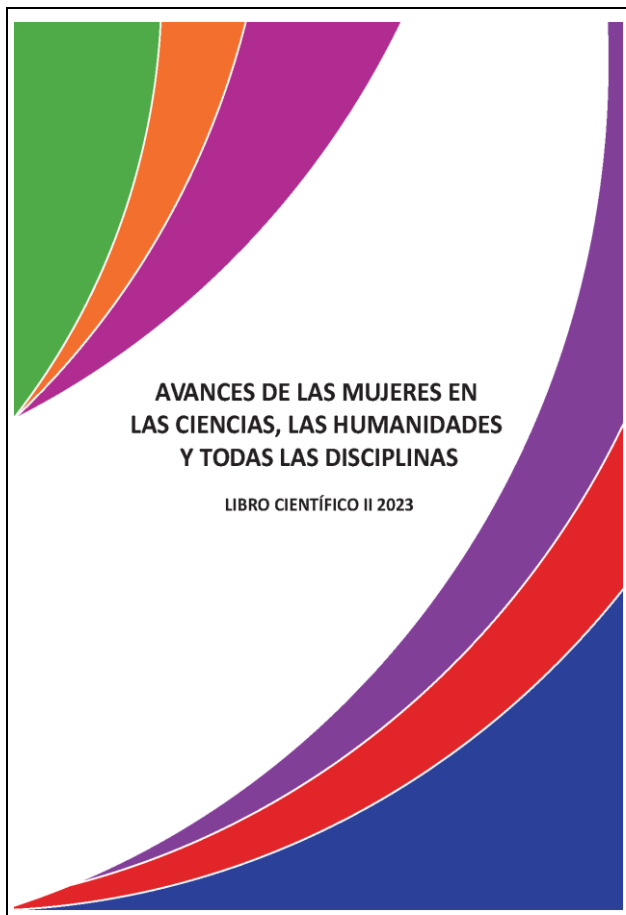


DOI: <https://doi.org/10.24275/uama.128.10446>



**Diana Cristina Moreno Entzin**  
**Angélica Graciela Martínez Hernández**  
**Lorena Sofía Orozco Orozco**

**Relación entre el número relativo de copias (de las CNVs esv3586400, esv27061 y esv2758781) y dislipidemias en población amerindia mexicana**

Páginas: 51-62

En:

Avances de las mujeres en las ciencias, las humanidades y todas las disciplinas. Libro científico II, 2023. / Verónica María Teresa Nava Rodríguez ... [et al.]; editora, compiladora y directora del equipo editorial, Yadira Alatraste Martínez. 1ª ed. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco, 2023-11-27.

(Ciencias Biológicas y de la Salud)

ISBN Libro digital: 978-607-28-3054-7

Obra completa: <https://doi.org/10.24275/uama.379.10408>

Universidad  
Autónoma  
Metropolitana  
Casa abierta al tiempo **Azcapotzalco**



Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Azcapotzalco

**CBS**

Ciencias Biológicas  
y de la Salud

**CSH**

Ciencias Sociales y  
Humanidades



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

# RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO RELATIVO DE COPIAS (DE LAS CNVs ESV3586400, ESV27061 Y ESV2758781) Y DISLIPIDEMIAS EN POBLACIÓN AMERINDIA MEXICANA

Diana Cristina Moreno Entzin<sup>1</sup>, Angélica Graciela Martínez Hernández<sup>2</sup>, Lorena Sofía Orozco Orozco<sup>3</sup>

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, CBS<sup>1</sup>, Instituto Nacional de Medicina Genómica<sup>2,3</sup>  
dianmoreeno@gmail.com<sup>1</sup>, amartinez@inmegen.gob.mx<sup>2</sup>, lorozco@inmegen.gob.mx<sup>3</sup>

## Resumen

La dislipidemia se define como el conjunto de alteraciones en el perfil lipídico y son un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, siendo estas últimas, la principal causa de muerte en México. La etiología de la dislipidemia es multifactorial; sin embargo, el factor genético juega un gran papel ya que hasta la fecha se han caracterizado más de 500 loci asociados a esta entidad. Dentro del genoma humano existen variantes, tanto de un solo nucleótido (SNV), como en el número de copias (CNVs), que se han evidenciado pueden contribuir con el riesgo/protección de enfermedades metabólicas. Debido a estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fue correlacionar tres CNVs (esv3586400, esv27061 y esv2758781) con parámetros lipídicos en amerindios mexicanos. En relación a la CNV esv3586400 se encontraron dos individuos con una delección en esta región. La mediana de copias relativas fue más elevada en personas con C-HDL normal (2.02 vs 1.54,  $p < 0.05$ ). Además, esta CNV se correlacionó significativamente con el C-HDL ( $R = 0.2$ ;  $p = 0.02$ ). En la CNV esv27061 se encontró un individuo con una duplicación, mientras que en la CNV esv2758781 8% de la población presentó  $\geq 3$  CNVs. Ambas CNVs no demostraron asociación entre el número relativo de copias y dislipidemia, no obstante, la mayoría de los individuos con CNVs también presentaron un factor alterado del perfil lipídico. Las evidencias encontradas en este trabajo resaltan la importancia del estudio de las CNVs y su potencial efecto con dislipidemias.

**Palabras clave**— dislipidemia, amerindios mexicanos, CNV, número relativo de copias.

## Abstract

Dyslipidemia is defined as the set of alterations in lipid profile and they are a risk factor to develop cardiovascular diseases, which are the primary cause of death in Mexico. The etiology of dyslipidemias is multifactorial; however, the genetic factor has a considerable influence in its development. Nowadays, there were characterized more than 500 loci associated with this disease. Within the human genome there are many types of variants, such as: SNVs (single nucleotide variations) or CNVs (copy number variations). Evidence suggests they are associated with the risk or protection to have metabolic diseases. The aim of this work was to find a correlation between three different CNVs (esv3586400, esv27061 and esv2758781) and lipid parameters in Mexican Amerindians. In the case of the CNV esv3586400, we found two individuals with deletions in this region. In this CNV, the relative copies median was higher in people who had normal serum cholesterol HDL than patients with low cholesterol HDL (2.02 vs 1.54,  $p < 0.05$ ). In addition, this CNV showed a positive correlation with cholesterol HDL ( $R = 0.2$ ;  $p = 0.02$ ). In the CNV esv27061, there was an individual with 3 copies; while, in the CNV esv2758781, 8% of population had more than 3 copies. Both CNVs did not show association between their relative number variation and dyslipidemia; nevertheless, the vast majority of people with CNVs either had an alteration in their lipid profile. Evidence showed in this work clearly remark the importance of keep studying CNVs and their potential effect on dyslipidemias.

**Key words** — dyslipidemia, Mexican Amerindians, CNV, relative copy number variation.

## Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son aquellas que no se transmiten de humano- humano, sino que se adquieren a lo largo de nuestra vida mediante factores ambientales como son la dieta, el ejercicio, el sedentarismo, etc. Estas enfermedades pueden ser: obesidad, diabetes, dislipidemias, hipertensión, etc.

De acuerdo con la OMS, la principal causa de muerte en México son las ENT con un 80% de defunciones (Organización Mundial de la Salud, 2018). Los datos más recientes del INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2021) revelan que en el año 2020, la primera causa de muerte en México fueron las enfermedades cardiovasculares (ECV), seguido por el COVID-19 y se

estimó que el 53.6% de los pacientes mexicanos con COVID-19 presentaron también alguna ENT, por lo que se sugiere que la severidad del COVID está estrechamente correlacionada con la presencia de ENT (Denova-Gutiérrez et al., 2020).

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-037-SSA2-2012), las dislipidemias son alteraciones del perfil lípido en sangre. Entre los metabolitos alterados están: colesterol total, colesterol HDL//LDL/LDL y triglicéridos. Las dislipidemias tienen un gran impacto en México, especialmente en población indígena, ya que se calcula que el analito de dislipidemia más alterado es el colesterol HDL bajo (76%), seguido por hipertrigliceridemia 57% (Mendoza-Caamal et al., 2020).

Algunos de los factores que influyen en el desarrollo de dislipidemias son: alimentación, alcoholismo, sedentarismo, consumo de tabaco, entre otros. Sin embargo, el factor genético juega un papel muy importante ya que se conocen más de 167 genes y 500 loci asociados a dislipidemias (Matey-Hernandez et al., 2018). Dentro del genoma humano existen variantes (patogénicas y no patogénicas), que pueden conferir un riesgo o una protección a desarrollar ciertas enfermedades como son las metabólicas (Cid-Soto et al., 2018). Estas variantes pueden ser de un solo nucleótido (SNV, del inglés: single nucleotide variant) o cambios en el número de copias (CNV, del inglés: copy number variant) (Saitou & Gokcumen, 2020). Las CNVs son segmentos de DNA mayores a 1kb, se presentan como ganancias o pérdidas, su presencia es normal en el genoma; sin embargo, se ha evidenciado que pueden ser un factor de riesgo/protección a ciertas enfermedades como metabólicas o congénitas (Savory et al., 2020).

Existen estudios que han evidenciado la presencia de CNVs en pacientes con dislipidemias. En familias europeas se evidenció que 12 pacientes con hipercolesterolemia presentaban deleciones en el gen LDLR (receptor de lipoproteínas de baja densidad). La presencia de SNVs en este gen ya se había reportado previamente como causante de hipercolesterolemia familiar, sin embargo, aún se desconoce el papel biológico que juegan las CNVs encontradas (Taylor et al., 2009). Un estudio reciente, reveló que CNVs mayores a 114kb en el gen LPA (apolipoproteína A) pueden interferir en la traducción del gen y afectar al menos en un 70% a los niveles de apolipoproteína A séricos (Iacocca & Hegele, 2018). Otro estudio realizado en ingleses, reveló que los individuos con hipertrigliceridemia severa presentaron deleciones en el gen LPL (lipoproteína lipasa), por lo que se sugiere que las CNVs son un factor de riesgo a padecer altos niveles de triglicéridos séricos (Dron et al., 2019). Por último, un estudio realizado en población canadiense identificó más de 77 CNVs presentes en individuos con dislipidemias y otros desordenes metabólicos. Entre los más

relevantes se encontraron duplicaciones en los genes ABCG8 (ATP-binding cassette sub-family G member 8; n=3), BLK (Tirosina-proteína quinasa blk; n=29) y PCSK9 (Proteína convertasa subtilisina /kexina tipo 9; n=5), también se reportaron deleciones en los genes GCK (hexocinasa 4, n=5), LDLR (n=33), LIPC (Triacilglicerol lipasa hepática; n=6). Interesantemente, en este mismo estudio se reportó que 43% de pacientes con hipercolesterolemia familiar y 24% con hipertrigliceridemia tenían al menos una variante tipo SNV o CNV (Dron et al., 2020).

Hasta la fecha, no existen evidencias que demuestren el papel que juegan las CNVs en las dislipidemias en pacientes mexicanos. Debido a esto, el presente estudio tuvo como objetivo correlacionar tres CNVs (esv3586400, esv27061 y esv2758781) con parámetros lipídicos en amerindios mexicanos.

## Descripción del método

### *Participantes*

Participaron un total de 202 adultos amerindios mexicanos (64% femeninas y 36% masculinos). Los individuos pertenecieron a 57 grupos indígenas de 73 comunidades diferentes en México. Los participantes provinieron de diversas ramas lingüísticas como fueron: choltal-oaxaca, huave, maya, mixe-zoque, oto-mangue, seri, tarasca, totonaco-tepehua y yuto-nahua. Todos firmaron la carta de consentimiento informado. De todos los individuos se obtuvieron datos clínicos, demográficos y antropométricos. La población forma parte del proyecto MAIS (análisis metabólico en muestras indígenas) (Cid-Soto et al., 2018). Dicho proyecto fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y se llevó a cabo en el laboratorio de inmunogenómica y enfermedades metabólicas del mismo instituto.

### Diagnóstico de dislipidemia

El diagnóstico de dislipidemias se realizó bajo los siguientes parámetros de la Asociación Americana del Corazón/ Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI). En donde se consideraron como alterados los parámetros: colesterol total (CT)  $\geq 200$ mg/dl, colesterol HDL (C-HDL) en mujeres  $\leq 50$ mg/dl y en hombres  $\leq 40$ mg/dl, colesterol LDL (C-LDL)  $\geq 100$ mg/dl y triglicéridos (TG)  $\geq 150$  mg/dl.

## Detección de CNVs

A partir de la muestra sanguínea, se utilizó el kit QIAamp® DNA Blood Maxi kit (QIAgen™) para la extracción del DNA. Las CNVs se identificaron mediante PCR en tiempo real (Reacción en Cadena de la Polimerasa) con sondas tipo TaqMan y se utilizó el gen de la RNAsaP como control interno; los ensayos se llevaron a cabo en el equipo QuantStudio 7 (QuantStudio™ Real-Time PCR) bajo las condiciones recomendadas por el distribuidor (Applied Biosystems, 2014).

El número de copias relativo de cada individuo se obtuvo mediante el CT (cycle threshold), el cual indica el ciclo de amplificación en el que se empezó a observar la fluorescencia. El número de copias absolutas, este representa como organismos diploides debido a que es el número entero de copias que poseemos en cada región. Las CNVs seleccionadas para este estudio se presentan en la Tabla 1.

<b>Tabla 1.</b> Regiones y variantes en el número de copias (CNV) seleccionadas para el presente estudio.			
ID CNV	Localización	Tamaño (pb)	Genes
esv3586400	Chr.1: 71,402,942 – 72,282,850	879,908	NEGR1
esv27061	Chr.1: 112,150,007 – 112,703,641	553,634	LRP8, CAPZA1, CTTNBP2NL, DKFZp547A023, MOV10, RHOC, ST7L, WNT2B, SnoU13, MIR4256
esv2758781	Chr.20: 10,911,490 – 11,136,077	224,587	AL050403.2, AL158042.1, C20orf187
Construido con base a DGV (Database for Genomic Variants) y Genome Browser (GRCh38/hg38), búsqueda realizada en marzo de 2021.			

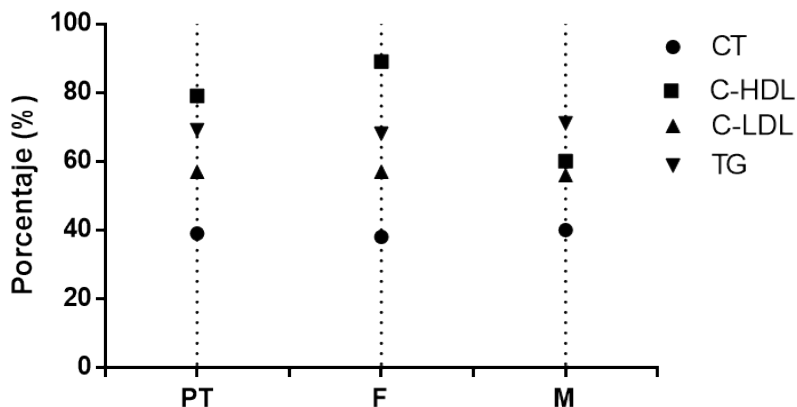
## Análisis estadístico

El número de copias relativo se analizó mediante la distribución de la variable, en donde se realizaron pruebas paramétricas para las normales y no paramétricas para las no-normales. El análisis se llevó a cabo en el software R 3.6.0 y se consideró una diferencia significativa cuando la P fue <0.05.

## Comentarios Finales

### Resultados de dislipidemias

En este estudio participaron 202 adultos, la mayoría del sexo femenino (n=129 vs n=73). El parámetro más alterado de dislipidemia en la población fue el colesterol HDL (C-HDL) con 79%, seguido por triglicéridos (TG; 69%), colesterol LDL (C-LDL; 57%) y colesterol total (CT; 39%). Al estratificar por sexo, se observó que las mujeres presentaron mayor alteración en el C-HDL, seguido por triglicéridos, C-LDL y CT (89%, 68%, 57% y 38%, respectivamente). Por otro lado, los varones presentaron un porcentaje de alteración más elevado en los TG, consecutivamente desordenes en el C-HDL, C-LDL y CT (71%, 60%, 56% y 40%, respectivamente) (Figura 1).



**Figura 1.** Frecuencia de metabolitos alterados en dislipidemia en población amerindia mexicana. PT: población total; F: femenino; M: masculino; CT: colesterol total; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos.

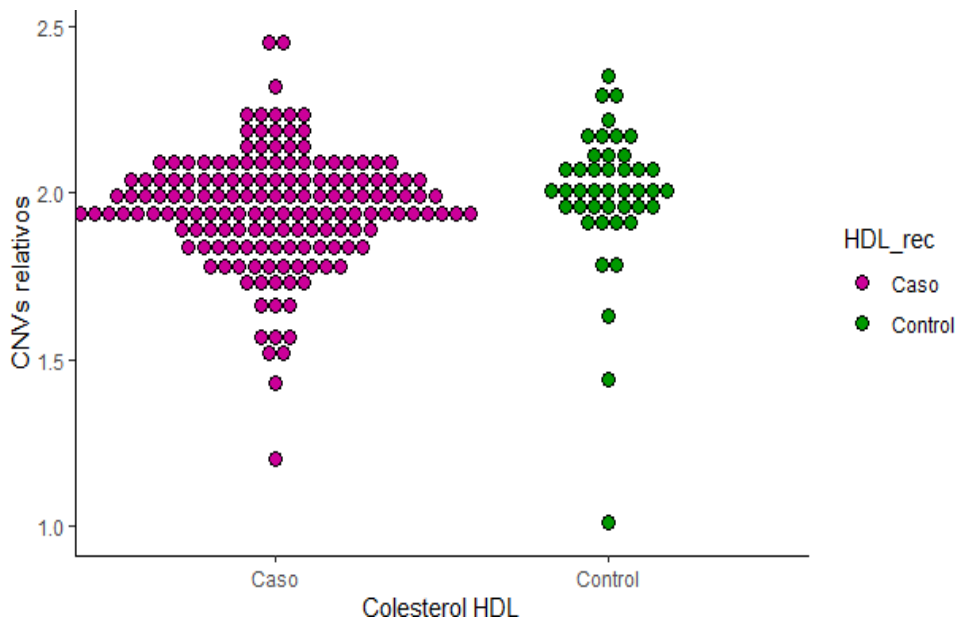
### Resultados de la CNV esv3586400 (región que abarca gen NEGR1) en población amerindia

En la región esv3586400 se encontró que el 99% de los individuos poseen 2 CNVs y únicamente dos personas presentaron una CNV. Las personas con deleciones en esta región pertenecieron al sexo femenino y presentaron parámetros metabólicos alterados como HTA, una de ellas sobrepeso aunado a desordenes en el C-HDL y LDL, mientras que la otra presentó hipertrigliceridemia.

Se realizó un análisis de copias relativas en esta región entre los grupos controles y casos (CT, C-LDL y TG elevados y C-HDL bajo), se tomó en cuenta a la población total y dividida por sexo (hombres y mujeres). El análisis reveló que, en la población total la mediana de copias relativas fue más elevada en personas con C-HDL normal que en las que presentaban C-HDL bajo (2.02 vs 1.54,  $p < 0.05$ ) (Figura 2), lo que sugiere que un aumento de copias en esta región pueda tener un efecto positivo en el C-HDL (Tabla 2).

<b>Tabla 2.</b> Número de copias relativo de la CNV esv3586400 en relación a dislipidemias en población amerindia mexicana.					
Sexo	PT	CT normal	CT alterado	C-HDL normal	C-HDL alterado
PT	1.98	1.99	1.97	2.02	1.56
	n= 202	124	78	43	159
H	1.99	1.99	1.98	2	1.94
	n= 73	44	29	29	44
M	1.98	1.99	1.97	2.03	1.97
	n= 129	80	49	14	115
	PT	C-LDL normal	C-LDL alterado	TG normal	TG alterado
PT	1.98	2	1.97	1.97	1.98
	n= 202	87	115	62	140
H	1.99	2	1.98	2	1.97
	n= 73	32	41	21	52
M	1.98	1.99	1.96	1.96	1.98
	n= 129	55	74	41	88
PT: población total; H: hombres; M: mujeres; CT: colesterol total; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos; negritas y marcado en rojo: $p < 0.05$ de acuerdo a su grupo control.					





**Figura 2.** Número relativo de copias de la CNV esv3586400 (NEGR1) en relación al colesterol HDL en población amerindia.

Se realizó un análisis de correlación entre el número de copias relativo y los parámetros clínicos. Se encontró una escasa correlación positiva entre el número de copias y el C-HDL ( $R= 0.2$ ;  $p=0.02$ ) en la población total. Al estratificar por sexo, esta misma correlación se encontró presente en el grupo de los masculinos ( $R=0.3$ ;  $p=0.01$ ).

**Resultados de la CNV esv27061, región que contiene a los genes: LRP8, CAPZA1, CTTNBP2NL, DKFZp547A023, MOV10, RHOC, ST7L, WNT2B en la población amerindia mexicana**

Se encontró que la mayor parte de los participantes poseen 2 copias en la CNV esv27061 (99%). Solamente un individuo masculino presentó 3CNVs y alteraciones en su perfil lipídico (C- HDL, C-LDL y TG).

En el análisis de copias relativas no se encontraron diferencias significativas entre las medias de copias y los parámetros clínicos, tanto en la población total y estratificada por sexo (Tabla 3).

**Tabla 3.** Número de copias relativo de la CNV esv27061 en relación a dislipidemias en población amerindia mexicana.

Sexo	PT	CT normal	CT alterado	C-HDL normal	C-HDL alterado
PT	1.97 ( $\pm 0.16$ )	1.96 $\pm 0.16$	1.97 $\pm 0.17$	1.95 $\pm 0.17$	1.97 $\pm 0.16$
	n= 202	124	78	43	159
H	1.98 ( $\pm 0.18$ )	1.99 $\pm 0.18$	1.97 $\pm 0.18$	1.94 $\pm 0.17$	2 $\pm 0.18$
	n= 73	44	29	29	44
M	1.96 ( $\pm 0.15$ )	1.95 $\pm 0.14$	1.97 $\pm 0.16$	1.95 $\pm 0.16$	1.96 $\pm 0.15$
	n= 129	80	49	14	115
	PT	C-LDL normal	C-LDL alterado	TG normal	TG alterado
PT	1.97 ( $\pm 0.16$ )	1.95 $\pm 0.16$	1.97 $\pm 0.16$	1.96 $\pm 0.16$	1.97 $\pm 0.16$
	n=202	87	115	62	140
H	1.98 ( $\pm 0.18$ )	1.96 $\pm 0.18$	2 $\pm 0.17$	1.95 $\pm 0.18$	1.99 $\pm 0.17$
	n= 73	44	29	29	44
M	1.96 ( $\pm 0.15$ )	1.95 $\pm 0.15$	1.96 $\pm 0.15$	1.96 $\pm 0.15$	1.96 $\pm 0.15$
	n= 129	80	49	14	115

PT: población total; H: hombres; M: mujeres; CT: colesterol total; C-HDL: colesterol HDL; C- LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos.

### Resultados de CNV esv2758781, región que contiene a los genes AL050403.2, AL158042.1, C20orf187 en la población amerindia mexicana

La CNV esv2758781 fue la región más variable, ya que 92% de la población poseyó 2CNVs y el 8% (n=10) presentó  $\geq 3$ CNVs; de los cuales, 6 fueron varones y 4 mujeres.

Los individuos con duplicaciones también presentaron fenotipos de alteraciones metabólicas. Interesantemente, todos tuvieron al menos un metabolito descontrolado de dislipidemia. La alteración más frecuente fue C-HDL (n=8/10), seguido por TG (n=7/10), C-LDL (6/10) y CT (5/10). Adicionalmente, seis individuos presentaron sobrepeso/obesidad e hipertensión, mientras que cuatro de ellos tenían la glucosa sérica elevada.

Se realizó el análisis de copias relativas en los componentes de dislipidemia; sin embargo, no se encontró relación (Tabla 4). A pesar de ello, basándonos en la historia clínica de los pacientes, no se debe de omitir la investigación de las CNVs en torno a enfermedades metabólicas.

**Tabla 4.** Número de copias relativo de la CNV esv2758781 en relación a dislipidemias en población amerindia mexicana.

Sexo	PT	CT normal	CT alterado	C-HDL normal	C-HDL alterado
PT	1.99	1.97	2.01	1.95	1.99
	n= 132	81	51	26	106
H	1.96	1.96	1.95	1.92	1.98
	n= 47	27	20	18	29
M	2	1.98	2.04	2.01	2
	n= 85	54	31	8	77
	PT	C-LDL normal	C-LDL alterado	TG normal	TG alterado
PT	1.99	1.95	2.03	2	1.98
	n= 132	57	75	37	95
H	1.96	1.94	1.96	2.04	1.94
	n= 47	23	24	14	33
M	2	1.95	2.04	1.96	2
	n= 85	34	51	23	62

PT: población total; H: hombres; M: mujeres; CT: colesterol total; C-HDL: colesterol HDL; C- LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos.

## Conclusiones

La alteración en los niveles bajos de colesterol HDL (78%) fue la más frecuente en la población amerindia.

El grupo más vulnerable fue el de las mujeres con cifras más elevadas de dislipidemia en colesterol HDL bajo y triglicéridos elevados (89% y 68%).

Se identificaron por primera vez CNVs (tipo deleciones/duplicaciones) en las tres regiones estudiadas (esv3586400 en el gen NEGR1; esv27061 región que abarca los genes LRP8, CAPZA1, CTTNBP2NL, DKFZp547A023, MOV10, RHOC, ST7L, WNT2B; y esv2758781 región que abarca a los genes AL050403.2, AL158042.1, C20orf187) en población amerindia mexicana.

Todos los individuos con CNVs en las regiones estudiadas presentaron al menos una alteración metabólica en su perfil lipídico.

Se encontró una correlación positiva entre la CNV esv3586400 (gen NEGR1) y el colesterol HDL. Esto indica que el aumento en el número de copias en esta región se relaciona con el aumento de colesterol HDL y, por ende, al efecto protector de hipoalfalipoproteinemia.

Los resultados de este estudio evidenciaron que las CNVs esv27061 (región que contiene a los genes: LRP8, CAPZA1, CTTNBP2NL, DKFZp547A023, MOV10, RHOC, ST7L, WNT2B) y esv2758781 (región que abarca a los genes AL050403.2, AL158042.1, C20orf187) no presentan relación con la dislipidemia.

## Referencias

- [1] Applied Biosystems. (2014). Real-time PCR handbook. California: Applied Biosystems.
- [2] Asociación Americana del Corazón. (2017). Understanding Blood Pressure Readings. <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
- [3] Cid-Soto, M. A., Martínez-Hernández, A., García-Ortíz, H., Córdova, E. J., Barajas-Olmos, F., & et al. (2018). Gene variants in AKT1, GCKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene*, 679, 160–171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.076>
- [4] Database of Genomic Variants (2020). Recuperado de: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/variant?id=esv27061&ref=GRCh38/hg38>. Accedido 5 de marzo 2021.
- [5] Database of Genomic Variants (2020). Recuperado de: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/variant?id=esv3586400&ref=GRCh38/hg38>. Accedido 5 de marzo de 2021.
- [6] Database of Genomic Variants (2020). Recuperado de: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/variant?ref=GRCh37/hg19&id=esv2758781>. Accedido 5 de marzo de 2021.
- [7] Denova-Gutiérrez, E., Lopez-Gatell, H., Alomia-Zegarra, J. L., López-Ridauro, R., Zaragoza-Jimenez, C. A., Dyer-Leal, D. D., Cortés-Alcala, R., Villa-Reyes, T., Gutiérrez-Vargas, R., Rodríguez-González, K., Escondillas-Maya, C., Barrientos-Gutiérrez, T., Rivera, J. A., & Barquera,
- [8] S. (2020). The Association of Obesity, Type 2 Diabetes, and Hypertension with Severe Coronavirus Disease 2019 on Admission Among Mexican Patients. *Obesity*, 28(10), 1826–1832. <https://doi.org/10.1002/oby.22946>
- [9] Dron, J. S., Wang, J., McIntyre, A. D., Cao, H., Robinson, J. F., Barton Duell, P., Manjoo, P., Feng, J., Movsesyan, I., Malloy, M. J., Pullinger, C. R., Kane, J. P., & Hegele, R. A. (2019). Partial LPL deletions: Rare copy-number variants contributing towards severe hypertriglyceridemia. In *J. Lipid Res.* (Vol. 60, Issue 11, pp. 1953–1958). <https://doi.org/10.1194/jlr.P119000335>
- [10] Dron, J. S., Wang, J., McIntyre, A. D., Iacocca, M. A., Robinson, J. F., Ban, M. R., Cao, H., & Hegele, R. A. (2020). Six years' experience with LipidSeq: Clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. In *BMC Genomics* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12920-020-0669-2>
- [11] Iacocca, M. A., & Hegele, R. A. (2018). Role of DNA copy number variation in dyslipidemias. *Curr. Opin. Lipidol*, 29(2), 125–132. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000483>
- [12] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2021). Comunicado de prensa núm. 61. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-epidemiological-calendar.pdf>

- [13] Matey-Hernandez, M. L., Williams, F. M. K., Potter, T., Valdes, A. M., Spector, T. D., & Menni, C. (2018). Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiol Genomics*, 50(2), 117–126. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00053.2017>
- [14] Mendoza-Caamal, E. C., Barajas-Olmos, F., García-Ortiz, H., Cicerón-Arellano, I., Martínez-Hernández, A., & et al. (2020). Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: A descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8378-5>
- [15] Organización Mundial de la Salud. (2018). ENT Perfiles de países, México. [https://www.who.int/nmh/countries/mex\\_es.pdf?ua=1%0A](https://www.who.int/nmh/countries/mex_es.pdf?ua=1%0A)
- [16] Saitou, M., & Gokcumen, O. (2020). An Evolutionary Perspective on the Impact of Genomic Copy Number Variation on Human Health. *J. Mol. Evol.*, 88(1), 104–119. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09911-6>
- [18] Savory, K., Manivannan, S., Zaben, M., Uzun, O., & Syed, Y. A. (2020). Impact of copy number variation on human neurocognitive deficits and congenital heart defects: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 108, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.020>
- [19] Taylor, A., Martin, B., Wang, D., Patel, K., Humphries, S., & Norbury, G. (2009). Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis to screen for deletions and duplications of the LDLR gene in patients with familial hypercholesterolaemia. *Clinical Genetics*, 76(1), 69–75. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01168.x>
- [20] Technologies Corporation, L. (2011). CopyCaller® Software v2.0 for use with: ViiA7™ Real-Time PCR System Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System Applied Biosystems 7300/7500/7500 Fast Real-Time PCR Systems Applied Biosystems StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Issue 4400042). [http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/cms\\_062369.pdf](http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/cms_062369.pdf)