.

Accordingly, it is of great importance to understand the establishment and evolution of metabolic disorders in the young population, considering most of the studies are directed at the description of molecular mechanisms of obesity and its associated disturbances in the elderly population, so several aspects of the pathogenesis are not well understood in young people¹¹⁻¹³. Thus, this study aimed to evaluate whether apparently healthy young people with a visceral fat area greater than 100 cm² present metabolic alterations characteristic of MetS, as well as to investigate the possible molecular causes involved.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Statement

The protocols carried out in the present study were previously approved by the Hospital General 5 de Diciembre of ISSSTE Mexicali, Mexico, Ethics Committee (Circular letter number 0985/2017), following the principles of the Declaration of Helsinki, as revised in 2000. The participants' informed consent was obtained and documented before initiating the research protocol.

Subjects

Participants were recently admitted students at the Sports School of the Universidad Autónoma de Baja California, who underwent a medical examination as a requirement to enroll in sports activities. The present double-blind study considered 47 apparently healthy male and female patients. The inclusion criteria required participants to be between 18 and 28 years old and to show no signs or symptoms of disease, while the exclusion criteria disqualified anyone with a medical condition or who was pregnant. After a cluster analysis based on MetS criteria, the participants were divided into two experimental groups per their visceral fat area (VFA) content: Low VFA when it was less than 50 cm² given that they were all participants of both gender who did not present any metabolic alteration and will act as control; and High VFA when over 100 cm². In the search for the problem group, there is solid data showing that a VFA greater than 100 cm² is associated with metabolic alterations characteristic of obesity in both women and men; therefore, this group was classified as High VFA⁵ (Figure 1).

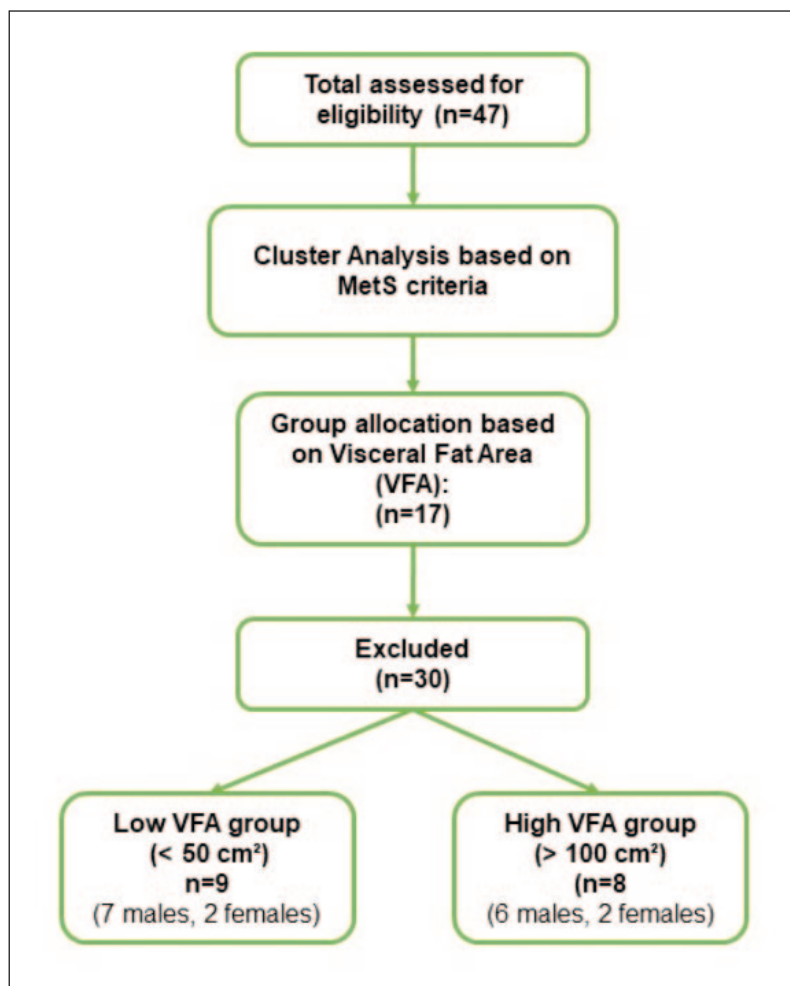


Figure 1. Flowchart of the study selection process

Determination of body and serum parameters

The body mass index (BMI) was calculated by dividing weight by height squared. Height measurement was determined with a portable SECA 213 stadiometer. Waist circumference was measured with millimeter precision using a SECA 201 ergonomic tape. The body fat percentage and the visceral fat area were determined by bioelectrical impedance (InBody 720, Hennock Road East, Marsh Barton, UK). Blood pressure was registered after at least 10 minutes of rest using a Welch Allyn OSZ 5 digital monitor.

For the serum parameters, after fasting overnight, 5 mL of peripheral blood was collected into polypropylene tubes with sodium citrate (Vacutainer System, BD Biosciences). Blood was centrifuged at 4000 r.p.m. for 15 minutes to obtain the serum, which was used to determine total cholesterol, glucose, triglycerides, LDL-Cholesterol, and HDL-Cholesterol in an automatic analyzer (Spin 120, SpinReact, Barcelona, Spain). HOMA-IR was calculated by multiplying the fasting insulin level (in micro-units per milliliter) by the fasting glucose level (in milligrams per deciliter) and dividing the result by 405. Waist-to-height ratio was calculated by dividing the waist circumference by the height, both in centimeters. The triglyceride to HDL ratio is calculated by dividing the level of triglycerides by the level of HDL cholesterol, both in mg/dL. MetS severity score was calculated using the software MetS Calc following the authors' indications^{14,15}.

Insulin and adiponectin levels determination

Insulin and adiponectin serum levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a specific kit for each protein and following the manufacturer's instructions (Insulin IN374S, Calbiochem, CA, USA; Adiponectin EZHADP-61K, Merck Millipore, Darmstadt, Germany). Optical density was detected at 450 nm using a microplate absorbance reader (iMark, BioRad).

Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR) assay to determine RGS2 and SERCA mRNA levels

Total RNA was isolated from blood tissue using TRIZOL reagent (Life Technologies, 15596026, USA). A reverse transcription was performed using the iScript gDNA Clear cDNA synthesis kit (Bio-Rad, 1725035, USA). The amplification primers for RGS2 were forward 5'-CCT CAA AAG CAA GGA AAA TAT ATA CTG A-3' and reverse 5'-AGT TGT AAA GCA GCC ACT TGT AGC T-3'¹⁶. The amplification primers for SERCA were forward 5'-TTA AAG CAA CTG TCT ATT TCT GCT G-3' and reverse 5'-AGT CAG AAA AAG CAA AAC AAA ATC TA-3'¹⁷. The conditions for cDNA synthesis were 25°C for 5 min, 46°C for 20 min, and 95°C for 1 min. Real-time PCR was performed to measure gene expression using SYBR® Green Supermix (Bio-Rad, 1725270, USA). PCR reactions were performed in volumes of 20 µl; the detailed PCR reaction was as follows: for

the initial denaturation, it was subjected to 95 °C for 30 seconds, followed by 35 cycles of denaturation, alignment, and extension at temperatures of 95°C for 10 s, 57°C for 30 s, and 65°C for 5 s, respectively. The final extension was performed at 95°C for 5 minutes, followed by cooling to 4°C. Relative gene expression levels were determined by RT-qPCR, normalized to GAPDH. The amplification primers for GAPDH were forward 5'- GTC TCC TCT GAC TTC AAC AGC G-3' and reverse 5'- ACC ACC CTG TTG CTG TAG CCA A-3'¹⁸.

Statistical Analysis

Average values were analyzed using unpaired t-tests, while a Spearman correlation analysis (r) and test were performed to correlate the raw data. GraphPad PRISM version 9.5.0 for macOS (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) was used for both analyses. A p-value < 0.05 was considered statistically significant, and data are presented as the mean ± standard error (SE).

RESULTS

High VFA in young participants is associated with metabolic syndrome components.

Evaluation of body composition and serum parameters demonstrated that individuals with a High VFA (greater than 100 cm²) exhibited at least three metabolic syndrome-related alterations, such as high blood pressure, increased waist circumference, and dyslipidemia (Supplementary table 1). In comparison, those with a Low VFA (less than 50 cm²) showed no metabolic abnormalities (Table 1).

High VFA in young participants is associated with insulin resistance and increased metabolic risk

To determine insulin resistance and metabolic risk depending on VFA, we have determined the blood concentration of adiponectin and calculated some indices based on body composition and blood data (Figure 2). Concerning the waist-to-height ratio (Figure 2A) and the triglycerides to HDL-cholesterol (Figure 2B), both indices were significantly increased in the High VFA group, indicating a higher metabolic risk in this group. A Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) analysis was conducted to estimate the insulin resistance state, revealing a higher HOMA-IR in the High VFA group than the Low VFA group (Figure 2C). In this sense, adiponectin, a cytokine produced by the adipose tissue that exerts metabolic protective effects in several tissues and regulates insulin sensitivity, did not change significantly between groups; it did show a downward trend in the High VFA group (Figure 2D).

High VFA in young participants is associated with increased metabolic syndrome severity

Interestingly, the MetS z-score calculation indicated that those in the Low VFA group had a lower degree of MetS

Table 1. Participants' general characteristics

PARAMETERS	GROUP		P value
	Low VFA	High VFA	
BMI (kg/m ²)	20.01 0.5	33.63 1.7 **	0.000001
Waist circumference (cm)	71.29 1.8	105.59 4.3 **	0.000002
Body fat percentage (%)	12.79 1.8	39.31 2.8 **	0.000001
Visceral fat area (cm ²)	24.07 4.5	154.52 10.9 **	0.00000001
Systolic blood pressure (mm Hg)	110.67 1.4	138.75 8.6*	0.004
Diastolic blood pressure (mm Hg)	64.56 1.5	86.00 3.5 **	0.00003
Glucose (mg/dL)	84.33 3.1	98.88 3.6 *	0.01
Triglycerides (mg/dL)	80.56 4.2	152.75 17.8 *	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	133.00 6.0	169.13 11.6 *	0.01
HDL-cholesterol (mg/dL)	45.78 2.5	40.75 6.3	0.45
LDL-cholesterol (mg/dL)	87.22 6.1	128.38 7.8 *	0.001
Insulin (IU/mL)	6.58 1.6	14.76 3.3 *	0.04

Values are mean \pm S.E.M of N=9 for Low VFA and N=8 for High VFA. BMI, body mass index; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol; VFA, visceral fat area. *P \leq 0.05 and **P \leq 0.0001 vs. Low VFA.

severity than the average, while the High VFA group presented a positive MetS severity score, meaning more risk for future metabolic disease (Figure 3A). Indeed, there was a robust and statistically significant positive correlation between MetS severity and VFA ($r = 0.8307$, $p < 0.0001$), suggesting that individuals with higher VFA tend to have more severe manifestations of metabolic syndrome (Figure 3B).

Young participants with High VFA tended to express higher levels of RGS2 mRNA.

In order to identify the molecular mechanisms associated with the genesis of type 2 diabetes, we aimed to determine whether there were alterations in the gene expression of RGS2 and the SERCA pump, given these proteins' association in insulin resistance molecular mechanisms. According to our RT-qPCR findings, there was no difference in SERCA pump gene expression between the Low and High VFA groups (Figure 4A), while for RGS2 there was a trend for the High VFA group to present a 3-fold increase in RGS2 gene expression compared to the Low VFA group (Figure 4B).

DISCUSSION

Despite the group being apparently healthy young people, the difference in visceral fat content proved to be a key factor for metabolic health in this population. In this sense, a study

demonstrated the correlation of an increased abdominal circumference with insulin resistance, blood pressure, and dyslipidemia in pediatric patients¹⁹. Visceral fat accumulation is characterized by increased free fatty acid release, reactive oxidative species overproduction, an increase in proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α , and a decrease in anti-inflammatory cytokines like adiponectin. These physiological responses to obesity contribute to systemic inflammation, oxidative stress, and insulin resistance²⁰. As depicted, the High VFA group requires increased insulin concentrations to maintain homeostatic glucose levels, as evidenced by the increased HOMA-IR data. So, based on the Murguía-Romero et al. report, which indicates that a HOMA-IR value greater than 2.6 is linked to insulin resistance in the Mexican population, the High VFA group presents insulin resistance²¹.

Furthermore, the insulin resistance in the High VFA group was accompanied by a disturbed metabolic state as represented by the serum parameters results; in fact, the High VFA group presented at least three alterations related to MetS in contrast to the Low VFA group, which did not have any signs for MetS diagnosis. Related to this, the determination of some metabolic risk markers confirmed that the High VFA group is more likely to present conditions like cardiovascular diseases, T2DM, and MetS. In this regard, the MetS z-score revealed a healthier metabolic profile and lower disease risk for the Low VFA group, in contrast to the increased risk for MetS incidence in the High VFA group. Given the age of the participants, as has been

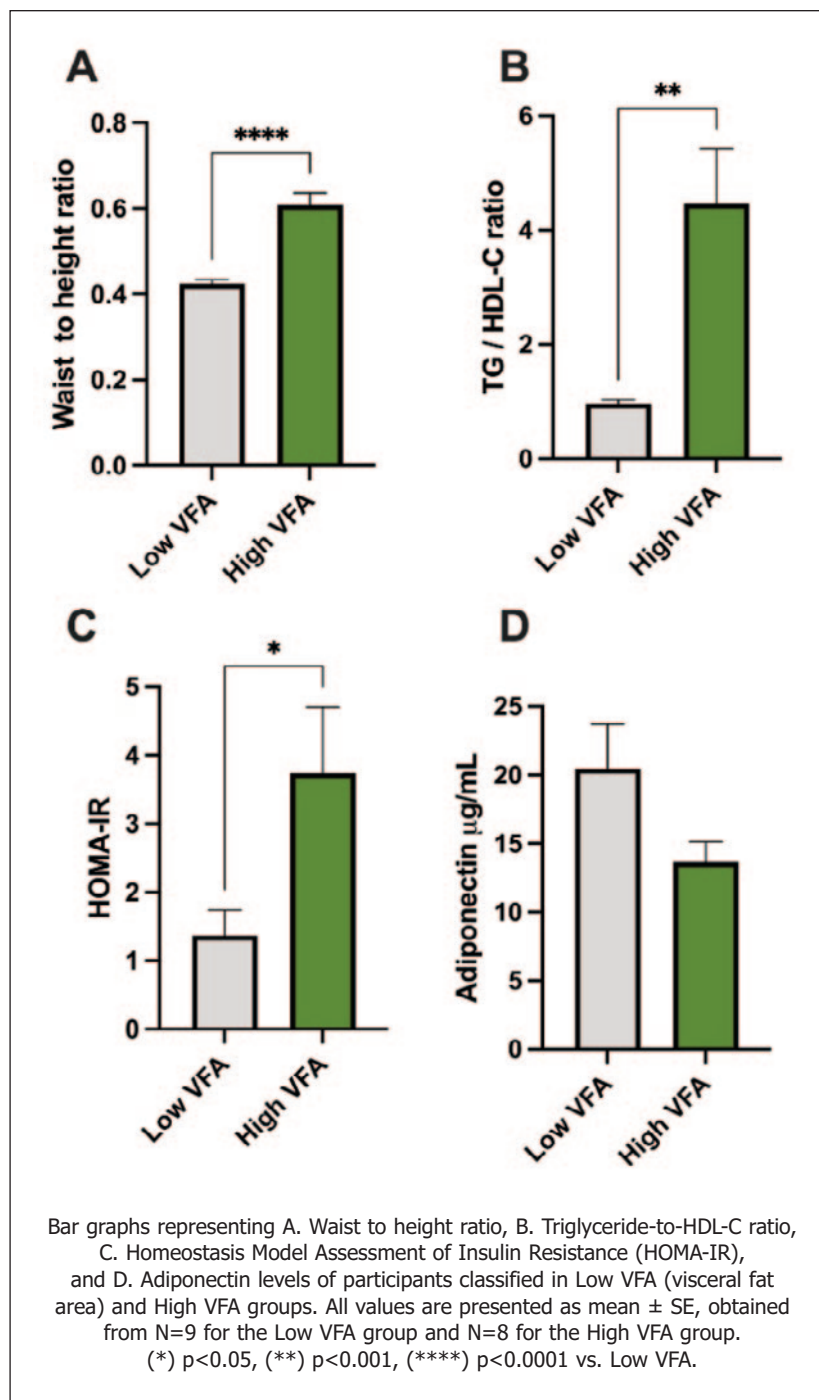


Figure 2. Metabolic risk indicators in Low VFA and High VFA young participants

shown in other studies, a higher MetS z-score in childhood predicted a greater likelihood of developing cardiovascular disease and T2DM years later²². The use of a z-score based on the sum of components to define MetS favors the specificity of the diagnosis in the face of factors such as gender or race, which have a greater influence on the clinical picture, providing the potential opportunity to identify young patients at higher risk, and en-

courage them to change their lifestyle, and track treatment progress over adulthood²³. Moreover, our results demonstrate the strong correlation between the VFA and the MetS z-score in the young participants, confirming the report of Summer et. al. that establishes abdominal obesity as a strong predictor of higher MetS z-scores in US adolescents²⁴.

On the other hand, previous work from our laboratory has demonstrated the determining role of the RGS2 protein in the pathogenesis of the state of insulin resistance, both in cellular models of metabolic alterations and in platelets from patients with T2DM^{9,25}. In fact, rodents fed a high-fat diet are reported to have increased visceral fat and higher levels of RGS2.^{4,26} Hence, to determine whether RGS2 is elevated in the platelets of individuals who have insulin resistance but have not developed T2DM, we identified individuals with a VFA greater than 100 cm², as it has been reported that these individuals present metabolic abnormalities such as insulin resistance despite appearing healthy. When RGS2 expression levels were analyzed in the final phase, it was found that while the High VFA group expressed RGS2 mRNA at higher levels, these increases were not statistically significant. Hence, factors other than increased RGS2 expression may contribute primarily to the development of insulin resistance in young humans. In this matter, it is essential to emphasize that obesity is a preceding stage of insulin resistance and T2DM development and that the increase in RGS2 expression is probably one of the numerous mechanisms limiting insulin action. However, it is noteworthy that many medications intended to promote glucose homeostasis reduce RGS2 expression due to these facts²⁷. This study has some limitations that should be considered when interpreting the results. The small sample size limits the generalizability of the findings to other populations. Although a trend toward increased RGS2 expression was identified in the high-visceral fat group, this did not reach statistical significance. Finally, important variables such as lifestyle, diet, or physical activity level, which could influence metabolic outcomes, were not considered.

CONCLUSION

Our study demonstrates that a high visceral fat area in young individuals is strongly associated with multiple MetS

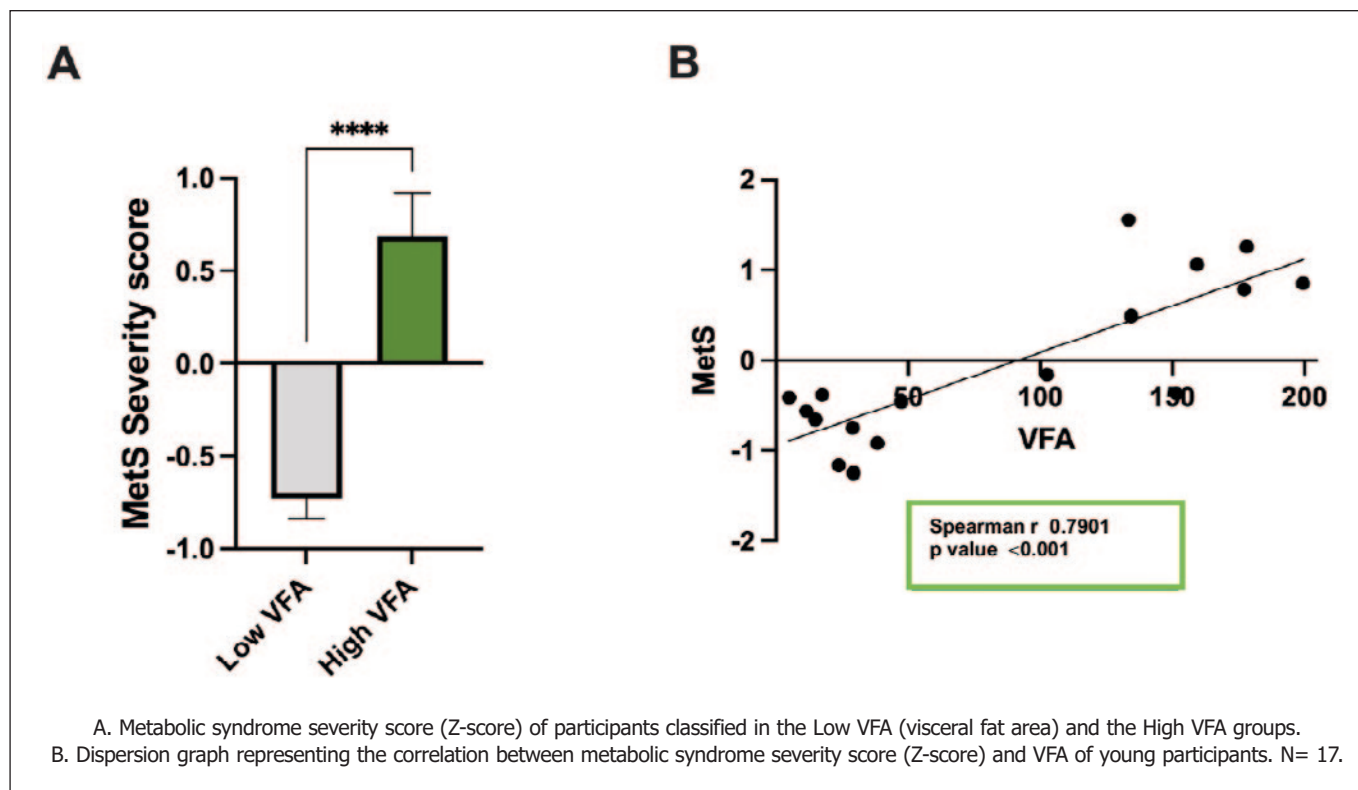


Figure 3. MetS severity score and visceral fat area correlation in Low VFA and High VFA young participants

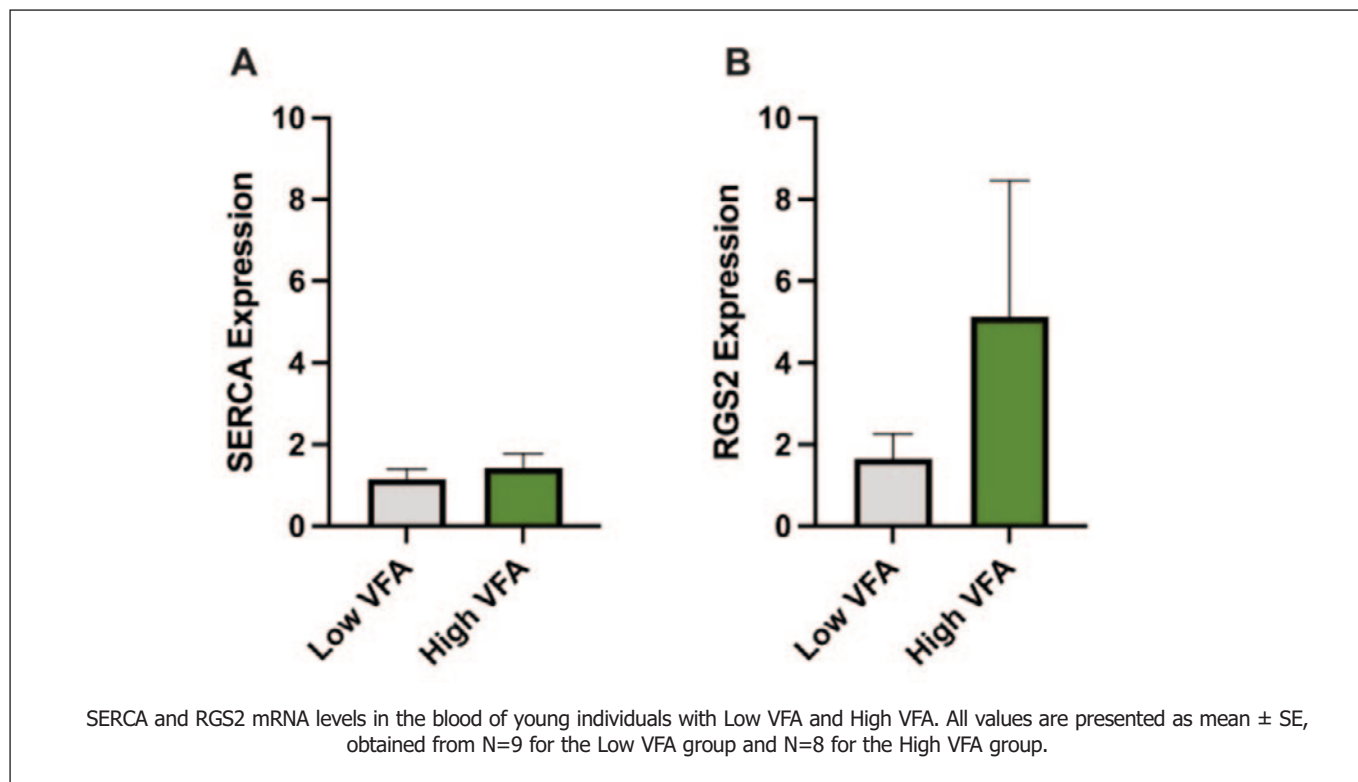


Figure 4. mRNA expression levels of SERCA and RGS2 in Low VFA and High VFA young participants

Supplementary table 1. Anthropometric, biochemical and clinical data of apparently healthy university students participating

	Year to age	Gender	BMI (kg/m ²)	Waist circumference (cm)	Body fat percentage	Visceral fat area (cm ²)	Blood pressure mmHg		Glucose (mg/ml)	Triglycerides (mg/ml)	Total cholesterol (mg/ml)	HDL cholesterol (mg/ml)	LDL cholesterol (mg/ml)	Insulin (IU/mL)
							Systolic	Diastolic						
Low VFA	19	M	21.1	79	16.6	47.4	115	69	91	82	169	44	125	0.6
	20	M	17.9	66	10.1	14.9	105	67	95	76	136	42	94	13.7
	19	M	19.7	71	9.5	17.5	115	69	78	102	127	39	88	2.7
	18	M	20.3	69.1	12.5	23.7	127	78	68	68	107	49	58	5.2
	18	F	18.4	65.5	21.0	29.3	112	63	83	72	140	63	77	6.9
	19	M	22.1	78	12.2	29	114	64	87	69	126	47	79	14.0
	18	F	21.7	68	20.2	38.3	106	65	76	97	148	49	99	10.0
	18	M	19.7	78	6.7	11.5	106	54	84	70	119	38	81	4.4
High VFA	23	M	29.7	101	29.3	102.6	171	90	110	155	236	81	155	31.2
	24	M	29.3	104.5	29.5	133.4	140	90	105	215	183	23	160	14.2
	18	M	30.5	97.2	35.9	134.5	135	83	98	130	139	39	100	15.2
	18	F	30.7	91	40.9	151.4	109	70	91	80	186	48	48	7.9
	21	M	42.3	125	45.7	199.5	179	98	87	100	156	36	120	13.3
	27	M	35.6	124	44.6	178.2	124	82	114	152	146	33	113	24.6
	18	F	38.5	101	51.6	159.4	122	82	87	224	137	30	107	11.0
	18	M	32.4	101	36.8	177.2	125	82	99	166	170	36	134	0.8

components, insulin resistance, and increased metabolic risk. Additionally, a trend toward increased RGS2 gene expression in the High VFA group suggests a potential molecular link to early insulin resistance. Overall, these results highlight the importance of evaluating visceral adiposity and related biomarkers to identify at-risk individuals in the young population to prevent the appearance of clinical metabolic disorders by stopping their evolution.

REFERENCES

- Instituto Nacional de Salud Pública [INSP]. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2023 [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 26]. Available from: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2023/doctos/informes/ensanut_23_112024.pdf
- Vázquez-Jiménez JG, Casillas-Armenta OE, Oregel Cortéz MI, Romero-García T. Comprehending metabolic syndrome in children and adolescents: cardiometabolic outcomes in response to exercise. *Retos*. 2025;(62):122–31.
- Bustamante-Rodríguez JC, Zuzunaga-Montoya FE, Ballena-Cacedo J, Valladolid-Sandoval LAM, Vásquez-Romero LEM, Loayza-Castro JA, et al. Metabolic status as a predictor of cardiovascular disease in a working cohort: beyond body mass index. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. 2025;45(1):185–94.
- Kim JA, Choi CJ, Yum KS. Cut-off Values of Visceral Fat Area and Waist Circumference: Diagnostic Criteria for Abdominal Obesity in a Korean Population. *J Korean Med Sci*. 2006;21(6):1048.
- The Examination Committee of Criteria for `Obesity Disease' in Japan JS for the S of O. New Criteria for `Obesity Disease' in Japan. *Circulation Journal*. 2002;66(11):987–92.
- Kelly AS, Kaizer AM, Bosch TA, Rudser KD, Ryder JR, Gross AC, et al. Reaching the Tipping Point: Identification of Thresholds at which Visceral Adipose Tissue May Steeply Increase in Youth. *Obesity [Internet]*. 2020 Jan 1;28(1):139–45. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22679>
- de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett [Internet]*. 2008 Jan 9 [cited 2013 Jul 29];582(1):97–105. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2246086&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ryu S, Frith E, Pedisic Z, Kang M, Loprinzi PD. Secular trends in the association between obesity and hypertension among adults in the United States, 1999–2014. *Eur J Intern Med*. 2019;

9. Vazquez-Jimenez JG, Corpus-Navarro MS, Rodriguez-Chavez JM, Jaramillo-Ramirez HJ, Hernandez-Aranda J, Galindo-Hernandez O, et al. The Increased Expression of Regulator of G-Protein Signaling 2 (RGS2) Inhibits Insulin-Induced Akt Phosphorylation and Is Associated with Uncontrolled Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Metabolites*. 2021 Feb 5;11(2).
10. Galindo-Hernandez O, Leija-Montoya AG, Romero-Garcia T, Vazquez-Jimenez JG. Palmitic acid decreases cell migration by increasing rgs2 expression and decreasing serca expression. *Genet Mol Biol*. 2021;44(1).
11. Arellano-Campos O, Gómez-Velasco D v, Bello-Chavolla OY, Cruz-Bautista I, Melgarejo-Hernandez MA, Muñoz-Hernandez L, et al. Development and validation of a predictive model for incident type 2 diabetes in middle-aged Mexican adults: the metabolic syndrome cohort. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):41.
12. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM. Trends in hyperinsulinemia among nondiabetic adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2396–402.
13. Rosas Guzmán J, González Chávez A, Aschner P, Bastarrachea R. Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Asociación Latinoamericana de Diabetes* [Internet]. 2010;18(1):25–44. Available from: <http://www.revistaalad.com/pdfs/100125-44.pdf>
14. Gurka MJ, Lilly CL, Oliver MN, DeBoer MD. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: A confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. *Metabolism* [Internet]. 2014;63(2):218–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049513003387>
15. Gurka MJ, DeBoer MD, Filipp SL, Khan JZ, Rapczak TJ, Braun ND, et al. MetS Calc: Metabolic Syndrome Severity Calculator. 2019.
16. Holden NS, Bell MJ, Rider CF, King EM, Gaunt DD, Leigh R, et al. β -2 Adrenoceptor agonist-induced RGS2 expression is a genomic mechanism of bronchoprotection that is enhanced by glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Dec 6;108(49):19713–8.
17. Mahn K, Hirst SJ, Ying S, Holt MR, Lavender P, Ojo OO, et al. Diminished sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA) expression contributes to airway remodelling in bronchial asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Jun 30;106(26):10775–80. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0902295106
18. Krawczyk K, Scheller L, Kim H, Fussenegger M. Rewiring of endogenous signaling pathways to genomic targets for therapeutic cell reprogramming. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):608. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14397-8>
19. Ortega Cortés R, García Montalvo A, Trujillo X, Barrera De León C, López Beltrán A, Alicia DRM, et al. Relación entre índices de adiposidad visceral con componentes del síndrome metabólico en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. 2017;37(3):117–23.
20. Vázquez-Jiménez JG, Roura-Guiberna A, Jiménez-Mena LR, Olivares-Reyes JA. Role of free fatty acids on insulin resistance. *Gac Med Mex*. 2017;153(7):773–83.
21. Miguel Murguía-Romero JRJFARMSCSF and RVM. Insulin and HOMA-IR in Healthy Young Mexicans: A Cut-off Points Proposal. *Intern Med Open Access*. 2014;01(s6).
22. Lee AM, Gurka MJ, DeBoer MD. A metabolic syndrome severity score to estimate risk in adolescents and adults: Current evidence and future potential. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016 Apr 2;14(4):411–3.
23. Deboer MD, Gurka MJ. Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: Considerations for practitioners. Vol. 10, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. Dove Medical Press Ltd; 2017. p. 65–72.
24. Summer SS, Jenkins T, Inge T, Deka R, Khoury JC. Association of diet quality, physical activity, and abdominal obesity with metabolic syndrome z-score in black and white adolescents in the US. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2022;32(2):346–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475321005378>
25. Galindo-Hernandez O, Leija-Montoya AG, Romero-Garcia T, Vazquez-Jimenez JG. Palmitic acid decreases cell migration by increasing RGS2 expression and decreasing SERCA expression. *Genet Mol Biol*. 2021;44(1).
26. Nunn C, Zhao P, Zou MX, Summers K, Guglielmo CG, Chidiac P. Resistance to age-related, normal body weight gain in RGS2 deficient mice. *Cell Signal* [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Jul 29];23(8):1375–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447383>
27. Sears DD, Hsiao A, Ofrecio JM, Chapman J, He W, Olefsky JM. Selective modulation of promoter recruitment and transcriptional activity of PPARgamma. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2007 Dec 21 [cited 2013 Jul 29];364(3):515–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2585742&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>