



Universidad de Concepción  
Facultad de Farmacia

**ASOCIACIÓN ENTRE EL SNP rs12654778 DEL  
RECEPTOR ADRENÉRGICO  $\beta$ -2, PRESIÓN ARTERIAL,  
BIOMARCADORES LIPÍDICOS Y OTROS  
MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS EN  
POBLACIÓN ADULTA CHILENA**

**POR CARLOS ALEXANDER GONZÁLEZ CONTRERAS**

Tesis presentada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción  
para optar al título profesional de Bioquímico

**Profesor Guía y Patrocinante**

Miquel Martorell Pons  
Depto. de Nutrición y Dietética  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Concepción

**Profesores co-Guía**

Marcelo Villagrán Orellana  
Depto. de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina  
Universidad Católica de la Santísima Concepción  
Carlos Celis Morales  
Institute of Cardiovascular and Medical Science  
Universidad de Glasgow

Noviembre, 2021

Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.



© 2021, Carlos Alexander González Contreras



“La discapacidad no es una lucha valiente o coraje en frente a la adversidad. La discapacidad es un arte. Es una forma ingeniosa de vivir”

-Neil Marcus

Dedicado a mis amigos, a mi familia y a todas las personas con discapacidad que luchan día a día para demostrar que merecemos un lugar en la sociedad y que somos igual o más capaces que el resto.

## AGRADECIMIENTOS

Parto agradeciendo a las amistades que he formado durante esta etapa de pregrado, a Carolina, Javier, Valentina, Karen, Francisco, Constanza, Karina, y los demás quienes forman parte de nuestro grupo, por siempre estar pendientes y preocupados de mí, por darme ánimos y ser mis consejeros en varios de los momentos donde no me sentía capaz de seguir. A mis mejores amigos, Aylen y Carlos, quienes me han estado apoyando incondicionalmente en estos años de estudio. A mi familia, específicamente a mi mamá y hermano, quienes siempre han estado para apoyarme en mis decisiones y que nunca han duda de mis capacidades para cumplir con cada desafío que me proponía. También quiero agradecer a mis colegas del Centro de Estudiantes de Bioquímica 2021, Isidora, Claudia, Gonzalo, Yamila, Antonia, Alonso y a Esteban, por confiar en mí, por apoyarme y ser parte de todo este proceso de tesis, infinitas gracias a cada uno de ustedes.

Agradezco a cada uno y una de los y las docentes que confiaron en mis capacidades, independiente de mi discapacidad, quienes vieron más allá de la silla de ruedas, al Dr. Mohamed Dahrouch, que confió plenamente en mis habilidades y capacidades, con el cual trabajé bastantes años de mi formación profesional, a la Dra. Estefanía Nova, quien tampoco ha dudado de mis capacidades y me ha inspirado a seguir creciendo como científico. Agradecer al

Dr. Marcelo Villagrán por toda su disposición y por todo el tiempo dedicado para explicarme y guiarme en esta tesis, por siempre estar pendiente y preocupado de mis avances y de ayudarme en cualquier dificultad que se presentara y al Dr. Carlos Celis por confiar en la realización de este trabajo y darnos acceso a los datos que permitieron desarrollar esta tesis. Pero a quien más énfasis en agradecerle es al Dr. Miquel Martorell, mi tutor de pregrado y postgrado, quien me acogió en su grupo de investigación y me ha apoyado y dado las herramientas para poder salir adelante con esta tesis, quien sin importar mi condición física y sin conocerme en persona, se atrevió a depositar su confianza en mí, gracias por su guía, su apoyo y su disposición para enseñarme y contribuir en mi formación profesional.

Quiero agradecer a quienes se opusieron a que yo estudiara Bioquímica, quienes me pusieron barreras para poder continuar con mi travesía universitaria, sin ustedes, no habría podido sacar fuerzas y tener la fortaleza que actualmente me permite continuar frente a cualquier adversidad, decir que las discapacidades no existen, son quienes juzgan los que las crean.

Finalmente, quiero agradecer a mi persona, por nunca rendirme y por nunca dejar que mi entorno derribara mis sueños e ilusiones de culminar mis estudios universitarios, ha sido un largo camino y agradezco cada uno de los momentos buenos o malos que viví, porque me hicieron crecer como persona y lograron que pudiera llegar hasta donde estoy ahora, finalizando mi carrera.

## TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	IV
TABLA DE CONTENIDOS.....	VI
ÍNDICE DE TABLAS.....	VIII
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	IX
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1. Hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones metabólicas.....	2
1.2. Receptor adrenérgico $\beta$ -2 y sus polimorfismos.....	6
1.3. Polimorfismos del receptor adrenérgico $\beta$ -2, presión arterial, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos.....	10
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
2.1. Diseño de estudio.....	20
2.2. Determinación de variantes alélicas del gen <i>ADRB2</i> ( <i>Beta 2 Adrenergic Receptor</i> ).....	21
2.3. Variables antropométricas y marcadores de adiposidad.....	21

2.4. Presión arterial, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos .....	22
2.5. Variables sociodemográficas y de estilo de vida .....	23
2.6. Análisis Estadístico .....	24
3. RESULTADOS .....	26
4. DISCUSIÓN .....	33
4.1. Fortalezas y limitaciones del estudio .....	38
5. CONCLUSIÓN .....	40
6. BIBLIOGRAFÍA .....	42



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1. Estudios en distintas poblaciones sobre asociación entre diversos SNPs del gen ADRB2, alteraciones metabólicas y marcadores cardiometabólicos .....	12
Tabla 3-1. Características de la población según el genotipo ADRB2 rs12654778 .....	27
Tabla 3-2. Frecuencia del genotipo de ADRB2 rs12654778 .....	28
Tabla 3-3. Asociación entre el genotipo del ADRB2 rs12654778 con presión arterial .....	28
Tabla 3-4. Asociación entre el genotipo del ADRB2 rs12654778 con biomarcadores lipídicos .....	30
Tabla 3-5. Asociación entre el genotipo del ADRB2 rs12654778 con otros marcadores cardiometabólicos .....	32

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1-1. Mapeo de SNPs del gen ADRB2..... 18

Ilustración 4-1. Hipótesis del mecanismo molecular en presencia del SNP  
rs12654778 del gen ADRB2. ....36



## RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA), dislipidemias, diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad se han asociado con diversos polimorfismos del gen *ADRB2*, contribuyendo en la fisiopatología de estas alteraciones. El SNP rs12654778 del gen *ADRB2* ha sido poco estudiado y no existen estudios en población chilena. **Hipótesis:** El alelo de riesgo del SNP rs12654778 del gen *ADRB2* se asocia con alteraciones metabólicas en población chilena adulta. **Objetivo:** Investigar la asociación del SNP rs12654778 del gen *ADRB2* con marcadores cardiometabólicos en población adulta chilena. **Metodología:** Análisis estadístico de asociación entre estos parámetros con el SNP rs12654778 del gen *ADRB2* utilizando modelos de ajuste que incluyeron variables de confusión pertinentes. **Resultados:** Asociación entre el SNP rs12654778 del gen *ADRB2* y reducción en los niveles cLDL. No hubo asociación con ningún otro parámetro. **Conclusión:** Genotipo AA actúa de forma protectora frente a niveles de cLDL, no existe asociación entre el SNP rs12654778 y los demás parámetros medidos, se plantea un mecanismo molecular donde se involucra el SNP rs12654778 en la reducción de los niveles de cLDL. Este es el primer estudio realizado en Chile y uno de los pocos en el mundo que asocia al SNP rs12654778 del gen *ADRB2* con marcadores cardiometabólicos.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones metabólicas

Diversas patologías afectan a la población mundial y dentro de ellas podemos encontrar a la hipertensión arterial (HTA) que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es definida como un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede llegar a dañarlos (OMS, 2021b). Esta entidad establece como criterio de diagnóstico que el paciente presente una medición de presión arterial igual o superior a 140/90 mmHg (presión sistólica/presión diastólica) (OMS, 2019).

A nivel mundial hay 1.130 millones de personas que padecen de HTA, donde 1 de cada 4 hombres y 1 de cada 5 mujeres padecen de esta patología según las estadísticas registradas el año 2015 (OMS, 2019). La Organización Panamericana de Salud (OPS) menciona que la HTA afecta a más del 30% de la población adulta a nivel mundial y la considera como el principal factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares (ECV) como la enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, pero también de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y demencia (OPS, 2020).

Podemos observar la misma tendencia en nuestro continente, donde 1,6 millones de muertes tienen por causa la ECV teniendo como principal factor de

riesgo la HTA, esto equivale al 30% de las muertes del continente americano, donde la mayoría de las defunciones corresponden a personas menores de 70 años (OPS, 2019).

En Chile, la HTA contribuye a la mayor carga de muertes, específicamente en ECV, cerebrovascular y renal. Según estadísticas del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), se estima que el 56,4% de las muertes por enfermedad isquémica cardíaca, 56,3% de las ECV, 100% de la enfermedad hipertensiva del corazón y 55,6% de la enfermedad renal crónica son atribuibles a presión arterial sistólica (PAS) elevada (MINSAL, 2018a). Según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) chilena del año 2016-2017, la prevalencia de HTA a nivel nacional es de un 27,6%, siendo un 27,5% en hombres y un 27,7% en mujeres, lo que es levemente menor en comparación a años previos, pero sigue siendo un alto porcentaje e igual de preocupante, a lo cual se le debe prestar atención en materias de salud pública (MINSAL, 2017a).

En Chile, el MINSAL establece en sus guías clínicas que la HTA es una enfermedad crónica controlable, la cual es multifactorial y que disminuye tanto la calidad como las expectativas de vida de las personas (MINSAL, 2018a). Según lo descrito en literatura, se sabe que la fisiopatología de la HTA es de alta complejidad y se encuentra asociada a múltiples factores, donde destaca una base genética que aumenta la susceptibilidad de la enfermedad (Wagner Grau, 2018).

Las ECV son la primera causa de muerte a nivel mundial. Según la OMS, se registraron 17,7 millones de defunciones al año 2015, equivalente al 31% de las muertes registradas en ese mismo periodo (OMS, 2017). En Chile esta situación es similar, según datos del MINSAL, las ECV son la primera causa de muerte en el país, llegando a ser un 24,53% del total de defunciones al año 2014 (MINSAL, 2017b).

Dentro de las ECV, el infarto agudo al miocardio (IAM), desde un punto de vista fisiopatológico se ha asociado con la aterosclerosis, la cual corresponde a un proceso inflamatorio teniendo como principal factor de riesgo las dislipidemias, específicamente la hipercolesterolemia (MINSAL, 2018b). Las dislipidemias se definen como un conjunto de enfermedades asintomáticas se caracterizan por alteraciones de los niveles plasmáticos de las lipoproteínas VLDL (*very low density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*), HDL (*high density lipoprotein*), además de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) (Alvirde-García, 2016). En Chile, según lo descrito por la ENS 2016-2017, la prevalencia de CT elevado ( $> 200$  mg/dL) en la población nacional alcanzó el 27,8%, habiendo un 5,2% que presentaron niveles de LDL elevados ( $\geq 160$  mg/dL) y un 45,8% que presentaron bajos niveles de HDL ( $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres). Respecto a la elevación de los TG ( $\geq 150$  mg/dL) esta alcanzó un 35,8% en población nacional (MINSAL, 2017a).

Sumado a lo anterior, podemos referirnos a la diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) como una enfermedad crónica que se manifiesta cuando el páncreas no es

capaz de secretar suficiente insulina o cuando los tejidos blanco pierden sensibilidad a la acción de la insulina. Según la OMS, al año 2014 un 8,5% de los mayores de 18 años padecían de DMT2 y en 2019, esta enfermedad produjo la muerte directa de 1,5 millones de personas (OMS, 2021a). Según lo reportado en la ENS 2016-2017, en Chile, la sospecha de DMT2 (glicemia en ayuno  $\geq 126$  mg/dL) alcanzó un 12,3%, siendo de 10,6% en hombres y 14% en mujeres (MINSAL, 2017a).

Finalmente, dentro de estas alteraciones metabólicas también podemos encontrar a la obesidad, definida por la OMS como una acumulación anormal o excesiva de grasa, la cual puede ser perjudicial para la salud, esto reflejado en el índice de masa corporal (IMC) el cual debe ser superior a  $30 \text{ kg/m}^2$  para considerar la obesidad como tal para el caso de adultos mayores de 18 años (OMS, 2021c). Este no ha sido el único parámetro utilizado, sino que también se ha utilizado el perímetro de cintura (PC) como un marcador predictivo más efectivo para obesidad abdominal, así como la razón cintura-cadera y cintura-altura. Particularmente, este último índice resultó ser un mejor predictor de DMT2 e hipertensión que IMC o razón cintura-cadera en un reciente estudio realizado en población chilena (Petermann-Rocha et al., 2020). Según estadísticas de esta entidad, al año 2016 se registraron 650 millones de personas con obesidad, correspondiente al 13% de la población mundial (OMS, 2021d). En Chile, según lo registrado en la ENS 2016-2017, la prevalencia de obesidad en la población

chilena alcanzó un 31,2%, siendo de 28,6% en hombres y de 33,7% en mujeres (MINSAL, 2017a).

## 1.2. Receptor adrenérgico $\beta$ -2 y sus polimorfismos

El receptor adrenérgico  $\beta$  (*ADRB*, *beta adrenergic receptor*) consta de 3 isoformas, estas corresponden al receptor adrenérgico  $\beta$ -1 (*ADRB1*, *beta 1 adrenergic receptor*), receptor adrenérgico  $\beta$ -2 (*ADRB2*, *beta 2 adrenergic receptor*) y el receptor adrenérgico  $\beta$ -3 (*ADRB3*, *beta 3 adrenergic receptor*). Respecto a su expresión, la razón entre *ADRB1:ADRB2* en un tejido cardiaco sano es de 75-80%:20-25%. Específicamente, en los ventrículos y en las aurículas podemos encontrarlos en una razón de 65-70%:30-35%, aunque se ha reportado que existe un aumento en la expresión del *ADRB2* en presencia de fallas cardiacas; en cuanto al *ADRB3*, este es de baja expresión (Ursan et al., 2020). Además, los *ADRB* se expresan de forma abundante en la microvasculatura periférica, donde son responsables de la vasodilatación a nivel del músculo esquelético microvascular (Ziegler et al., 2020).

Los *ADRB* forman parte de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCRs, *G protein coupled receptors*) (Wang et al., 2015). El *ADRB2* tiene como característica estructural ser un receptor con 7 dominios transmembrana, teniendo un peso molecular de 64 kDa (Cai et al., 2015). El gen del *ADRB2* no

posee intrones y se encuentra ubicado en el cromosoma 5 (5q31-q32) el cual codifica para una proteína de 413 aminoácidos (Karam et al., 2013).

El *ADRB2* es expresado en todo el organismo y es activado por las catecolaminas como la norepinefrina derivada de los nervios adrenérgicos o la epinefrina de la glándula suprarrenal (Ceasrine et al., 2018; Naka et al., 2013).

El *ADRB2* actúa a través de 2 vías de señalización donde ambas vías comienzan cuando este receptor interactúa con su agonista. El primer mecanismo es mediante el acoplamiento del receptor activado a la subunidad  $\alpha$  de la proteína  $G_s$ , gatillando el intercambio de guanosina difosfato (GDP) a guanosina trifosfato (GTP). La hidrólisis de GTP por parte de  $G_s$  provoca una disminución de su afinidad por el *ADRB2*, produciendo la finalización de la señalización. Durante el intervalo en el cual la  $G_s$  se mantiene en estado activo por la unión a GTP, esta subunidad estimula la activación de la adenil ciclasa (AC), generando un aumento en la producción de la adenosina monofosfato cíclico (AMPC), la cual a su vez provoca la activación de la proteína kinasa A (PKA). Esta respuesta finalmente se verá envuelta en la regulación de la lipólisis, canales iónicos y factores de transcripción. El mecanismo por cual se ejerce la relajación del músculo liso es mediante el efecto inhibitorio que genera el AMPC sobre la liberación de iones de calcio ( $Ca^{2+}$ ) de las reservas intracelulares, además de una reducción en la entrada de  $Ca^{2+}$  a través de la membrana, lo que conduce a la relajación del músculo liso a nivel de los vasos sanguíneos. La segunda vía es mediante una señal inhibitoria a través del acople a una proteína  $G_i$ , lo que

provoca la estimulación de kinasas reguladoras de las señales extracelulares y la vía de las proteína kinasas activadas por mitógenos (MAPK). Se ha documentado que la sobreexpresión del *ADRB2* podría tener efectos reguladores respecto al control del metabolismo dependiendo de las condiciones en las que esto pudiera ocurrir (Cai et al., 2015; Johnson, 2006; Ursan et al., 2020).

Respecto a la señalización ejercida para el control de la lipólisis en el tejido adiposo, cuando el agonista (epinefrina) interactúa con el *ADRB2*, se activa una cascada de señalización coordinada. Esto comienza con el aumento del AMPc, se promueve la activación de la PKA que hiperfosforila a la Perilipina-1 (PLIN1), que es una de las proteínas estructurales de las denominadas gotas lipídicas (LD, *lipid droplet*). Con lo anterior, se genera la activación del PNPLA2/ATGL (*Patatin-like phospholipase domain containing 2/adipose-specific triglyceride lipase*) que logra iniciar hidrólisis de los TG a diglicéridos, además, se fosforila y activa la lipasa sensible a hormonas que hidroliza los diglicéridos a monoglicéridos. Finalmente, la MGLL (*Monoglyceride Lipase*) hidroliza estos monoglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres, promoviendo la gluconeogénesis y  $\beta$ -oxidación (Lizaso et al., 2013).

El *ADRB2* es altamente expresado en células de músculo liso donde ejercen un rol fisiológico importante a nivel del corazón, vasos sanguíneos, sistema respiratorio, metabolismo, sistemas endocrino y nervioso central (Cai et al., 2015; Karam et al., 2013). Debido a su amplia distribución, es que ha sido de interés

estudiar este receptor y se ha determinado que presenta numerosas variantes genéticas de tipo polimorfismos de nucleótido simple (SNP, *single nucleotide polymorphism*), los cuales se han asociado a mayor riesgo de disfunciones en las vías respiratorias, problemas a nivel temporomandibular, a nivel del metabolismo lipídico, insuficiencia cardíaca, infarto agudo al miocardio (IAM) y enfermedad coronaria (EC) (de Souza Tesch et al., 2020; Wang et al., 2015).

Dentro de los SNPs del gen *ADRB2* mayormente estudiados, se encuentran los SNPs rs1042713, rs1042714 y rs1800888, los cuales causan las mutaciones de sentido en la secuencia aminoacídica Arg16Gly, Gln27Glu y Thr164Ile, respectivamente (Li et al., 2019). Estos SNPs pueden generar cambios en la función del receptor, contribuyendo a que produzcan alteraciones a nivel lipídico como aumento de TG, otros lípidos e incluso dislipidemia (Gu et al., 2017). Por ejemplo, el SNP rs1042713 del gen *ADRB2* genera una alteración estructural del receptor que afecta la función del mismo, esto influye en la unión de las catecolaminas al *ADRB2* y altera la lipólisis en el tejido adiposo (Mitra et al., 2019). El SNP rs1042714 del gen *ADRB2* genera una alteración estructural que provoca una resistencia a la desensibilización promovida por el agonista y la inhibición del mismo receptor (Daghestani et al., 2021). Respecto al SNP rs1800888 del gen *ADRB2*, este se ha asociado a una regulación a la baja de la expresión del *ADRB2*, así como la aumentar la actividad de la AC estimulada por *ADRB2* (Slob et al., 2018).

### **1.3. Polimorfismos del receptor adrenérgico $\beta$ -2, presión arterial, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos**

Habiendo revisado la evidencia sobre algunas de las implicaciones asociadas a la presencia de diversos SNPs del gen *ADRB2*, es que se puede plantear que estas variantes genéticas confieren una predisposición genética a alteraciones metabólicas e hipertensión en los portadores, pero que esta se manifestará solamente en presencia de estímulos ambientales desfavorables (Joel Randón Carrasco, 2020). Cuando existe la combinación entre los factores genéticos y ambientales se genera una respuesta pseudoadaptativa, que en el caso del sistema cardiovascular provoca cambios estructurales a nivel del *ADRB2* que se pueden evidenciar antes y durante el diagnóstico de la HTA (Shunchao et al., 2018).

Cuando hablamos de la HTA, hay variables genéticas que pueden conducirla y dentro de ellas se involucran el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*), hiperactividad adrenérgica, manejo renal de sal, transporte de electrolitos a través de la membrana y factores de crecimiento endotelial (Joel Randón Carrasco, 2020). Ellos desencadenan un remodelamiento en la estructura de las arterias, generando un depósito de colágeno, incremento de la túnica media y una reducción de elastina, lo que provoca un aumento en la presión arterial por el incremento de la resistencia vascular periférica (Shunchao et al., 2018).

Respecto a lo anterior, un estudio describió la asociación de diversos SNPs del gen *ADRB2* descritos en la **Tabla 1-1**, los cuales se encontraban en la región 5'-reguladora del gen *ADRB2*, con HTA. Los SNPs se evaluaron en 150 sujetos con HTA esencial o primaria y 150 sujetos sanos como control en China (Cai et al., 2015). En este estudio concluyeron que hay una relación entre los polimorfismos del gen *ADRB2* y la HTA, asociándolo a un factor de riesgo, pero también hay otros polimorfismos que se asociaron como un factor de protección, aunque sugieren continuar con más estudios.



**Tabla 1-1. Estudios en distintas poblaciones sobre asociación entre diversos SNPs del gen *ADRB2*, alteraciones metabólicas y marcadores cardiometabólicos**

SNP <i>ADRB2</i>	Muestra (n)	Población	Asociación	Coefficiente $\beta$	Valor p	Referencia
rs17778257, rs34623097, rs2895795, rs2053044, rs11959427a, rs104271, rs1042713, rs1042714, rs1042719 y rs1042720	128 sujetos (40 hombres y 88 mujeres)	Tonga	rs34623097 con aumento de TG	70,1	0,037*	(Naka et al., 2013)
rs1042714	460 sujetos (231 hombres y 229 mujeres)	Kazajistán	Sin asociación con hiperinsulinemia	NI	0,47	(Shakhanova et al., 2020)
			Sin asociación con HOMA-IR	NI	0,85	
rs1042713	178 sujetos (154 mujeres y 24 hombres)	Malasia, China e India	Sin asociación con obesidad	NI	Modelo codominante AG (0,548) y GG (0,884)	(Mitra et al., 2019)
			rs1042713 con insulino resistencia (HOMA-IR)	NI	Modelo codominante GG (0,016*)	
			rs1042713-G con CT en grupo obeso	NI	0,011*	
			rs1042713-G con LDL en grupo obeso	NI	0,008*	
rs1042713 y rs1042714	107 sujetos (36 hombres y 71 mujeres)	España (Ascendencia Caucásica)	rs1042713 con CT/LDL/no HDL grupo consumo moderadamente alto en proteínas	21,38/17,73/17,03	<0,001*/<0,001*/0,009*	(Ramos-Lopez et al., 2018)
			Sin asociación de rs1042713 con CT/LDL/no HDL grupo consumo bajo en grasa	-0,39/2,14/0,48	0,95/0,68/0,94	

			rs1042714 con CT/LDL/no HDL grupo consumo moderadamente alto en proteínas	14,25/14,65/110,74	0,05*/0,01*/0,17	
			Sin asociación de rs1042714 con CT/LDL/no HDL grupo consumo bajo en grasa	1,80/3,02/0,81	0,85/0,68/0,93	
rs1042714	152 sujetos (60 hombres y 92 mujeres)	Chile (Aimara)	Sin asociación con IMC	NI	NI	(Santos et al., 2002)
rs1042713, rs1042714 y rs1042711	783 sujetos (500 hombres y 283 mujeres)	China	rs1042713 con hipertrigliceridemia	NI	0,021*	(Gu et al., 2017)
rs2053044, rs11168070, rs12654778, rs17108803, rs11959427 y rs2895795	150 sujetos hipertensos (70 hombre y 80 mujeres) y 150 sujetos no hipertensos (64 hombres y 86 mujeres)	Chino-kazajo étnico	rs11168070 con HTA	NI	<0,05*	(Cai et al., 2015)
rs1042713 y rs1042714	197 sujetos	Polonia	rs1042713 con LDL/TG	NI	0,002*/0,033*	(Tomaszewski et al., 2004)
			5'LC-Cys19Arg con LDL/TG	NI	0,01*/0,03*	
5'LC-Cys19Arg, rs1042713 y rs1042714	642 sujetos	Italia	rs1042713 con LDL/TG	NI	0,01*/0,02*	(Petrone et al., 2006)
			rs1042714 con LDL/TG	NI	0,03*/0,01*	

NI = No indica; (\*) = asociación estadísticamente significativa (IC=95%). Fuente: Elaboración propia.

Así como se ha asociado al *ADRB2* con HTA, este también ha sido asociado a las dislipidemias, esto porque debido a los avances tecnológicos de biología estructural de proteínas de membrana se ha logrado determinar que el colesterol se encuentra formando un complejo con el *ADRB2* (Wang et al., 2019). Sabemos que el colesterol es un componente estructural esencial a nivel de la membrana plasmática y que mediante su contribución a las balsas lipídicas se forman microdominios que son importantes en compartimentación y regulación de vías de señalización celular. En relación a esto, se ha demostrado que los *ADRB* tienen en su sitio de unión una alta afinidad al colesterol y esto puede afectar al agonista y a la flexibilidad del mismo (Ursan et al., 2020).

Los *ADRB2* residen en microdominios que son ricos en colesterol, donde se encuentra la maquinaria molecular necesaria para la activación de la señalización celular, esto porque los GPCRs interaccionan estrechamente con el colesterol y la oxidación de este último puede afectar las cascadas de señalización de los GPCRs que participan en la regulación del tono vascular (Ursan et al., 2020). Adicionalmente, se sabe que el *ADRB2* al ser un GPCR juega un rol importante en la regulación del gasto energético y de la lipólisis a nivel del tejido adiposo (Naka et al., 2013). De hecho, el alelo 27Glu del SNP Glu27Gln del gen *ADRB2* se ha asociado con un aumento en los niveles de TG, así como también se ha visto este aumento en los genotipos Gln/Gln frente a un genotipo Glu/Glu. En el estudio realizado por Naka et al. 2013 en población de Tonga, indican que hay una asociación entre el SNP rs34623097-A y los TG,

donde el SNP provoca la reducción de la expresión del *ADRB2* en comparación con el rs34623097-G en adipocitos, concluyendo que, el SNP rs34623097-A corriente arriba del gen *ADRB2* tiene una asociación estadísticamente significativa con un incremento en los niveles séricos de TG y que esto es independiente del IMC (Naka et al., 2013).

En otro estudio realizado en Beijing, China (Gu et al., 2017), analizaron 3 SNPs (rs1042711, rs1042713 y rs1042714) buscando una asociación con la elevación de lípidos séricos y se logró demostrar que hay una asociación significativa entre el SNP rs1042714 del *ADRB2* con la hipertrigliceridemia y que el alelo de este SNP es un factor de riesgo para hipertrigliceridemia en población china.

Además de una asociación con el metabolismo lipídico, se ha reportado también una asociación con el metabolismo de la glucosa, esto porque en humanos el agonista del *ADRB2* genera un aumento en los niveles de insulina circulantes y estimula liberación de insulina desde los islotes de Langerhans (Ceasrine et al., 2018). De hecho, en la DMT2, la hiperinsulinemia se ha asociado con una señalización adrenérgica deprimida, lo que se traduce en la disminución de la contractilidad independiente de los niveles elevados de catecolaminas y se cree que esto se produce por una disfuncionalidad en los cardiomiocitos en cuanto a la regulación del calcio o por una desensibilización del *ADRB* inducida por catecolaminas (Wang et al., 2017).

Se ha demostrado que el receptor de insulina (IR) y el *ADRB2* se encuentran juntos a nivel de la membrana formando un complejo de receptores, el cual coordina la señal de transducción inducida por insulina y catecolaminas a nivel cardiaco, lo que sugiere una relación relevante en los procesos diabetogénicos y de fallas cardiacas (Wang et al., 2017). Se ha descrito que el *ADRB2* es un receptor lipolítico humano expresado tanto en tejido adiposo blanco como en músculo esquelético y que polimorfismos del *ADRB2* se han asociado con una elevación en la actividad simpática, presión sanguínea, ganancia de peso e insulino resistencia, lo que se puede asociar a que el RAAS estimula la hiperglicemia, cambia la secreción de insulina y disminuye la sensibilidad a la misma. A pesar de la evidencia anterior, un estudio realizado en Kazajistán concluye que no hay una asociación estadísticamente significativa entre el SNP rs1042714 del gen *ADRB2* y la insulino resistencia traducida como una hiperinsulinemia (Shakhanova et al., 2020).

El *ADRB2* también se ha asociado con la obesidad, esto porque estos *ADRB* tienen un rol en la estimulación de la termogénesis y en la activación de la movilización lipídica en las reservas de grasas. Se ha reportado en estudios previos en población japonesa que hay una fuerte asociación entre la obesidad y el SNP rs1042713 del gen *ADRB2*, pero un estudio realizado en población de Malasia indica que no hay una asociación significativa entre este mismo SNP y la obesidad e insulino resistencia, aunque si se observa una asociación con el

HOMA-IR (*Homeostatic model assessment of insulin resistance*) (Mitra et al., 2019).

Finalmente, el único estudio publicado, donde se realizó una asociación entre SNPs del gen *ADRB2* y alguna alteración metabólica o marcador cardiometabólico en Chile fue en el año 2002. En este estudio de 152 sujetos aimara se buscó asociar el SNP rs1042714 con IMC, concluyendo que estos no tenían una asociación estadísticamente significativa (Santos et al., 2002).

En base a lo expuesto, se decidió examinar el caso de un polimorfismo poco estudiado, este corresponde al SNP rs12654778, el cual se sitúa corriente arriba de la secuencia codificante en el promotor del gen *ADRB2*, tal como lo indica la **Figura 1-1** a una distancia de 480 pb del inicio de la transcripción. Este SNP ha sido poco documentado, teniendo como única referencia el estudio anteriormente mencionado, respecto a la asociación de diversos SNPs del gen *ADRB2* en población chino-kazajo étnica descrito en la **Tabla 1-1** (Cai et al., 2015).

GAGTGTGCATGTCGGTGAGCTGGGAGGGTGTGTCTCAGTGTCTATGGCTGTGGTTCGGT  
ATAAGTCTAGCATGTCTGCCAGGGTGTATTTGTGCCTGTATGTGCGTGCCTCGGTGGGC  
ACTCTCGTTTCTCCGAATGTGGGGCAGTGCCGGTGTGCTGCCCTCTGCCTTGAGACT  
CAAGCCGCGCAGGCGCCAGGGCAGGCAGGTAGCGGCCACAGAAGAGCCAAAAGCTCC  
CGGGTTGGCTGGTAAGGACACCACCTCCAGCTTTAGCCCTCTGGGGCCAGCCAGGGTAG  
CCGGGAAGCAGTGGTGGCCGCCCTCCAGGGAGCAGTTGGGCCCGCCCGGGCCAGC  
CCCAGGAGAAGGAGGGCAGGGGAGGGGAGGGAAAGGGGAGGAGTGCCTCGCCCTT  
CGCGGTGCCGGCTGCCATTGGCCGAAAGTTCCCGTACGTACGGCCAGGGCAGTTCC  
CCCTAAAGTCTGTGCACATAACGGGCAGAACGCACCTGCCAAGCGGCTTCTTCAGAGCA  
CGGGCTGGAAGTGGCAGGCCACCGCGAGCCCTAGCACCCGACAAAGCTGAGTGTGCAGG  
ACGAGTCCCACCCACCCACCCACCCAGCCGCTGAATGAGGCTTCCAGGCCTCCGCTCG  
CGGCCCGCAGAGCCCCCGCTGGGTCCGCCCGCTGAGGCGCCCCCAGCCAGTGCCT  
CACCTGCCAGACTGCGCGCCATGGGGCAACCCGGGAACGGCAGCGCCTTCTTGCTGGC  
ACCCAAATGAAGCCATGCCCGGACCCAGCTCAGCAGGAAAGGGAGCAGGTGTG  
GGTGGTGGCATGGGCATCGTCATGCTCTCAATGCTCTGGCCATCGTGTGGCAATG  
TGCTGGTCAATCACAGCCATTGCCAAGTTCGAGCGCTCTGAGACGGTCAACAACTTCA  
TCACTTCACTGGCCTGTGCTGATCTGGTCAATGGCCTGGCAGTGGTGGCCCTTTGGGGCC  
GCCCATATTTTATGAAAATGTGGACTTTTGGCAACTTGGTGCGAGTTTGGACTTCCA  
TTGATGTGCTGTGCTCACGGCCAGCAATTGAGACCCCTGTGCGTGAATCGCAGTGGATCGC  
TACTTTGCCATTAATCACTTCAAGTACCAGAGCCCTGTGACCAAGAATAAGGCCCGG  
GTGATCATTCTGATGGTGGATTGTGTCAGGCCCTTACCTCCCTTCTGCCCCATTCAGATG  
CACTGGTACCGGGCCACCCACCCAGGAAGCCATCAACTGCTATGCCAAATGAGACCTGCTG  
TGACTTCTTACGAACCAAGCCATAGCCATTGCCCTTCCAATCGTGTCCCTTACGTTCC  
CCTGGTGATCATGGTCTTCTGCTACTCCAGGGTCTTTCAGGAGGCCAAAAGGCAGCTCC  
AGAAGATTGACAAATCTGAGGGCCGCTTCCAATGTCCAGAACCTTAGCCAGGTGGAGCAG  
GATGGGGCCGACGGGCATGGACTCCGAGATCTTCCAAGTTCTGCTGAAGGAGCACA  
AAGCCCTCAAGACGTTAGGCATGATCAATGGCCACTTTTACCCTCTGCTGGCTGCCCTTCT  
TCAATCGTTAAGCATTGTGCATGTGATCCAGGATAAATCTCAATCCGTAAGGAAGTTTACATCC  
TCCATAATGGATAGGCTATGTCAATCTGGTTCATCCCTTATCTACTGCGGGAGCC  
AGATTTCAAGATTGCCCTTCCAGGAGCTTCTGTGCTGCGCAGGCTTCTTTGAAGGCCATA  
TGGGAATGGCTACTCCAGCAACGGCAACACAGGGAGCAGAGTGGATATCAGCTGGAA  
CAGGAGAAAGAAAATAAATCTGCTGTGTGAAGACCTCCAGGCACGGAAAGACTTTTGTGGG  
CCATCAAGGTACTGTGCCTAGCGATAAACAATTGATTCACAAGGGAGGAAATTGTAGTACAAA  
TGACTCACTGCTTAAAGCAGTTTTTCTACTTTTAAAGACCCCGCCCAACAGAACT  
AAACAGACTATTTAACTTGGGGTAATAAACTTAGAATAAAATTTGAAAATTTGATAGAGAT  
ATGCAGAAGGAAGGCATCCTCTGCCTTTTTTATTTTTTAAAGCTGAAAAAGAGAGAAA  
ACTTATTTGAGTGATTATTTGTTATTTGTACAGTTCAGTTCCTCTTTCATGGAATTTGTAAG  
TTTATGTCTAAAGAGCTTTAGTCTAGAGGACCTGAGTCTGCTATATTTTCACTACTTTCC  
ATGTATCTACCTCACTATTCAAGTATTAGGGTAATATATTGCTGCTGGTAATTTGTATCTG  
AAGGAGATTTTCTTACACCCTTGGACTTGGAGATTTTGTATCTCGGACCTTTCAG  
CTGTGAACATGGACTTCCCCCACTCCTTATTTGCTCACACGGGGTATTTTAGGCAGG  
GATTTGAGGACGACTTCAGTTGTTTTCCCGAGCAAAGTCAAAGTTTACAGTAATAAAT  
TGTTTTGACCATG

SNP	Color	Variante	Localización	Cambio
rs12654778		G>A	Promot	Desconocido
rs1042720		G>A	Cod Seq	GGA > AGA (G16R)
rs1042714		G>A	Cod Seq	GAA > AAA (E27K)
rs1042713		G>A	Cod Seq	CTG > CTA (Silent)

Color secuencia	Parte gen
Verde	Promot
Café	5'UTR
Azul	Exón
Lila	3'UTR

**Ilustración 1-1. Mapeo de SNPs del gen *ADRB2*.** Promot: Promotor; Cod seq: Secuencia codificante; Silent: Silente. Fuente: Elaboración propia.

Sumado a esto, nuestra revisión bibliográfica evidencia escasa información sobre estos SNPs del gen *ADRB2* en población chilena adulta. Por lo mismo, se propone como problemática de investigación que no hay estudios que asocien el SNP rs12654778 del gen *ADRB2* con presión arterial, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos en población adulta chilena.

De esta problemática surge la interrogante sobre ¿qué asociación existe entre el SNP rs12654778 del gen *ADRB2* con el marcador de presión arterial, biomarcadores lipídicos y marcadores cardiometabólicos en población adulta chilena?. Además, se plantea como hipótesis que la prevalencia del alelo de riesgo del SNP rs12654778 del gen *ADRB2* se asocia como un factor de riesgo para HTA, dislipidemia y alteraciones metabólicas en población adulta chilena.

Para la resolución de esta problemática científica se propuso como objetivo investigar la asociación el SNP rs12654778 del gen *ADRB2* con presión arterial, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos en población adulta chilena con el uso de la base de datos perteneciente a un estudio de corte transversal denominado GENADIO (Genes, Ambiente, Diabetes y Obesidad). Esto mediante la caracterización de la frecuencia alélica del SNP en cuestión y la cohorte según los genotipos *ADRB2*, además de estudiar la asociación de estos genotipos con presión arterial, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. Diseño de estudio

El diseño de estudio realizado correspondió a uno de corte transversal que incluyó a participantes del estudio GENADIO. El proyecto anteriormente mencionado se llevó a cabo en Chile entre los años 2009-2011 y tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de factores de riesgo de ECV. El total de participantes del estudio fue de 472 residentes de ascendencia mapuche y europea de las regiones del Biobío y Los Ríos, que no presentaban en su historial médico enfermedad metabólica o ECV, y que al momento de la evaluación no estaban bajo ninguna prescripción de medicamentos. Para este trabajo se incluyó a 404 participantes genotipificados que contaban con información ya disponible del SNP rs12654778 en el gen *ADRB2*. Este estudio fue aprobado por los comités de ética de la Universidad de Chile, Universidad de Concepción y Universidad de Glasgow (Reino Unido). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a la recolección de datos.

## **2.2. Determinación de variantes alélicas del gen *ADRB2* (*Beta 2 Adrenergic Receptor*)**

Para la genotipificación del SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, se obtuvo ADN genómico de leucocitos periféricos mediante el kit QIAamp DNA blood (QIAGEN, Ltd, UK) y posteriormente se cuantificó mediante un *NanoDrop ND-8000*. La discriminación alélica se realizó mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de tiempo real en termociclador *ABI 7900-HT*. La detección del polimorfismo se realizó mediante el uso de ensayo TaqMan® comercial (Applied Biosystems, Warrington, UK) para el SNP rs12654778 (C\_39187056\_10). Todos los análisis fueron realizados en duplicado, con 98% de éxito en la determinación del genotipo.

## **2.3. Variables antropométricas y marcadores de adiposidad**

Las mediciones antropométricas fueron realizadas por profesionales cualificados utilizando protocolos estandarizados (Marfell-Jones et al., 2012). Se realizaron mediciones de peso corporal y talla, esto en balanza electrónica (Tanita® TBF 300<sup>a</sup>, USA) y tallímetro (Seca® A800, USA) con precisión de 100 g y 1 mm, respectivamente. El PC se midió con una cinta métrica no distensible (Seca® Modelo 201, USA). El estado nutricional fue clasificado en base a los puntos de

corte del IMC sugeridos por la OMS para adultos (OMS, 2000). Para la definición de obesidad central se estableció que debían tener un PC  $\geq 102$  cm y  $\geq 88$  cm en hombres y mujeres, respectivamente (OMS, 2000). La composición corporal se determinó por la medición de cuatro pliegues cutáneos (bicipital, sub-escapular, supra-iliaco y tricipital) mediante un caliper Harpenden skinfold (Cranlea & Company, Birmingham, UK) según lo indicado por la Asociación Internacional de Cineantropometría (ISAK) (Celis-Morales et al., 2011). Para determinar el porcentaje (%) de masa corporal se aplicó la ecuación de Durnin y Womersley (Durnin & Womersley, 1974).

#### **2.4. Presión arterial, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos**



Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa con ayuno de entre 10 a 12 horas. Tanto la glucosa basal, CT, colesterol HDL (cHDL), como TG fueron determinados mediante métodos enzimáticos de punto final (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). El colesterol LDL (cLDL) se determinó mediante la ecuación de Friedewald (Friedewald et al., 1972). La insulina fue determinada por ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) (Diagnostic System Labs, TX, Estados Unidos). Cada determinación fue realizada por duplicado y se registró el promedio. La PAS y presión arterial

diastólica (PAD) fueron medidas con un tensiómetro automático en posición supina después de un periodo de diez minutos de inactividad (Omron M10-IT Healthcare UK Limited, Milton Keynes, Reino Unido).

## **2.5. Variables sociodemográficas y de estilo de vida**

Todos los datos sociodemográficos correspondientes a edad, sexo, zona geográfica, nivel educacional, etnia y datos relacionados a estilos de vida, como tabaquismo, fueron obtenidos mediante la aplicación de encuestas validadas (Celis-Morales et al., 2011). Para seleccionar a participantes de ascendencia mapuche o europea y el descarte de mestizos, se incluyeron quienes sus apellidos paterno y materno fueran de origen mapuche o europeo; y determinación de antígenos eritrocitarios. La actividad física (AF) se estimó mediante acelerometría de movimiento (Actigraph GTM1, Estados Unidos). Para el consumo de grasas totales, se evaluó mediante un registro de 7 días el consumo de alimentos, los cuales fueron pesados previo al consumo en una balanza de cocina marca Seca®. El consumo de grasas totales se analizó mediante la Base de Datos de Composición de Alimentos de Chile por medio del *Software* MINUTA de la Universidad de Concepción.

## 2.6. Análisis Estadístico

Los datos relacionados a la caracterización de la población estudiada se presentaron como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas y en porcentaje (%) para variables categóricas. La normalidad de estas variables fue verificada mediante el test de Anderson-Darling.

Para la investigación de la asociación entre el polimorfismo rs12654778 del gen *ADRB2* y los marcadores cardiometabólicos (glicemia, insulina, CT, cHDL, cLDL y TG) y presión arterial (PAS y PAD) se realizó un análisis de regresión lineal.

El gen SNP rs12654778 del gen *ADRB2* fue codificado siguiendo un modelo genético aditivo: 0 = GG – homocigoto para el alelo mayor; 1 = AG – heterocigoto para el alelo menor; 2 = AA – homocigoto para el alelo menor. Para la determinación de qué marcador cardiometabólico presentaba una asociación con el SNP del gen *ADRB2* en estudio; por lo anterior, los resultados fueron presentados como coeficiente beta estandarizado y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95% IC).

La totalidad de los datos de marcadores cardiometabólicos fueron ajustados por variables de confusión mediante 4 modelos estadísticos. Modelo 0 – sin ajustar; Modelo 1 – ajustado por edad, sexo, etnia y zona geográfica (urbano/rural); Modelo 2 – ajustado por Modelo 1 más tabaquismo y AF; Modelo 3 – ajustado por Modelo 2 más PC y % masa grasa. La distribución del equilibrio de Hardy-

Weinberg de los alelos del gen *ADRB2* fue estimado mediante el test Chi-cuadrado. Para todos los análisis se utilizó el programa Stata SE v14. El nivel de significancia fue definido como  $p < 0,05$ .



### 3. RESULTADOS

Respecto a los resultados obtenidos sobre las características generales de la población en estudio, estas fueron presentadas según el genotipo (GG, AG y AA) y se presentan en la **Tabla 3-1**. De estos datos no se observan diferencias evidentes en cuestiones de variables sociodemográficas ni tampoco en parámetros como AF o tabaquismo entre los individuos con genotipo AG y AA en comparación con el grupo con genotipo GG.

Para lo expuesto en la **Tabla 3-2**, se observa que las frecuencias observadas para los genotipos de *ADRB2* se distribuyen según el equilibrio de Hardy-Weinberg (valor p para test  $X^2 = 0,9$ ).

Para la asociación entre el SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, y las variables de PA, estos resultados se documentan en la **Tabla 3-3** e indican que en el modelo sin ajustar (Modelo 0) no hay un cambio significativo que se pueda asociar ni con la PAS ni con la PAD. De hecho, esto es demostrado mediante el efecto del modelo genético aditivo, donde para PAD es de -0,131 mmHg y para PAS es de -0,1261 mmHg. Tras ajustar estos parámetros por las variables de confusión (Modelo 1, Modelo 2 y Modelo 3), no existió ningún cambio estadísticamente significativo en la asociación entre los parámetros de PA.

**Tabla 3-1. Características de la población según el genotipo *ADRB2* rs12654778**

	<b>ADRB2 rs12654778</b>		
	<b>GG (0)</b>	<b>AG (1)</b>	<b>AA (2)</b>
n	128	182	94
Edad	37,2 ± 11,7	37,7 ± 13,6	35,9 ± 13,5
<b>Sexo (%)</b>			
Mujer	58,6	58,2	50,0
Hombre	41,4	41,8	50,0
<b>Zona geográfica (%)</b>			
Rural	48,4	39,0	39,4
Urbano	51,6	61,0	60,6
<b>Etnia (%)</b>			
Europea	55,5	46,2	52,1
Mapuche	44,5	53,9	47,9
<b>Nivel educacional (%)</b>			
Básico	28,7	22,4	24,4
Enseñanza media	46,7	38,2	47,7
Técnico/Universitario	24,6	39,4	27,9
<b>Composición corporal</b>			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 ± 3,76	27,9 ± 3,59	27,8 ± 4,01
Perímetro de Cintura (cm)	97,7 ± 10,2	96,3 ± 10,6	96,3 ± 12,3
Peso corporal (kg)	70,8 ± 10,1	70,2 ± 10,5	72,0 ± 10,6
Masa grasa (%)	29,5 ± 4,09	29,6 ± 4,85	29,3 ± 4,22
<b>Tabaquismo (%)</b>			
Fumadores	51,6	48,9	60,6
No fumadores	48,4	51,1	39,4
<b>Actividad Física (150 min/ semana) (%)</b>			
Inactivo	30,1	30,4	38,8
Activo	69,9	69,6	61,2

Datos presentados como promedio y DE para variables continuas y como % para variables categóricas.

Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 3-2. Frecuencia del genotipo de *ADRB2* rs12654778**

rs12654778	n	Frecuencia %	Frecuencia de alelos	Valor P HWE
GG	128	32	0,542	0,9
AG	182	45		
AA	94	23	0,458	

HWE: Hardy Weinberg Equilibrium. Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 3-3. Asociación entre el genotipo del *ADRB2* rs12654778 con presión arterial**

Variables	ADRB2 (rs12654778)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	GG	AG	AA		
<b>Presión diastólica (mmHg)</b>					
Modelo 0	75,8 (73,7 ; 78,0)	75,4 (73,6 ; 77,2)	75,6 (73,2 ; 78,1)	-0,131 (-1,74 ; 1,47)	0,872
Modelo 1	75,9 (73,9 ; 78,0)	75,2 (73,5 ; 76,9)	75,9 (73,5 ; 78,3)	-0,0748 (-1,65 ; 1,50)	0,926
Modelo 2	77,2 (74,5 ; 79,8)	75,8 (73,7 ; 77,9)	75,0 (72,0 ; 78,0)	-1,12 (-3,13 ; 0,885)	0,272
Modelo 3	77,1 (74,5 ; 79,8)	75,8 (73,7 ; 77,9)	75,0 (71,9 ; 78,0)	-1,10 (-3,12 ; 0,913)	0,283
<b>Presión Sistólica (mmHg)</b>					
Modelo 0	122,5 (119,6 ; 125,5)	122,9 (120,4 ; 125,4)	122,2 (118,7 ; 125,7)	-0,1261 (-2,391 ; 2,139)	0,913
Modelo 1	122,9 (120,2 ; 125,7)	122,5 (120,2 ; 124,8)	122,5 (119,3 ; 125,7)	-0,2483 (-2,343 ; 1,846)	0,816
Modelo 2	123,7 (120,2 ; 127,2)	123,7 (121,0 ; 126,5)	122,2 (118,2 ; 126,1)	-0,7126 (-3,339 ; 1,914)	0,594
Modelo 3	123,6 (120,1 ; 127,1)	123,8 (121,0 ; 126,5)	122,3 (118,3 ; 126,2)	-0,6123 (-3,243 ; 2,018)	0,647

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el delta en la variable de PAD y PAS por cada copia de la variante A. Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado por regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: Modelo 0 – sin ajustar; Modelo 1 – ajustado por edad, sexo, etnia y zona geográfica (urbano/rural); Modelo 2 – ajustado por Modelo 1 más tabaquismo y AF; Modelo 3 – ajustado por Modelo 2 más PC y % masa grasa. Fuente: Elaboración propia.

Los resultados de la asociación del SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, con biomarcadores lipídicos son presentados en la **Tabla 3-4**. De esto, podemos ver que no se evidencia una asociación entre el SNP rs12654778 y los biomarcadores lipídicos CT ( $p = 0,170$ ), cHDL ( $p = 0,149$ ) y TG ( $p = 0,086$ ) en el modelo sin ajustar (Modelo 0). Al ajustar por las variables de confusión incluidas en Modelo 1, Modelo 2 y Modelo 3, tampoco se observó una asociación significativa con estos parámetros. En cuanto al cLDL, este biomarcador lipídico presentó una disminución significativa por cada copia extra de la variante A del gen *ADRB2* ( $p = 0,037$ ) en el modelo sin ajustar (Modelo 0). Esta disminución por cada copia de alelo de riesgo fue equivalente a  $-7,664$  mg/dL. Luego de ajustar por las variables de confusión (Modelos 1, 2 y 3), la asociación entre el SNP estudiado y el cLDL se mantuvo estadísticamente significativo, siendo de un valor  $p = 0,040$ ,  $p = 0,020$  y  $p = 0,012$  para los Modelos 1, 2 y 3, respectivamente.

**Tabla 3-4. Asociación entre el genotipo del *ADRB2* rs12654778 con biomarcadores lipídicos**

Variables	ADRB2 (rs12654778)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	GG	AG	AA		
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>					
Modelo 0	185,0 (176,2 ; 193,8)	185,5 (178,1 ; 192,9)	175,1 (165,0 ; 185,1)	-4,654 (-11,32 ; 2,009)	0,170
Modelo 1	185,2 (176,8 ; 193,6)	184,8 (177,7 ; 191,9)	176,1 (166,6 ; 185,7)	-4,273 (-10,61 ; 2,068)	0,186
Modelo 2	187,9 (178,1 ; 197,8)	188,1 (180,2 ; 196,0)	173,8 (162,7 ; 184,9)	-6,605 (-14,07 ; 0,8554)	0,082
Modelo 3	186,2 (177,6 ; 194,8)	189,5 (182,6 ; 196,5)	173,2 (163,5 ; 182,9)	-5,882 (-12,41 ; 0,6465)	0,077
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>					
Modelo 0	33,9 (31,0 ; 36,8)	38,1 (35,6 ; 40,5)	36,8 (33,5 ; 40,0)	1,60 (-0,575 ; 3,76)	0,149
Modelo 1	33,7 (31,0 ; 36,5)	38,2 (35,9 ; 40,5)	36,7 (33,6 ; 39,8)	1,66 (-0,424 ; 3,73)	0,118
Modelo 2	32,1 (28,8 ; 35,3)	37,1 (34,5 ; 39,7)	35,9 (32,3 ; 39,6)	2,14 (-0,315 ; 4,59)	0,087
Modelo 3	32,6 (29,8 ; 35,4)	36,5 (34,3 ; 38,8)	36,3 (33,1 ; 39,4)	1,95 (-1,67 ; 4,07)	0,071
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>					
Modelo 0	130,2 (120,7 ; 139,7)	126,0 (117,9 ; 134,0)	114,5 (103,6 ; 125,3)	-7,664 (-14,86 ; -0,4730)	0,037*
Modelo 1	130,3 (121,2 ; 139,4)	125,2 (117,6 ; 132,9)	115,6 (105,3 ; 126,0)	-7,190 (-14,04 ; -0,3373)	0,040*
Modelo 2	134,8 (124,2 ; 145,4)	129,2 (120,6 ; 137,7)	115,1 (103,2 ; 127,1)	-9,546 (-17,56 ; -1,537)	0,020*
Modelo 3	132,7 (123,8 ; 141,7)	130,9 (123,7 ; 138,2)	114,3 (104,1 ; 124,5)	-8,751 (-15,57 ; -1,931)	0,012*
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>					
Modelo 0	105,4 (94,61 ; 116,3)	108,4 (99,31 ; 117,6)	120,2 (107,9 ; 132,5)	7,139 (-1,022 ; 15,30)	0,086
Modelo 1	106,7 (96,58 ; 116,9)	107,6 (99,00 ; 116,1)	120,2 (108,6 ; 131,7)	6,368 (-1,294 ; 14,03)	0,103
Modelo 2	106,5 (95,61 ; 117,4)	110,3 (101,6 ; 119,1)	114,6 (102,3 ; 127,0)	4,059 (-4,162 ; 12,28)	0,332
Modelo 3	105,0 (94,89 ; 115,2)	111,6 (103,4 ; 119,8)	114,0 (102,6 ; 125,5)	4,629 (-3,026 ; 12,29)	0,235

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el delta en la variable de CT, c-HDL, c-LDL y TG por cada copia de la variante A. Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado por regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: Modelo 0 – sin ajustar; Modelo 1 –

Finalmente, se expresan los resultados obtenidos de la asociación del SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, con otros marcadores cardiometabólicos, los cuales se encuentran en la **Tabla 3-5**. No se evidenció ningún cambio estadísticamente significativo cuando se evalúa el modelo sin ajustar (Modelo 0) en los marcadores cardiometabólicos de glicemia ( $p = 0,844$ ) e insulinemia ( $p = 0,411$ ). Esto se confirma verificando el efecto del modelo genético aditivo sobre estos marcadores, dando  $-0,3151$  mg/dL para glicemia y  $-0,711$   $\mu$ U/mL para insulinemia. Al ajustar por las variables de confusión (Modelos 1, 2 y 3), no se muestra ningún cambio en cuanto a la asociación entre el SNP en estudio y estos marcadores cardiometabólicos, donde para la glicemia se obtiene un valor  $p$  de  $0,762$  en el ajuste por el Modelo 1,  $p = 0,570$  para el Modelo 2 y  $p = 0,693$  para el Modelo 3, y para la insulinemia se obtiene un valor  $p = 0,170$  al ajustar por Modelo 1,  $p = 0,056$  para el Modelo 2 y  $p = 0,076$  para el Modelo 3.

**Tabla 3-5. Asociación entre el genotipo del *ADRB2* rs12654778 con otros marcadores cardiometabólicos**

Variables	ADRB2 (rs12654778)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	GG	AG	AA		
<b>Glicemia (mg/dL)</b>					
Modelo 0	98,27 (94,10 ; 102,4)	100,2 (96,65 ; 103,7)	97,37 (92,64 ; 102,1)	-0,3151 (-3,454 ; 2,824)	0,844
Modelo 1	98,49 (94,46 ; 102,5)	100,0 (96,64 ; 103,4)	97,30 (92,72 ; 101,9)	-0,4678 (-3,508 ; 2,573)	0,762
Modelo 2	99,16 (94,75 ; 103,6)	101,4 (97,81 ; 104,9)	96,80 (91,81 ; 101,8)	-0,9664 (-4,314 ; 2,381)	0,570
Modelo 3	99,06 (94,63 ; 103,5)	101,5 (97,89 ; 105,0)	96,76 (91,75 ; 101,8)	-0,9261 (-4,283 ; 2,430)	0,587
<b>Insulinemia (μU/mL)</b>					
Modelo 0	9,43 (7,17 ; 11,7)	9,14 (7,23 ; 11,0)	7,96 (5,39 ; 10,5)	-0,711 (-2,41 ; 0,990)	0,411
Modelo 1	10,1 (8,05 ; 12,2)	8,64 (6,91 ; 10,4)	7,98 (5,65 ; 10,3)	-1,08 (-2,63 ; 0,467)	0,170
Modelo 2	8,39 (7,05 ; 9,74)	6,55 (5,47 ; 7,63)	6,53 (5,01 ; 8,05)	-0,990 (-2,01 ; 0,0269)	0,056
Modelo 3	8,20 (6,97 ; 9,44)	6,71 (5,71 ; 7,71)	6,46 (5,06 ; 7,86)	-0,913 (-1,85 ; 0,0238)	0,056

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el delta en la variable de glicemia e insulinemia por cada copia de la variante A. Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado por regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: Modelo 0 – sin ajustar; Modelo1 – ajustado por edad, sexo, etnia y zona geográfica (urbano/rural); Modelo 2 – ajustado por Modelo 1 más tabaquismo y AF; Modelo 3 – ajustado por Modelo 2 más PC y % masa grasa. Fuente: Elaboración propia.

#### 4. DISCUSIÓN

Tal como podemos evidenciar en nuestros resultados, no existe ninguna asociación estadísticamente significativa con los parámetros de PAD y PAS en población chilena, contrario a lo que se planteaba como hipótesis de esta investigación. Esto concuerda con lo descrito en un estudio realizado en población china-kazajo étnico (Cai et al., 2015), donde se buscó asociar diversos SNPs del gen *ADRB2*, descritos en la **Tabla 1-1**, con HTA. Dentro de estos polimorfismos se encontraba el SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, del cual se evidenció que no presentaba ninguna asociación estadísticamente significativa con esta patología, caso contrario ocurrió con el SNP rs11168070 del mismo gen, quien sí presentó esta asociación, evidenciando un incremento en el riesgo frente a la HTA (Cai et al., 2015).

Respecto a los biomarcadores lipídicos, se encontró una asociación significativa entre el SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, con cLDL. Esto resulta muy interesante, ya que, en este trabajo se planteaba como hipótesis que este SNP funcionaba como un factor de riesgo para los diversos marcadores cardiometabólicos y sus respectivas patologías centrales, pero hemos evidenciado que esto ocurre de una forma inversa en el caso de la cLDL. Lo anterior se explica porque si vamos al detalle del análisis estadístico,

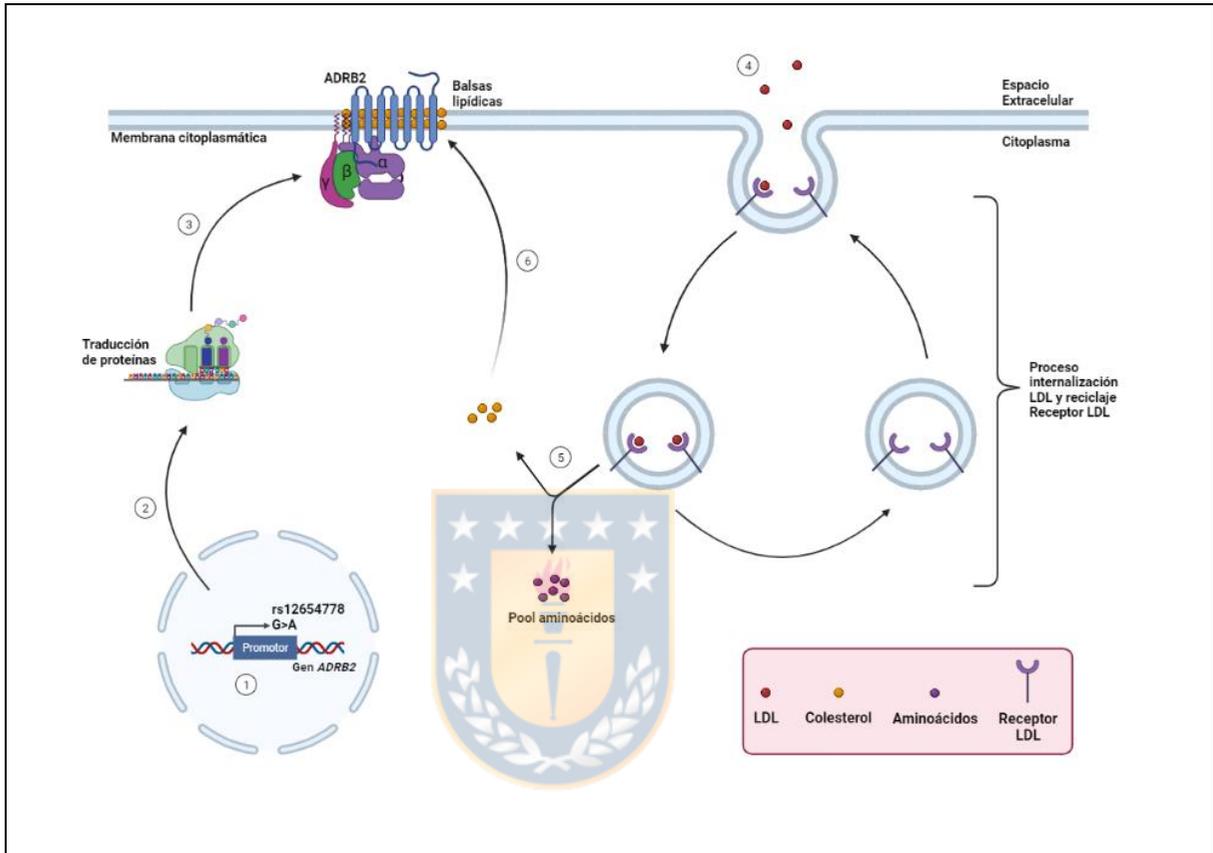
observamos que hay una tendencia a la disminución cuando se presenta el genotipo de homocigoto para el alelo de riesgo (AA), funcionando no como un alelo de riesgo, sino más bien como un alelo protector.

Este descenso de cLDL resulta interesante y su disminución va desde 130,2 mg/dL hasta unos 114,5 mg/dL en el Modelo 0 (sin ajuste), y de 132,7 mg/dL a 114,3 mg/dL en el Modelo 3. Si bien, los sujetos con genotipo AA siguen debajo del criterio diagnóstico de hipercolesterolemia ( $< 150$  mg/dL, con un riesgo cardiovascular bajo), la disminución de la cLDL podría aumentar esta brecha con el diagnóstico como tal. Esto incluso incide positivamente en personas que sí tuvieran factores de riesgo para hipercolesterolemia o que tuvieran un riesgo cardiovascular mayor.



Un posible mecanismo que podríamos plantear para explicar porqué este SNP actúa como un alelo protector cuando estamos en presencia de un genotipo homocigoto para este alelo (AA), es lo que se evidencia en la **Ilustración 4-1**. En esta, vemos que el SNP rs12654778 al encontrarse en la región promotora del gen *ADRB2*, este podría ocasionar un aumento en la expresión del *ADRB2*. Sabemos que el *ADRB2* se ubica en microdominios ricos en colesterol o balsas lipídicas a nivel de la membrana plasmática, esto porque es el lugar donde se localizan preferentemente las proteínas G, las cuales son claves en las señalizaciones intracelulares que el *ADRB2* ejerce a nivel celular y metabólico. Por lo que, si hubiera un aumento en la expresión del *ADRB2* a nivel celular, se requeriría de una mayor disponibilidad de microdominios de colesterol, con lo

cual, la captación e internalización de la lipoproteína que ejerce el rol distribuidor de colesterol, la LDL, aumentaría. Esto provocaría que hubiese una disminución de los niveles de cLDL a nivel plasmático. No hay evidencia que indique que este mecanismo celular ocurra realmente, por lo mismo, es fundamental poder realizar estudios de biología molecular para poder identificar si realmente existe este aumento de expresión cuando se tiene presente este SNP. También se sugiere realizar estudios de cuantificación de proteínas, ensayos de inmunofluorescencia para saber si el *ADRB2* se encuentra aumentado en cantidad a nivel de la membrana, estudios de señalización celular para saber si existe alguna vía de señalización que ejerza algún aumento en la internalización de LDL. Todos estos ensayos, en un principio podrían ser realizados en modelos celulares *in vitro* con el fin de identificar si es que esta hipótesis podría llegar a ser la correcta.



**Ilustración 4-1. Hipótesis del mecanismo molecular en presencia del SNP**

**rs12654778 del gen *ADRB2*.** 1) Presencia de SNP rs12654778 en el promotor del gen *ADRB2*, donde hay un cambio de una G por una A. 2) Aumento en la expresión del *ADRB2* mediante un aumento en la traducción de proteínas. 3) Aumento cuantitativo de *ADRB2* a nivel de la membrana citoplasmática, específicamente en los microdominios ricos en colesterol o balsas lipídicas donde se encuentran las proteínas G. 4) Aumento de la internalización de LDL y del reciclaje del receptor de LDL (LDLR, *low density lipoprotein receptor*). 5) Aumento en la disponibilidad del pool de colesterol. 6) Colesterol destinado a la formación de balsas lipídicas para albergar al *ADRB2*. Fuente: Elaboración propia desde Biorender.

Respecto a los otros biomarcadores lipídicos, cuando se aplicó un análisis estadístico no se evidenciaron asociaciones significativas. Esto resulta interesante, ya que estudios previos de otros polimorfismos de este gen *ADRB2*, indicaban que sí había una asociación entre SNPs, del gen *ADRB2*, con metabolitos como TG. Este es el caso de un estudio en población de Tonga, donde se evidenció una asociación entre TG y el SNP rs34623097 del gen *ADRB2* (Naka et al., 2013). Se ha llegado a asociar incluso como un factor de riesgo para hipertrigliceridemia como es el caso de un estudio en población de China, donde se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el SNP rs1042713 del gen *ADRB2* con la hipertrigliceridemia (Gu et al., 2017).

Al igual que para PAS/PAD, en el caso de la glicemia e insulinemia, tampoco evidenciamos una asociación significativa. Estos resultados son similares a lo documentado en otros estudios, como es el caso de un estudio realizado en población de Kazajistán, donde se asoció al SNP rs1042714 del gen *ADRB2* con hiperinsulinemia y HOMA-IR. Tal como hemos visto en nuestros análisis con nuestro SNP de estudio (rs12654778), el SNP rs1042714 no presentó asociación alguna con estos dos parámetros evaluados (Shakhanova et al., 2020).

Es importante mencionar que, para fines del estudio y construcción del marco teórico, se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes plataformas (PubMed, Google Académico, openSNP, GWAS Catalog y e!Ensembl) que relacionaran a este SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, con PA, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos y no se logró evidenciar ningún

resultado en la literatura, a excepción de lo descrito en un estudio realizado en población china-kazajo étnico (Cai et al., 2015), en donde se buscaba asociar diferentes SNP, dentro de ellos el rs12654778, con HTA y que demostró que no existía ninguna asociación entre HTA y este SNP específicamente.

#### **4.1. Fortalezas y limitaciones del estudio**

Dentro de las fortalezas de este estudio podemos decir que es el primer estudio en Chile que analiza la asociación entre el SNP rs12654778 del gen *ADRB2* con PA, biomarcadores lipídicos y otros marcadores cardiometabólicos, así como también es dentro de los pocos que se han realizado a nivel mundial. Sumando a las fortalezas, este estudio cuenta con una detallada caracterización antropométrica, metabólica, dietética, de AF y sociodemográfica que permite el realizar análisis estadísticos con modelos altamente ajustados para así eliminar a influencia de las variables de confusión.

Por otro lado, este estudio cuenta con limitaciones, una de ellas es el tamaño muestral, el cual es reducido en comparación con otros estudios. Esto ocasiona una disminución en el poder estadístico de las asociaciones establecidas, pudiendo ocasionar que no se evidenciaran asociaciones del SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, con los parámetros determinados. Otra de las limitaciones es que, al haber poca información respecto al SNP rs12654778 y de su efecto a

nivel molecular, celular y metabólico, hay varias interrogantes que quedan pendientes de resolver y que podrían explicar los resultados evidenciados en nuestro estudio. Esto deberá considerarse a la hora de realizar estudios posteriores, sobre todo el poder investigar a mayor detalle los efectos a nivel celular de este polimorfismo en cuanto a la funcionalidad del receptor, expresión génica y control metabólico que este pudiera ocasionar.



## 5. CONCLUSIÓN

Lo expresado en este estudio permite concluir que hay una asociación estadísticamente significativa entre el SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, con el biomarcador lipídico cLDL, asociado a una disminución de este parámetro. Dado lo anterior, el genotipo homocigoto para el alelo AA estaría actuando de forma protectora frente a los niveles de cLDL.

No existe asociación alguna entre PA, biomarcadores lipídicos (cHDL, CT y TG) y otros marcadores cardiometabólicos con el SNP rs12654778, del gen *ADRB2*. Esto puede deberse al tamaño muestral del estudio, por lo que, se sugiere realizar más análisis de este tipo con un tamaño muestral más grande y observar si esta ausencia de asociación se puede atribuir a una falta de poder estadístico o verdaderamente no existe una asociación entre los factores mencionados.

Se plantea un mecanismo molecular hipotético de la razón por la cual el SNP rs12654778, del gen *ADRB2*, actúa como un alelo protector, pero se requieren de mayores investigaciones y estudios para corroborarlo o dilucidar otra explicación frente a este fenómeno.

Este estudio es el primero en Chile que busca asociar al SNP rs12654778 del gen *ADRB2* con marcadores cardiometabólicos y uno de los pocos realizados a

nivel mundial, por lo que, se plantea promover la investigación en relación a este polimorfismo con marcadores cardiometabólicos o alteraciones metabólicas.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

Alvirde-García, U. (2016). [Dyslipidemia and hypertension]. *Gac Med Mex*, 152 *Suppl 1*, 56-62. (Dislipidemias e hipertensión arterial.)

Cai, W., Yin, L., Cheng, J., Wang, S., Wei, Y., Cao, W., & Cheng, J. (2015). Relationship between the single nucleotide polymorphisms of  $\beta$ 2-adrenergic receptor 5'-regulatory region and essential hypertension in Chinese Kazakh ethnic minority group. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(7), 8358.

Ceasrine, A. M., Lin, E. E., Lumelsky, D. N., Iyer, R., & Kuruvilla, R. (2018). Adrb2 controls glucose homeostasis by developmental regulation of pancreatic islet vasculature. *Elife*, 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.39689>

Celis-Morales, C. A., Perez-Bravo, F., Ibanes, L., Sanzana, R., Hormazabal, E., Ulloa, N., Calvo, C., Bailey, M. E., & Gill, J. M. (2011). Insulin resistance in Chileans of European and indigenous descent: evidence for an ethnicity x environment interaction. *PloS one*, 6(9), e24690.

Daghestani, M. H., Omair, M., Daghestani, M., Abdel-Razeq, S. S., Kaya, N., & Warsy, A. (2021). Influence of b2 adrenergic receptor polymorphism (rs1042713 and rs1042714) on anthropometric, hormonal and lipid profiles in polycystic ovarian syndrome. *J Med Biochem*, 40(1), 74-85.

<https://doi.org/10.5937/jomb0-26183>

de Souza Tesch, R., Ladeira Bonato, L., Quinelato, V., Ladeira Casado, P., Rezende Vieira, A., Granjeiro, J. M., & Góes, C. (2020). Evaluation of genetic risk related to catechol-O-methyltransferase (COMT) and  $\beta$ 2-adrenergic receptor (ADRB2) activity in different diagnostic subgroups of temporomandibular disorder in Brazilian patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(2), 237-243.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.06.027>

Durnin, J. V., & Womersley, J. (1974). Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *British journal of nutrition*, 32(1), 77-97.

Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18(6), 499-502.

Gu, W., Liu, J., Wang, Z., Liu, Y., & Wen, S. (2017). ADRB2 polymorphisms and dyslipidemia risk in Chinese hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*, 39(2), 139-144.  
<https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1210625>

Joel Randón Carrasco, M. F. R., Carmen Luisa Morales Vázquez, Karenia Gamboa Carrazana. (2020). Etiopatogenia de la Hipertensión Arterial. Bases Fisiopatológicas. *Morfovirtual*.

Johnson, M. (2006). Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*, 117(1), 18-24; quiz 25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.012>

Karam, R., Sabbah, N., Zidan, H., & Rahman, H. (2013). Association between genetic polymorphisms of  $\beta$ . *J Investig Allergol Clin Immunol*, 23(4), 262-266.

Li, Y., Yuan, H., Sun, L., Zhou, Q., Yang, F., Yang, Z., & Liu, D. (2019).  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene polymorphisms are associated with cardiovascular events but not all-cause mortality in coronary artery disease patients: a meta-analysis of prospective studies. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 23(2), 124-137.

Lizaso, A., Tan, K. T., & Lee, Y. H. (2013).  $\beta$ -adrenergic receptor-stimulated lipolysis requires the RAB7-mediated autolysosomal lipid degradation. *Autophagy*, 9(8), 1228-1243. <https://doi.org/10.4161/auto.24893>

Marfell-Jones, M. J., Stewart, A., & De Ridder, J. (2012). *International standards for anthropometric assessment*.

MINSAL. (2017a). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados y segundos resultados. *Ministerio de Salud de Chile*.

MINSAL. (2017b). Mes del Corazón 2017. *Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)*, Disponible en: <https://www.minsal.cl/mes-del-corazon-2017/>.

MINSAL. (2018a). Guía de Práctica Clínica Hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más. *Ministerio de Salud de Chile*.

MINSAL. (2018b). Orientación Clínica Dislipidemias. *Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)*.

Mitra, S. R., Tan, P. Y., & Amini, F. (2019). Association of ADRB2 rs1042713 with Obesity and Obesity-Related Phenotypes and Its Interaction with Dietary

Fat in Modulating Glycaemic Indices in Malaysian Adults. *J Nutr Metab*, 2019, 8718795. <https://doi.org/10.1155/2019/8718795>

Naka, I., Ohashi, J., Kimura, R., Inaoka, T., & Matsumura, Y. (2013). Association of ADRB2 polymorphism with triglyceride levels in Tongans. *Lipids Health Dis*, 12, 110. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-12-110>

OMS. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Organización Mundial de la Salud*. [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)

OMS. (2017). Enfermedades cardiovasculares. *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, Disponible en: <https://www.who.int>.

OMS. (2019). Hypertension. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

OMS. (2021a). Diabetes. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

OMS. (2021b). Hipertensión. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/topics/hypertension/es/>

OMS. (2021c). Obesidad. *Organización Mundial de la Salud*.  
[https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1)

OMS. (2021d). Obesidad y sobrepeso. *Organización Mundial de la Salud*.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

OPS. (2019). Hipertensión. *Organización Panamericana de la Salud*.  
<https://www.paho.org/es/temas/hipertension>

OPS. (2020). Día Mundial de la Hipertensión 2020. *Organización Panamericana de la Salud*.  
<https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-hipertension-2020>

Petermann-Rocha, F., Ulloa, N., Martínez-Sanguinetti, M. A., Leiva, A. M., Martorell, M., Villagrán, M., Troncoso-Pantoja, C., Ho, F. K., Celis-Morales, C., & Pizarro, A. (2020). Is waist-to-height ratio a better predictor of hypertension and type 2 diabetes than body mass index and waist circumference in the Chilean population? *Nutrition*, 79-80, 110932.  
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110932>

Petrone, A., Zavarella, S., Iacobellis, G., Zampetti, S., Vania, A., Di Pietro, S., Galgani, A., Leonetti, F., Di Mario, U., & Buzzetti, R. (2006). Association of beta2 adrenergic receptor polymorphisms and related haplotypes with triglyceride and LDL-cholesterol levels. *Eur J Hum Genet*, *14*(1), 94-100.

<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201521>

Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., Goni, L., Cuervo, M., & Martinez, J. A. (2018). Differential lipid metabolism outcomes associated with ADRB2 gene polymorphisms in response to two dietary interventions in overweight/obese subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *28*(2), 165-172.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.11.006>

Santos, J. L., Pérez-Bravo, F., Martínez, J. A., Montalvo, D., Albala, C., & Carrasco, E. (2002). No evidence for an association between genetic polymorphisms of beta(2)- and beta(3)-adrenergic receptor genes with body mass index in Aymara natives from Chile. *Nutrition*, *18*(3), 255-258.

[https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00752-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00752-3)

Shakhanova, A., Aukenov, N., Nurtazina, A., Massabayeva, M., Babenko, D., Adiyeva, M., & Shaimardonov, N. (2020). Association of polymorphism genes LPL , ADRB2 , AGT and AGTR1 with risk of hyperinsulinism and

insulin resistance in the Kazakh population. *Biomed Rep*, 13(5), 35.

<https://doi.org/10.3892/br.2020.1342>

ShunchaoI, K., XueqingII, L., & AspiazuIII, M. Á. B. (2018). Mecanismos de comorbilidad en hipertensión arterial. *Rev. Habanera de Ciencias Médicas*.

Slob, E. M. A., Vijverberg, S. J. H., Palmer, C. N. A., Zazuli, Z., Farzan, N., Oliveri, N. M. B., Pijnenburg, M. W., Koppelman, G. H., & Maitland-van der Zee, A. H. (2018). Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*, 29(7), 705-714.

<https://doi.org/10.1111/pai.12956>

Tomaszewski, M., Charchar, F. J., Lacka, B., Pesonen, U., Wang, W. Y., Zukowska-Szczechowska, E., Grzeszczak, W., & Dominiczak, A. F. (2004). Epistatic interaction between beta2-adrenergic receptor and neuropeptide Y genes influences LDL-cholesterol in hypertension.

*Hypertension*, 44(5), 689-694.

<https://doi.org/10.1161/01.Hyp.0000143844.81979.61>

Ursan, R., Odnoshivkina, U. G., & Petrov, A. M. (2020). Membrane cholesterol oxidation downregulates atrial  $\beta$ -adrenergic responses in ROS-dependent

manner. *Cell Signal*, 67, 109503.

<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109503>

Wagner Grau, P. (2018). Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64, 175-184.

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-)

[51322018000200004&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000200004&nrm=iso)

Wang, C., Ralko, A., Ren, Z., Rosenhouse-Dantsker, A., & Yang, X. (2019).

Modes of Cholesterol Binding in Membrane Proteins: A Joint Analysis of 73 Crystal Structures. *Adv Exp Med Biol*, 1135, 67-86.

[https://doi.org/10.1007/978-3-030-14265-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14265-0_4)

Wang, D.-W., Liu, M., Wang, P., Zhan, X., Liu, Y.-Q., & Zhao, L.-S. (2015).

ADRB2 polymorphisms predict the risk of myocardial infarction and coronary artery disease. *Genetics and Molecular Biology*, 38, 433-443.

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-)

[47572015000400433&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572015000400433&nrm=iso)

Wang, Q., Liu, Y., Fu, Q., Xu, B., Zhang, Y., Kim, S., Tan, R., Barbagallo, F.,

West, T., Anderson, E., Wei, W., Abel, E. D., & Xiang, Y. K. (2017).

Inhibiting Insulin-Mediated  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Activation Prevents

Diabetes-Associated Cardiac Dysfunction. *Circulation*, 135(1), 73-88.

<https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022281>

Ziegler, O., Anderson, K., Liu, Y., Ehsan, A., Fingleton, J., Sodha, N., Feng, J., &

Sellke, F. W. (2020). Skeletal muscle microvasculature response to  $\beta$ -adrenergic stimuli is diminished with cardiac surgery. *Surgery*, 167(2),

493-498. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.07.018>

