



UADY

CIENCIAS DE LA SALUD

POSGRADO INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

Asociación de polimorfismos en genes de susceptibilidad a  
Diabetes Tipo 2 en familias extensas de la población de Sisal,  
Yucatán

Tesis presentada por:

Lorena Ruiz García

En opción al grado:

Maestra en Investigación en Salud

Directores de Tesis

Dra. Nina Valadez González

Dra. Ma. Guadalupe García Escalante

Mérida, Yucatán Octubre 2017



**UADY**

UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA  
DE YUCATÁN

*"Luz, Ciencia y Verdad"*

*Posgrado Institucional en  
Ciencias de la Salud*

Oficio: PICSA/111/17.  
Septiembre 12 de 2017.

La tesis, "**Asociación de polimorfismos en genes de susceptibilidad a Diabetes Tipo 2 en familias extensas de la población de Sisal, Yucatán**", presentada por la **QFB. LORENA RUIZ GARCIA**, en cumplimiento parcial de los requisitos para optar por el grado de **Maestra en Investigación en Salud**, ha sido aprobada en su contenido científico y en cuanto al cumplimiento de lo establecido en el Plan de Estudios vigente del Posgrado Institucional en Ciencias de la Salud.

**Atentamente**

**Dra. Norma Elena Pérez Herrera**  
Coordinadora del Programa Institucional  
en Ciencias de la Salud



**UADY**  
POSGRADO INSTITUCIONAL  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

Ccp. Archivo

*Av. Itzaes x 59 y 59 A. Facultad de Medicina. C.P. 97000. Mérida, Yucatán, México.  
Tel. (999) 9240554, 9233297 Ext. 36163. <http://www.pics.uady.mx>*

## **Agradecimientos**

La culminación de la presente tesis requirió del esfuerzo y trabajo interdisciplinario de expertos en diversas áreas a quienes agradezco profundamente su colaboración.

Inicialmente, agradezco el apoyo de la Dra. Nina Valadez González y la Dra. Ma. Guadalupe García Escalante, directoras de esta tesis, quienes me guiaron y apoyaron durante toda la realización del trabajo.

A la M.C. Genetista Clínica Doris del C. Pinto Escalante, quien me brindó las herramientas necesarias para poder realizar los análisis genealógicos.

A los Dres. Ricardo Cerda Flores y Hugo Gallardo por sus recomendaciones y lecciones, principalmente en el análisis estadístico.

A mis revisores de tesis, Dr. Rodrigo Rubí, Dra. Ligia Vera, Dra. Yelda Leal Herrera, Dr. Ruy Arjona Villicaña y Dra. Patricia Gómez; que durante estos años brindaron su tiempo para revisar la tesis y asistir a los seminarios. Cuya disposición y recomendaciones contribuyeron a la mejora de la tesis y a mi formación.

A todos los profesores del posgrado, cuyas enseñanzas contribuyeron a mi formación tanto académica como personal.

Finalmente, un especial agradecimiento a los integrantes del estudio, los habitantes de la comunidad de Sisal, pues sin su participación este trabajo no hubiera sido posible.

Así mismo, agradezco al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología* por la beca otorgada y el financiamiento del proyecto del que forma parte este trabajo de tesis.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Hematología y de Genética del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán, haciendo uso de sus instalaciones, material y equipo, bajo la dirección de la Doctora Nina Valadez González y la Doctora María Guadalupe García Escalante.

ÍNDICE	
I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. ANTECEDENTES .....	4
IV. OBJETIVOS .....	30
V. HIPÓTESIS .....	31
VI. MATERIALES Y MÉTODOS .....	32
a) Tipo y diseño de estudio .....	32
b) Universo .....	32
c) Muestra .....	32
d) Definición de las variables y escalas de medición.....	33
e) Criterios.....	36
f) Fuentes y recolección de la información .....	36
g) Métodos .....	45
h) Consideraciones éticas .....	48
VII. RESULTADOS .....	49
VIII.DISCUSIÓN.....	78
IX. CONCLUSIONES.....	95
X. REFERENCIAS .....	96
XI. ANEXOS.....	114

## I. RESUMEN

En Sisal, la elevada prevalencia de DT2 (13.2%) y de antecedentes familiares (92%) genera una alta demanda de servicios de salud y afecta la calidad de vida del núcleo familiar. Se estudió la contribución de los polimorfismos en los genes relacionados a diabetes en familias extensas. Por entrevista se recolectó información para construir genealogías, analizar parentesco y antecedentes familiares de DT2; se determinaron frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs5210 y rs5219 del gen *KCNJ11*, rs757110 del gen *ABCC8*, rs1801282 del gen *PPAR-γ*, rs7903146 y rs12255372 del gen *TCF7L2*; se realizó el análisis de asociación basado en familias. Se integraron 24 familias extensas, se observó patrón de herencia multifactorial, el 95.8% de los índices presentó al menos un familiar de primer grado con DT2. Se observó la contribución genética al riesgo a DT2 con una elevada agregación familiar, hubo una mayor frecuencia ( $p=0.017$ ) de DT2 en las madres con respecto de los padres (efecto materno en la transmisión). El nivel de riesgo en sanos fue alto en 78%, en 11% moderado y en 11% promedio. Mediante el análisis de 60 tríos (TDT software P-LINK) no se encontró asociación a DT2. A través del análisis de familias extensas (FBAT) se identificaron informativos para susceptibilidad, polimorfismos en los genes *KCNJ11* Y *ABCC8*. En rs5210 del gen *KCNJ11*, la sobretransmisión del alelo G (modelo codominante, aditivo y recesivo) confiere susceptibilidad a DT2. Adicionalmente, el alelo A confiere protección a DT2 en el modelo aditivo y dominante. En rs5219, se encontró que la transmisión del alelo T (modelo codominante) confiere protección a DT2. Finalmente, en el polimorfismo rs757110 del gen *ABCC8*, la sobretransmisión del alelo T confiere susceptibilidad a DT2 en el modelo codominante y recesivo; y el alelo G (modelo codominante) confiere protección a DT2. Así mismo, El haplotipo C/A de los polimorfismos rs5219 y rs757110 de los genes *KCNJ11* y *ABCC8* respectivamente, presentó asociación significativa con la susceptibilidad a DT2.

## II. INTRODUCCIÓN

En Yucatán, los factores de riesgo como hipertensión y obesidad se encuentran por encima de la media nacional, contribuyendo a la aparición de la DT2 a edades más tempranas. Ésta es la 2ª causa de mortalidad y ocasiona una reducción de la esperanza y calidad de vida.

En Sisal, la prevalencia de diabetes en el año 2010 fue del 13.2%. De acuerdo a los datos del archivo del Centro de Salud rural de Sisal, en 2008 el 48% de la población adulta que acudía a control por enfermedades crónicas presentaba DT2. Consecuentemente, por su frecuencia y deficiencias existentes en el control de la enfermedad, resulta necesario indagar sobre factores de predisposición que contribuyen a su aparición.

Aunado a esta situación, se ha reportado una fuerte segregación de DT2 entre familiares, no obstante, se desconoce la presencia de variantes de riesgo genético en esta población, y por ende de susceptibilidad a la enfermedad. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación, ¿Existe asociación entre los polimorfismos de los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPAR-γ*, y *TCF7L2* con la susceptibilidad a DT2 en familias extensas de la población de Sisal, Yucatán?

Lo anterior se justifica, en que la diabetes es uno de los principales motivos de consulta en los servicios de salud, se requiere una inversión significativa de recursos para su atención, y resulta poco redituable para el paciente y para el propio sistema la alta prevalencia de la enfermedad. La susceptibilidad a DT2 debida a polimorfismos genéticos podría explicar la alta prevalencia de la enfermedad en población con ascendencia maya, pues se ha reportado una prevalencia del 9.2% en Yucatán y para la población de Sisal de 13.2%.

El estudio de familias permite controlar la estratificación de la población estudiada. Con este diseño se pretende uniformizar en la medida de lo posible los factores ambientales y genéticos e identificar las variantes de susceptibilidad

a DT2 en los miembros afectados y no afectados. Los hallazgos tendrían un mayor impacto en el cuidado de los enfermos y en el riesgo de familiares en conjunto; de forma que todos adopten cambios en el estilo de vida. Realizar actividades dirigidas a disminuir el riesgo conferido por la presencia de un factor genético específico y así abordar de manera integral tanto la prevención, como el retraso de la aparición, y el control de la enfermedad.



## ANTECEDENTES

### ***Definición de diabetes***

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad cuya prevalencia ha incrementado rápidamente en los últimos años por lo que es prioridad de la salud pública disminuir su prevalencia en todos los países. Es de origen multifactorial, por lo que la combinación de dos o más factores de riesgo, provocan su desarrollo; estos pueden ser de tipo genético y ambiental.<sup>1</sup> Se trata de una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos, caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica. Por lo que afecta la secreción de insulina y/o la sensibilidad a la acción de la hormona, los síntomas clásicos de la diabetes son la poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.<sup>2,3</sup>

La DM se clasifica en 2 grupos principales: tipo 1 (DT1) o insulino dependiente y tipo 2 (DT2) o no insulino dependiente. Sin embargo, existen otros tipos específicos como son: los asociados a defectos genéticos de la célula  $\beta$  y en la acción de la insulina, enfermedades asociadas a procesos que afectan al páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos o sustancias químicas, infecciones, formas infrecuentes de causas autoinmunes y a otros síndromes que a veces se asocian a ésta, y la gestacional.<sup>1</sup>

Determinar el tipo de DM que padece cada individuo resulta complicado ya que el diagnóstico depende de diversos factores como, la circunstancia y la precocidad en que se produce el mismo, la intensidad inicial de la hiperglucemia y la presencia de enfermedades y/o tratamientos concomitantes. La DM no es un proceso inerte, sino que se encuentra en continua evolución. Es decir que, la severidad puede mantenerse, mejorar o empeorar; de forma que, el grado de control metabólico puede disminuir de acuerdo a la propia historia natural de la enfermedad y por lo tanto la terapia debe ser acorde a éste y en algunas ocasiones variar.<sup>2</sup> Un inicio a temprana edad, por ejemplo, corresponde a una

mayor gravedad de las complicaciones que inciden en su tratamiento.<sup>4</sup> De acuerdo con lo anterior, se ha reportado que el 90% de las personas afectadas con DM se clasifican en el tipo 2 por lo que éste es el que causa mayor preocupación a nivel mundial.<sup>1</sup>

### ***Epidemiología de la diabetes***

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes, en el 2013 existían 382 millones de personas con diabetes en el mundo, se estima que esta cifra podría ser mayor ya que se ha reportado que hasta un 46% de afectados no conoce su condición. A sí mismo, se espera que la cifra de personas enfermas aumente a 592 millones en 25 años.<sup>5</sup> En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), existen 6.4 millones de adultos mexicanos afectados, lo que indica que el 9.2% de la población adulta ha recibido ya un diagnóstico. Sin embargo, esta cifra podría ser del doble de acuerdo a la evidencia previa sobre el porcentaje de enfermos que no conocen su condición.<sup>6</sup>

En el estado de Yucatán, la diabetes, la hipertensión y la obesidad se encuentran por encima de la media nacional y se prevé que incrementen en los próximos años. En el 2012 se registraron 7,210 casos nuevos de diabetes,<sup>7</sup> y de acuerdo a la encuesta realizada por el INEGI en 2012, la DT2 fue la segunda causa de mortalidad en hombres y mujeres en Yucatán. Ésta ocasiona una reducción de entre 5 y 10 años la esperanza de vida además de una disminución de la calidad.<sup>1,8</sup> En el 2010, la edad promedio de mexicanos que murieron por diabetes fue de 66.7, mostrando una disminución del promedio de vida de 10 años.<sup>8</sup>

En 2008, el 65% de la población adulta de Sisal presentó alguna enfermedad crónico-degenerativa, de éstas el 48% correspondió a DT2 aislada o asociada a hipertensión, obesidad o síndrome metabólico.<sup>9</sup>

En el Censo 2010 realizado por el INEGI se reportó un total de 1837 habitantes en la comunidad de Sisal, de los cuales el 60% (1102 individuos) eran mayores de 20 años.<sup>10</sup> Del total de la población de Sisal, el 13.2% de habitantes padece DT2, considerando a adultos mayores de 20 años, la frecuencia asciende a 21.8% de afectados.<sup>10</sup>

Esta prevalencia se encuentra por encima de la media nacional determinada en 2012, que corresponde al 9.2% en mayores de 20 años.<sup>11</sup> En un estudio realizado en Sisal en 2014, el 95.7% de los pacientes tuvo antecedentes familiares de DT2 y la media de años con la enfermedad fue de  $11.83 \pm 9.62$  años.<sup>10</sup>

## ***Factores de riesgo de la DT2***

Los factores que influyen en el riesgo a DT2 pueden ser modificables o no. Los ambientales como el estilo de vida, pueden cambiarse mejorando la alimentación y aumentando la actividad física, con el objeto de disminuir la condición de sobrepeso u obesidad.<sup>1</sup> Además, se ha reportado que el consumo de bebidas alcohólicas y cigarrillos contribuye a reforzar la obesidad abdominal, e incrementan el riesgo de DT2.<sup>12</sup>

Se ha descrito que el diagnóstico de DT2 de un miembro del núcleo familiar sugiere el desarrollo de la misma en otro integrante, no solo por factores genéticos, sino por el estilo de vida que es compartido.<sup>13</sup> Entre los principales son la edad, obesidad y enfermedades coronarias. Se ha visto que la población mayor de 45 años es más propensa a padecer DT2, sin embargo la presencia de múltiples factores ha ocasionado un incremento en personas de entre 20 y 44 años.<sup>4</sup> Así mismo, a continuación se enumeran las condiciones que contribuyen a la presencia de sobrepeso y/u obesidad en los individuos:<sup>4,14,15</sup>

- Índice de Masa Corporal (IMC) con valor  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>
- Circunferencia de cintura  $\geq 80$  cm en mujeres y  $\geq 94$  en hombres
- Falta de vegetales en la dieta
- Aumento de triglicéridos
- Disminución en los niveles de colesterol HDL (del inglés, High Density Lipoprotein)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el sobrepeso y obesidad se definen como la acumulación/exceso de grasa de forma anormal que provoca un riesgo para la salud. En adultos, un IMC con valor entre 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> se define como sobrepeso, en tanto que valores  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> se refieren a obesidad.<sup>16</sup>

Los factores genéticos no son susceptibles a modificación, estos predisponen a una persona a presentar la enfermedad.<sup>17</sup> Estos pueden provocar alteraciones en la insulina como: niveles incrementados, disminución de la sensibilidad (resistencia) y/o aumento compensatorio de los niveles de ésta, lo que lleva a una hiperglucemia que a la larga ocasiona DT2.<sup>14,17</sup> Por esto, identificar los factores a los que se expone un individuo, permite planear estrategias para disminuir el riesgo a padecer la enfermedad.

### Ancestría

Los genes son una forma de registro biológico, en la que a través de la información genética transmitida de generación en generación se puede contribuir a la reconstrucción de la historia y de la composición actual de la población.<sup>18</sup> Al analizar diversas regiones genómicas en grupos étnicos mexicanos, se encontró una correlación geográfica entre los componentes indígenas de los grupos analizados y su respectiva contribución en la población mestiza de cada región. De forma que, las diferencias de ancestría entre individuos corresponden a una variación continua, mas no a una diferencia cualitativa.<sup>19</sup>

En México, el mestizaje prevalece principalmente entre linajes indígenas, europeos y en menor medida de origen africano.<sup>18</sup>

De acuerdo al INEGI en 2010, alrededor del 10% de la población mexicana pertenecía a algún grupo indígena, esto significa que más de 10 millones de mexicanos pertenecen a alguna de las 62 etnias reconocidas oficialmente. Por su parte, la continua mezcla de poblaciones indígenas con las mestizas ocasiona una disminución de las poblaciones nativas, lo que dificulta la comprensión de los componentes ancestrales.<sup>19</sup>

Por otro lado, se ha reportado una correlación entre el componente ancestral amerindio y la zona geográfica en México. En este sentido, el componente

denominado “maya” se encuentra en altas proporciones entre individuos de Campeche y en menor medida en maya hablantes de Chiapas.<sup>18</sup> Si bien, la tendencia indica una disminución gradual en dirección norte, es posible identificar de un 10 al 20% de éste en etnias del centro de México, sugiriendo un flujo de genes entre estas regiones por un periodo de tiempo prolongado.<sup>20,21</sup>

Distintos sistemas genéticos, con mecanismos de herencia biparental (cromosomas autosómicos) y uniparental (ADN mitocondrial), han evaluado lo anterior en algunas poblaciones representativas del país, entre éstas Yucatán.<sup>22</sup> Al respecto, estos trabajos evidencian fluctuaciones del origen nativo americano ( $\approx 51\text{--}79\%$ ), europeo ( $\approx 19\text{--}43\%$ ) y africano ( $\approx 0.4\text{--}11\%$ ) en el estado.

Esto último tendría repercusiones importantes sobre el diseño de estudios epidemiológicos y por ende de asociación con ciertas entidades clínicas.<sup>19</sup> Respecto a la diabetes, distintos trabajos sugieren que la ancestría amerindia conferiría un riesgo mayor que la europea para desarrollar diabetes en pacientes mexicanos.<sup>23</sup> Para esto, se ha sugerido el uso de distintos tipos de marcadores, entre los que destacan los informativos de ancestría (AIMs),<sup>18</sup> para corregir los efectos de la estratificación poblacional en reportes de casos y controles, por ejemplo. Por otra parte, los resultados del estudio de Rosado *et al.* sugieren la influencia de la herencia maya en la susceptibilidad a DT2.<sup>24</sup> Tal es el caso de la población de Sisal, en la cual se identifican factores de riesgo genéticos como: elevados antecedentes familiares de DT2, origen nativo mexicano y herencia maya.

## ***Patrones de Herencia***

Los patrones de herencia mendelianos se refieren a la forma de transmisión de las enfermedades monogénicas, aquellas determinadas por alelos localizados en un locus único. Muchos trastornos genéticos presentan una segregación bien definida en las familias, sin embargo, en la experiencia clínica se ha encontrado que existen diversos factores que influyen en los patrones. A pesar de que un individuo presenta el mismo genotipo que da lugar a la expresión de la enfermedad, puede manifestar una expresividad variable en términos de gravedad clínica, espectro de síntomas o de la edad de inicio. Estas diferencias pueden dificultar el diagnóstico y la interpretación de la genealogía. La penetrancia es la probabilidad de que un gen presente cualquier nivel de expresión fenotípica, este concepto es de todo o nada (se presenta o no el fenotipo) y representa el porcentaje de personas con el genotipo de exposición que sufren la enfermedad; cuando la frecuencia de expresión es inferior al 100% se denomina penetrancia incompleta. La expresividad es la gravedad de la expresión del fenotipo en individuos que presentan el mismo genotipo causante de la enfermedad. Cuando existe esta diferencia se dice que el fenotipo muestra una expresividad variable.

Las dificultades en el diagnóstico además pueden deberse a la posibilidad de que otros genes y factores ambientales influyen en la expresión genética, inexistencia de información precisa respecto a la presencia del trastorno en los familiares, respecto a las propias relaciones familiares; y a la aparición de mutaciones nuevas, entre otras.

Se denomina consanguinidad cuando dos individuos emparejados se encuentran genéticamente relacionados por un ancestro común, tiene significancia en las enfermedades autosómicas recesivas cuando la relación genética es más estrecha que la existente entre primos segundos. Cuando la relación es a nivel de primos terceros o más remotos no se considera

genéticamente significativa y en estos casos el aumento en el riesgo a la descendencia es despreciable. La consanguinidad se encuentra íntimamente relacionada a la endogamia, esta última describe la situación en la que los individuos pertenecientes a una población pequeña tienden a seleccionar a sus parejas en la misma población debido a razones culturales, geográficas o religiosas. En esta situación, los padres podrían tener un ancestro común en generaciones anteriores remotas y no estar genéticamente relacionados a pesar de ello.

Los patrones de herencia monogénicos pueden ser autosómicos (en cromosomas somáticos) o ligados al cromosoma X (cromosoma sexual) a su vez, de acuerdo a la expresión del fenotipo estos pueden ser dominantes o recesivos. En la herencia autosómica recesiva, las enfermedades que presentan este tipo de herencia solamente afectan a los homocigotos y a los heterocigotos compuestos (personas con dos alelos mutados). Cada alelo mutado es heredado por cada uno de los progenitores. La posibilidad de que los dos progenitores sean portadores de un alelo mutado localizado en el mismo locus aumenta de forma considerable si los progenitores se encuentran relacionados genéticamente.<sup>25</sup>

En la herencia autosómica dominante, el riesgo y la gravedad de la afección en la descendencia dependen de que estén afectados uno o ambos progenitores, de forma que los homocigotos para el fenotipo afectado son infrecuentes debido a que la gravedad dificulta la reproducción e incluso es mortal. Típicamente, todos los afectados en una familia tienen un progenitor afectado, que a su vez tiene un progenitor afectado y así sucesivamente (transmisión vertical). En algunas ocasiones, las afecciones con herencia dominante ocurren debido a una mutación nueva espontánea, puesto que solo se requiere de un alelo mutado para presentar el fenotipo.<sup>25</sup>



Los cromosomas X y Y son los responsables de la determinación sexual; estos se distribuyen de manera desigual en los hombres y mujeres en las familias, por lo que en la herencia ligada al cromosoma X, se presenta un patrón de herencia característico que generalmente permite su identificación con facilidad. Los individuos de sexo masculino solo poseen un cromosoma X, por lo que solo hay 2 posibles fenotipos en los hombres y debido a que las mujeres poseen 2 cromosomas X, hay 3 posibles fenotipos con respecto a un alelo mutado en el cromosoma X. De forma que un sujeto masculino con alelo mutado se denomina hemicígote para ese alelo, mientras que las mujeres pueden ser homocígotos para el alelo silvestre, para el mutado o heterocígotos.<sup>25</sup>

En el caso de trastornos complejos, estos se desarrollan por la interacción de factores ambientales y la contribución de varios genes y no evidencian una pauta mendeliana simple, por ejemplo la DT2. Algunas características de estas enfermedades es que presentan agregación familiar, por lo que los parientes de un afectado presentan mayor probabilidad de tener alelos de susceptibilidad. Así mismo, las parejas de parientes que comparten estos alelos en *loci* relevantes, pueden ser discordantes para el fenotipo (pueden no presentar la afección) debido al papel crucial de los factores no genéticos en la causalidad de la enfermedad. Adicionalmente se puede identificar una tendencia en la transmisión de la enfermedad de un progenitor a la descendencia afectada. Se ha reportado en algunas enfermedades un exceso en la transmisión parental (materna o paterna) este término se refiere a enfermedades poligénicas en las que no se encuentra involucrado el DNA mitocondrial ni el cromosoma Y.

### ***Antecedentes familiares y Heredabilidad***

Se ha estudiado ampliamente la relación de los antecedentes familiares con el riesgo de padecer DT2. Se ha reportado que esta condición provoca un aumento de riesgo de 2-4 veces cuando uno o ambos padres tienen la enfermedad; elevados niveles de glucosa en plasma en ayuno como indicador de prediabetes; y en niños y adolescentes la presencia de hiperinsulinemia; representando un riesgo independiente a la presencia de obesidad.<sup>17</sup>

Estos proveen información única, que puede ser útil para los servicios de salud pública y medicina preventiva ya que refleja tanto factores genéticos como ambientales, por lo que podrían identificarse en el individuo diferentes niveles de susceptibilidad e influencias en comportamientos de riesgo. Y en consecuencia, extender la prevención a miembros de la familia que puedan estar en alto riesgo de padecer la enfermedad.<sup>26</sup>

En Asia se reporta una fuerte segregación familiar de DT2, pues existe una alta prevalencia en familiares de primer grado y transmisión vertical (padres a hijos) a través de 2 o más generaciones.<sup>26</sup> Se ha encontrado que hermandades con algún progenitor afectado presentan mayor prevalencia de la enfermedad con respecto de aquellos sin ningún padre afectado, con frecuencias del 28.1% y 11.4% respectivamente ( $p < 0.0001$ ).<sup>27</sup> Así mismo, se ha indicado una posible transmisión materna de la enfermedad.<sup>26</sup>

En poblaciones asiáticas, se han encontrado niveles de glucosa en ayunas alterados en hombres sin diabetes pero que poseen antecedentes familiares de diabetes. Por otro lado, se ha reportado una frecuencia del 19.1% de niños y adolescentes mexicanos con glucosa en ayunas alterada, indicando una alta prevalencia de prediabetes.<sup>28,29</sup>

## **Tratamiento**

El propósito del tratamiento de la diabetes es mantener el control metabólico, aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones agudas y crónicas, para mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad y/o sus complicaciones.<sup>3</sup>

Inicialmente, se recomienda una modificación en los hábitos de dieta y ejercicio, después se complementa con intervención farmacológica, dependiendo del grado de progresión de la enfermedad.<sup>3</sup>

Las sulfonilureas han sido usadas por más de medio siglo, y se consideraban como primera línea de tratamiento en pacientes no obesos con DT2, en la década de los cincuenta se comenzó a utilizar la biguanida metformina y en la actualidad es indicada como primera opción al inicio del tratamiento farmacoterapéutico de pacientes con obesidad. En caso de intolerancia o contraindicación se valora el uso de sulfonilureas o meglitinidas, fármacos secretagogos de insulina. Las guías más recientes recomiendan a las sulfonilureas en combinación con metformina como segunda línea de tratamiento.<sup>30,31</sup>

Para planear el programa terapéutico, se deben tomar en cuenta aspectos como la valoración de la expectativa de vida, la existencia de complicaciones propias de la diabetes, la presencia de trastornos neuropsiquiátricos u otros problemas médicos coexistentes y la cooperación del paciente, todo tratamiento deberá efectuarse previa evaluación del estado de nutrición, con base en indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos (IMC, índice de cintura-cadera, circunferencia de cintura) y pruebas de laboratorio. Las metas básicas del tratamiento se dirigen a mantener niveles adecuados de glucosa, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, presión arterial, IMC, circunferencia abdominal, y hemoglobina glicosilada (HbA1c).<sup>3</sup>

Por otra parte, alteraciones en los genes que ocasionan susceptibilidad a DT2 también pueden afectar la respuesta de los medicamentos para el tratamiento de ésta. Se han estudiado polimorfismos en enzimas, transportadores y receptores que participan en el proceso LADME (liberación, absorción, distribución metabolismo y excreción) de los fármacos asociados a las diferencias interindividuales en la eficacia y toxicidad a los medicamentos. Estos causan cambios modestos en los genes que pueden volverse clínicamente significativos cuando interactúan con otros defectos genéticos o adquiridos. Han mostrado una variabilidad interindividual de un 20-95% en la disponibilidad y efectos de los medicamentos, por lo que son una de las causas que puede provocar reacciones adversas a los medicamentos y la falta de control de la enfermedad. Debido a esto, identificarlos constituye una mejora en el cuidado del paciente, permitiendo brindarle una atención médica personalizada. Y así, determinar si se deben evitar ciertos fármacos o ajustar la dosis de acuerdo a las características genéticas del paciente. Realizar estas distinciones, reduciría costos médicos y mejoraría el proceso de desarrollo de fármacos y la calidad de vida de los afectados.<sup>32</sup>

### ***Genes relacionados a la susceptibilidad a DT2***

Diversos estudios muestran que en algunas poblaciones los determinantes en la génesis de la DT2 son factores ambientales, mientras que en otras son el efecto aditivo de *loci* genéticos. Se ha visto que el efecto sinérgico de los dos componentes modula el umbral para el desarrollo de la enfermedad, por lo que la frecuencia del alelo de riesgo puede ser variable en las poblaciones, y su presencia no significa que forzosamente se presente la DT2.<sup>33</sup>

Históricamente se ha descrito una frecuencia entre 20 y 50% de DT2 en micronesios (Nauru), Indios Pima y Chippewa (EUA), en los primeros pobladores de Manitoba y afrocaribeños de Inglaterra. Estas se consideran con

prevalencia alta, en tanto que en las comunidades tradicionales de Malí, la población rural de Fuji en Tanzania, y en una comunidad indígena sin mestizaje en el Norte de México se han registrado porcentajes de 0 y 3% de la enfermedad.<sup>33</sup>

En México, los grados de mestizaje, no solo presentan diferencias epidemiológicas, sino también una varianza en las características metabólicas, por lo cual el personal de salud debe considerar en la historia clínica el lugar de origen y residencia del probando.<sup>33</sup>

Hasta ahora se conocen más de 250 genes relacionados con DT2, entre estos destacan genes que codifican para proteínas involucradas en la señalización de la insulina, transporte de glucosa, síntesis de glucógeno, síntesis y absorción de ácidos grasos y en la diferenciación adipocítica.<sup>34</sup>

La mayoría de los *loci* identificados relacionados con la susceptibilidad a DT2 han sido estudiados en individuos de origen europeo, por lo que es crítico extender estos estudios a otras comunidades para entender la distribución de las frecuencias alélicas de cada una y replicar los resultados observados en reportes previos. En este sentido, algunas publicaciones han mostrado que existen diferencias sustanciales entre poblaciones para algunos polimorfismos asociados a DT2; de forma que el alelo de menor frecuencia (MAF) en una población no necesariamente lo será en las demás, y de igual forma, éste no necesariamente corresponde al alelo que confiere riesgo.<sup>35</sup>

Entre los polimorfismos que se han estudiado, aquellos en los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPAR-γ* y *TCF7L2* destacan debido a su alta frecuencia en distintas poblaciones en donde, además de aumentar la susceptibilidad a DT2, alteran el metabolismo de los fármacos hipoglucemiantes orales.<sup>36</sup>

### Gen *KCNJ11*

El gen del Rectificador Interno del canal de potasio, subfamilia J, miembro 11 (*KCNJ11*) se ubica en el cromosoma 11p15.1, se compone de 3 exones y codifica para 390 aminoácidos que conforman la subunidad Kir6.2.<sup>36,37</sup> Cuatro subunidades Kir6.2 conforman el interior del canal de potasio sensible a ATP ( $K_{ATP}$ ), en tanto que 4 moléculas del receptor de sulfonilureas (SUR1) componen el exterior del canal, el cual posee un rol crucial en la secreción de insulina estimulada por la glucosa.<sup>30</sup>

El canal de potasio se encuentra en la membrana de las células  $\beta$  del páncreas que secretan la hormona insulina. Se abre y cierra en respuesta a la cantidad de glucosa en el flujo sanguíneo, lo cual permite controlar los niveles de azúcar en la sangre. En condiciones fisiológicas, el ATP producido por oxidación de glucosa en la mitocondria lleva al cierre del canal  $K_{ATP}$  con la subsecuente despolarización de la membrana de la célula  $\beta$ , aumentando el flujo de iones de calcio y una posterior liberación de insulina presintetizada. Los fármacos secretagogos de insulina actúan induciendo el cierre del canal  $K_{ATP}$  al unirse a las proteínas que lo constituyen.<sup>30,37</sup>

Se han encontrado más de 30 mutaciones en este gen que provocan hiperinsulinismo congénito, de igual forma existen al menos 30 mutaciones que causan diabetes mellitus neonatal permanente como consecuencia de una apertura permanente del canal de potasio. Otras mutaciones provocan efectos menos severos sobre el canal  $K_{ATP}$  que se han asociado a DT2, los enfermos cursan con hiperglicemia debido a que el cuerpo no responde correctamente a la insulina secretada por las células  $\beta$ .<sup>37</sup>

El mecanismo molecular por el cual las mutaciones en el gen *KCNJ11* (que codifican a la subunidad kir6.2, de los canales  $K_{ATP}$ ) se da a través de un aumento en la sensibilidad al ATP, lo cual determina la conformación (cerrada/abierta) de la subunidad.<sup>32</sup> El ATP inhibe los canales  $K_{ATP}$  en tanto que el ADP estimula la actividad, siendo antagonista de la acción inhibitoria del ATP. El cociente ATP/ADP dentro de la célula es el mayor determinante de la actividad del canal y por tanto de la secreción de insulina. La subunidad SUR1 posee 2 dominios de unión nuclear 1 y 2 (NBD1/2) que dimerizan para formar el sensor MgADP y el sitio catalítico de la actividad MgATPasa intrínseca del canal  $K_{ATP}$ . El MgATP puede inhibir el canal mediante interacciones con la subunidad Kir6.2 mientras que MgADP antagoniza dicha inhibición mediante la interacción con los dímeros de los NBD1/2 en SUR1. El MgATP también funciona como sustrato de la actividad intrínseca MgATPasa del complejo del canal generando MgADP. Por lo que toda la actividad del canal se determina por un balance dinámico entre los niveles de MgATP y MgADP que se regulan de manera local mediante la actividad MgATPasa del canal  $K_{ATP}$  y por las alteraciones en el metabolismo celular.

Los microRNAs (miRNA) se componen de 17 a 25 nucleótidos, regulan de manera post-transcripcional la expresión de miles de genes en contexto tanto fisiológico, como en caso de enfermedad. Se han identificado miRNA involucrados en la regulación de la exocitosis de insulina, que controlan tanto la síntesis como la liberación de insulina en las células beta. El polimorfismo rs5210 (3'UTR+62) afecta la regulación de miR-1910, el mecanismo de acción por el cual provoca el desarrollo de diabetes es desconocido, se ha propuesto que el alelo G es un blanco potencial para miR-1910, en tanto que el alelo A evita la unión del miRNA a esta región.<sup>38</sup>

El polimorfismo rs5219 (E23K) se produce debido a la sustitución de una guanina por una adenina lo que provoca el cambio del ácido glutámico a lisina,

resultando en la formación de la subunidad Kir6.2 con actividad aumentada incrementando el umbral de concentración de ATP.<sup>39</sup>

Se ha estudiado la asociación de estos polimorfismos con DT2 y fenotipos relacionados en diferentes poblaciones, en la tabla 1 se presenta un resumen de los hallazgos reportados.

**Tabla 1.** Estudios de asociación para el polimorfismo rs5210 y rs5219 del gen *KCNJ11* con susceptibilidad a DT2 y fenotipos relacionados.

<b>Polimorfismo rs5210</b>					
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Población</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Asociación</b>	<b>Fenotipo estudiado</b>
Liu <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2006	China	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Koo <i>et al.</i> <sup>41</sup>	2007	Coreana	Ca/Co adultos	Sí Sí	DT2 Hipertensión Arterial
Cejková <i>et al.</i> <sup>42</sup>	2007	Checa	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Feng <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2008	China	Ca/Co adultos	Sí	Disminución de los niveles de GPA.
Cruz, Valladares <i>et al.</i> <sup>35</sup>	2010	Sur de cd. México (asc. nativo-americana, europea y de África del oeste)	Ca/Co adultos	No Sí	DT2 Síndrome metabólico
<b>Polimorfismo rs5219</b>					
<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Población</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Asociación</b>	<b>Fenotipo estudiado</b>
Tschritter <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2002	Alemana	Ca/Co Adultos	Sí  No No	Disminución de la inhibición de la secreción de glucagón en respuesta a hiperglicemia (Función de célula $\alpha$ ) Función de célula $\beta$ Acción de la insulina
T'Hart <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2002	Holandesa	Ca/Co Adultos	No	Alteraciones detectables en la glucosa estimulada por la secreción de insulina
Čejková <i>et al.</i> <sup>46</sup>	2007	Checa	Ca/Co ( $\geq 35$ años)	No No No	DT2 DT1 DALA
Yi <i>et al.</i> <sup>47</sup>	2007	China	Ca/Co adultos 50-75 años	Sí No	DT2 Aumento en la respuesta a la insulina en sujetos



					con TNG.
Wan <i>et al.</i> <sup>48</sup>	2009	Células de músculo esquelético	In vitro	Sí	Disminución de la actividad de la insulina alterando su señalización y la absorción de glucosa
Cheng Hu <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2009	China	Ca/Co adultos (>40 años)	Sí	DT2
Wang y Zhou <i>et al.</i> <sup>50</sup>	2011	China	Ca/Co Población con hipertensión esencial	No	Disminución de los niveles de insulina Alteración en la regulación de glucosa
Boodram <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2011	Trinitense	Ca/Co (<40 años)	Sí	DT2
Ling Qiu <i>et al.</i> <sup>52</sup>	2014	Asiática del este Caucásica	Meta-análisis (Ca/Co y tríos)	Sí	DT2
Ling Qiu <i>et al.</i> <sup>52</sup>	2014	India	Meta-análisis (Ca/Co y tríos)	No	DT2
Jiang <i>et al.</i> <sup>53</sup>	2014	Taiwanesa	Infantes y adolescentes	Sí	DT2 de inicio temprano
Lasram <i>et al.</i> <sup>54</sup>	2014	Tunecina	Meta-análisis	Sí	Respuesta a la insulina DT2
Al-Sinani <i>et al.</i> <sup>55</sup>	2014	Omani (Árabe)	Fam. extensa consanguínea	Sí	DT2
Hernandez <i>et al.</i>	2014	Yucateca	Ca/Co	Sí	Niveles de leptina elevados
Sokolova <i>et al.</i> <sup>56</sup>	2015	Rusa	Ca/Co adultos	No	DT2

Ca/Co: Casos y controles; GPA: glucosa en plasma en ayuno; DALA: Diabetes autoinmune latente en adultos; TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa.  
Elaboración propia

### Gen *ABCC8*

El gen del Casete de unión al ATP, subfamilia C, miembro 8 (*ABCC8*), se compone de 39 exones y codifica para la subunidad SUR1, se encuentra ubicado adyacente al gen *KCNJ11* a una distancia de 4.5kb. Existen más de 300 mutaciones que provocan hiperinsulinismo congénito; algunas evitan que la proteína SUR1 se ancle a la membrana interfiriendo en la formación apropiada del canal de potasio, otras interfieren en la función del canal o en la respuesta a las moléculas extracelulares, los defectos en el canal provocan una constante liberación de insulina de las células beta por lo que los niveles de glucosa

disminuyen rápidamente del torrente sanguíneo. Al menos 14 mutaciones en este gen se han identificado en personas con diabetes neonatal permanente. En algunos estudios se ha encontrado asociación entre polimorfismos de este gen con DT2, este es el caso del rs757110 (S1369A) en donde la sustitución de una guanina (G) por una timina (T) en la cadena de DNA provoca que en lugar de serina (S) se ubique una alanina (A) en la posición 1369.<sup>37</sup>

Se ha encontrado que rs5219 presenta un fuerte desequilibrio de ligamiento con una serie de polimorfismos incluido el rs757110 situado en el gen *ABCC8*.<sup>42</sup> En el estudio de Fatehi *et al.* se encontró que es la variante A1369 y no K23 la que provoca la alteración de la actividad sensible a MgATP de  $K_{ATP}$ . El mecanismo molecular de la inhibición reducida de MgATP se ha observado en presencia del haplotipo K23/A1369. La variante A1369 aumenta la actividad MgATPasa del canal  $K_{ATP}$ , (convierte el MgATP a MgADP) comparado con la actividad del canal  $K_{ATP}$  intacto, el mecanismo molecular del aumento de actividad es el mismo que sucede en la diabetes neonatal, sin embargo el fenotipo clínico es completamente diferente debido a la diferencia en la magnitud de la activación del canal a concentraciones fisiológicas de ATP. La variante A1369 aumenta sutilmente la actividad MgATPasa intrínseca del canal  $K_{ATP}$ , desde una perspectiva molecular, el residuo 1369 se encuentra adyacente a la horquilla en bucle en la estructura de hoja plegada- $\beta$  de la porción del dominio de unión nuclear 2 del sitio catalítico mayor de MgATPasa, la sustitución de Serina por Alanina en esta posición, altera la estructura secundaria y terciaria de la región, resultando en un aumento de la actividad MgATPasa del dímero del dominio a la unión nuclear 1 y 2, evitando así la actividad inhibitoria del MgATP.<sup>39</sup>

El polimorfismo rs5219 se ha asociado con alteraciones en la secreción de insulina estimulada por glucosa en cerca del 20 % de caucásicos con DT2, así mismo la variante K23 se ha asociado a diabetes en la mayoría de los grupos étnicos estudiados (árabes, rusos, japoneses y chinos, entre otros). Es importante estudiar en conjunto el haplotipo AK, dado que más del 95% de la

población que presenta el genotipo KK también presenta el AA. Este haplotipo se ha asociado con un incremento a la susceptibilidad a DT2.<sup>39</sup>

**Tabla 2.** Estudios de asociación para el polimorfismo rs757110 del gen *ABCC8* con susceptibilidad a DT2 y fenotipos relacionados.

Autor	Año	Población	Tipo de estudio	Asociación	Fenotipo estudiado
Proks <i>et al.</i> <sup>57</sup>	2006	Holandesa (mixta)	Cohorte en neonatos	Sí	Diabetes neonatal
Sakamoto <i>et al.</i> <sup>58</sup>	2007	Japonesa	Ca/Co adultos	Sí Sí	DT2 HA
Zhang <i>et al.</i> <sup>59</sup>	2007	China	Ensayo clínico efecto terapéutico	Sí Sí	Disminución de HbA1c en portadores del alelo C Sensibilidad a glicazida
Feng <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2008	China	Ca/Co adultos	Sí Sí	Disminución de los niveles de GPA. Alteración de la eficacia de glicazida
Florez <i>et al.</i> <sup>60</sup>	2007	Mixta (caucásicos, afroamericanos, hispánicos, asiáticos americanos y amerindios)	Ensayo clínico aleatorizado	Sí	Disminución de la secreción de insulina
Nikolac <i>et al.</i> <sup>61</sup>	2009	Caucásicos de origen europeo	Observacional en pacientes adultos con DT2	No	Disminución de los niveles de HbA1c
Chavali <i>et al.</i> <sup>62</sup>	2011	Indios de origen indoeuropeo	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Fatehi <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2012	Cultivo celular	In vitro e in silico	Sí	Aumento de la actividad MgATPasa del canal de K
Sokolova <i>et al.</i> <sup>56</sup>	2015	Rusa	Ca/Co adultos	No	DT2

Ca/Co: Casos y controles; HA: hipertensión arterial; GPA: glucosa plasmática en ayuno

Elaboración propia

### Gen *PPAR-γ*

El Receptor Activado por Proliferadores de los Peroxisomas (PPAR) es una proteína de aproximadamente 56 kD, cuya función es mediar los efectos, a nivel del control de la expresión génica, de las hormonas esteroideas, de los glucocorticoides, de la tiroxina, del ácido retinoico y de la vitamina D. Se conocen 3 isoformas de PPAR, denominadas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ , que son codificadas por genes individuales con alto grado de similitud. Así mismo, para el receptor nuclear PPAR- $\gamma$  existen tres variantes transcripcionales denominadas  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$  y  $\gamma 3$  que forman parte de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas derivadas del gen *PPAR-γ* que se encuentra en el cromosoma 3p25.<sup>42,63</sup>

Las isoformas, PPAR- $\gamma 1$  y PPAR- $\gamma 2$ , se diferencian en 28 aminoácidos en el extremo N-terminal de la proteína, ambas isoformas se expresan principalmente en adipocitos y, en menor medida, en bazo, cerebro, hígado y músculo esquelético, en las células  $\beta$ -pancreáticas, endotelio vascular y macrófagos, entre otros. La expresión de *PPAR-γ* es necesaria para la maduración de los adipocitos y macrófagos residentes del tejido adiposo. PPAR- $\gamma$  dimeriza con los receptores retinoides X (RXR) regulando la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de glúcidos y lípidos en adipocitos.<sup>64</sup>

La función de PPAR- $\gamma$  en la DT2 fue descubierta a partir del uso de las glitazonas como hipoglucemiantes orales, que actúan como ligandos de PPAR- $\gamma$  y ejercen un efecto positivo sobre la sensibilización a la insulina. PPAR- $\gamma$  no solo interviene en la diferenciación de los adipocitos, sino que también facilita el flujo de ácidos grasos hacia el interior de los mismos. Además, activa la transcripción del transportador de glucosa GLUT4, facilitando el transporte de glucosa al interior de estas células. Se ha encontrado que la carencia del gen *PPAR-γ* en ratones incrementa la acumulación de grasa en músculo e hígado, lo que disminuye la sensibilidad a insulina de estos tejidos y, por tanto, promueve el desarrollo de la resistencia a la insulina. El polimorfismo rs1801282 (Pro12Ala) ocurre debido a la sustitución de una citosina por una guanina

resultando en el cambio de una prolina por una alanina en la proteína PPAR- $\gamma$ , este se ha asociado con mayor riesgo de obesidad y con mayor índice de cintura-cadera (ICC). Varios estudios lo han relacionado con bajo índice de masa corporal (IMC), con una mejor sensibilidad a la insulina y una reducción en la frecuencia a padecer DT2. Poulsen *et al.* analizaron dicho polimorfismo en gemelos con tolerancia a la glucosa normal, encontrando una alta frecuencia del alelo Ala, evidenciándose así la asociación entre este alelo y una disminución del riesgo para DT2 y/o intolerancia a la glucosa, en este caso, el polimorfismo podría ser un factor protector que permita el control de la enfermedad evitando así el desarrollo de complicaciones como consecuencia de la DT2.<sup>34,64–66</sup>

**Tabla 3.** Estudios de asociación para el polimorfismo rs1801282 del gen *PPAR- $\gamma$*  con susceptibilidad a DT2 y fenotipos relacionados.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Población</b>	<b>Alelo de riesgo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Asociación</b>	<b>Fenotipo estudiado</b>
Hara <i>et al.</i> <sup>67</sup>	2000	Japonesa	Ala	Ca/Co adultos	Sí	Reducción de riesgo a DT2
Altshuler <i>et al.</i> <sup>68</sup>	2000	Escandinavos/ Canadienses	Pro	Tríos Hermandades Ca/Co	Sí	DT2
Oh <i>et al.</i> <sup>69</sup>	2000	Koreana	Ala	Ca/Co adultos	No No	DT2 Obesidad
Mori <i>et al.</i> <sup>70</sup>	2001	Japonesa	Ala	Ca/Co adultos	Sí	Reducción de riesgo a DT2
Šrámková <i>et al.</i> <sup>71</sup>	2002	Checa	Ala	Ca/Co adultos	No No	DT2 Obesidad
Malecki <i>et al.</i> <sup>72</sup>	2003	Polaca	Pro	Ca/Co adultos	No	DT2
Zeggini <i>et al.</i> <sup>73</sup>	2005	Origen británico/irlandés	Pro	Ca/Co tríos	Sí	DT2 de presentación temprana
Ghoussaini <i>et al.</i> <sup>74</sup>	2005	Francesa	Pro	Ca/Co Infantes y adultos con obesidad	Sí No	DT2 Obesidad
Bouassida <i>et al.</i> <sup>75</sup>	2005	Tunisia	Ala	Ca/Co adultos	No No	DT2 Obesidad
Soriguer <i>et al.</i> <sup>76</sup>	2006	Española	Ala	Ca/Co adultos	Sí	Reducción de riesgo a DT2.

Badii <i>et al.</i> <sup>77</sup>	2008	Qatar (Emiratos Árabes)población consanguínea	Ala	Ca/Co adultos	No	DT2
Ereqat <i>et al.</i> <sup>78</sup>	2009	Palestina	Ala	Ca/Co adultos	Sí Sí	Disminución de glucosa en ayuno Colesterol aumentado en obesos
Cheng Hu <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2009	China	Pro	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Soskić <i>et al.</i> <sup>79</sup>	2010	Serbia	Ala	Ca/Co adultos	No	DT2
Al-Sinani <i>et al.</i> <sup>55</sup>	2014	Omani (Arabe)	Pro	Familia extensa consanguínea	No	DT2

Ca/Co: Casos y controles; Ala: alanina; Pro: prolina.  
Elaboración propia

### Gen *TCF7L2*

El gen del Factor de Transcripción 7 Tipo 2 (*TCF7L2*) se encuentra en el cromosoma 10q25.3 es de aproximadamente 215,863 Kb con 17 exones de los cuales 5 son alternativos. Es también llamado de células T específicas de la HMG-box (Caja de grupos de alta movilidad, del inglés High mobility group-box). Se encuentra implicado en la homeostasis de la glucosa en sangre a través de la regulación de proglucagón en células neuroendocrinas. *TCF7L2* es un factor nuclear que se une a  $\beta$ -cateninas y media la señalización-Wnt. La vía de señalización Wnt está conformada de 3 tipos: canónica, no canónica de polaridad celular y no canónica calcificada, las cuales están integradas por glicoproteínas ricas en cisteína que participan en diferentes procesos celulares. Durante el desarrollo embrionario poseen un papel importante en la proliferación, diferenciación, orientación, adhesión, supervivencia y apoptosis celular; en la etapa adulta, estas vías han sido asociadas a procesos de homeostasis tisular, por medio de la transducción de señales extracelulares a intracelulares.<sup>80–82</sup>

En la vía canónica, las proteínas Wnt se unen a los receptores acoplados a proteínas G, esto evita la fosforilación de las  $\beta$ -cateninas, mediada a través de

la enzima GSK3, y su posterior degradación mediada por ubiquitina. Las  $\beta$ -cateninas estables (sin fosforilar) se traslocan al núcleo en donde interactúan con factores de transcripción como *TCF7L2* para activar otros genes blanco.<sup>81</sup> De acuerdo al órgano en que se da la activación del *TCF7L2*, será la actividad que se llevará a cabo; en el cerebro se encarga de regular la expresión del gen del glucagón (*GCG*) y media el efecto anoréxico de GLP-1. En el hígado, regula niveles de C-LDL, C-VLDL y triglicéridos, resistencia a la insulina hepática y la gluconeogénesis; en la célula  $\beta$  se encarga de la regulación de la secreción de insulina, y modulación de la acción de incretinas; en el intestino regula la expresión del *GCG* y en el tejido adiposo regula la adipogénesis.<sup>83</sup> Dado que *TCF7L2* activa GLP-1 de forma específica en la célula, éste influencia la homeostasis de la glucosa sanguínea, y la reducción en la secreción de insulina observada. Aun no se ha encontrado la variante causal o el defecto funcional en *TCF7L2* que altera este mecanismo.<sup>84</sup>

Entre las más de 50 variantes de genes asociados a DT2, aquellas que corresponden a *TCF7L2* tienen un valor predictivo elevado del aumento del riesgo a DT2, de hasta un 40% en portadores del alelo de riesgo. Para este gen se ha reportado un número significativo de polimorfismos entre los cuales rs7903146 (IVS3C>T) y rs12255372 (IVS4G>T), son de los más estudiados. Se localizan en la región intrónica del gen, por lo que podrían estar implicados en alteraciones del splicing alternativo, la expresión del gen o la estructura de la proteína.<sup>82</sup> Se ha descrito que una posibilidad es que la presencia de las variantes de riesgo promueve un desequilibrio en el splicing alternativo de las isoformas de *TCF7L2* resultando en isoformas de la proteína con efectos fisiológicos alterados.<sup>83</sup>

Se prevé que los portadores de alelos de riesgo (T) de los polimorfismos rs7903146 y rs12255372 del gen *TCF7L2*, presenten problemas en la maduración, diferenciación crecimiento y desarrollo del tejido adiposo (adipogénesis), en consecuencia, se forman depósitos de triglicéridos en la

periferia y se eleva el IMC. Todo lo anterior estimula la segregación de citocinas e interleucinas que antagonizan la acción de la insulina en los tejidos periféricos.<sup>80-82</sup>

Se ha encontrado que para el polimorfismo rs7903146 hay una relación directamente proporcional entre ser portador de uno o dos alelos T con concentraciones altas de glucosa plasmática; por lo que se propone que éste impacte en el riesgo a DT2. En el estudio de Javorsky *et al.* se encontró que las variantes rs7903146 y rs12255372 se relacionan con aumento de HbA1c.<sup>85</sup>

**Tabla 4.** Estudios de asociación para el polimorfismo rs7903146 y rs12255372 del gen *TCF7L2* con susceptibilidad a DT2 y fenotipos relacionados.

Autor	Año	Población	Tipo de estudio	Asociación	Fenotipo estudiado
Zhang <i>et al.</i> <sup>59</sup>	2006	Estadounidense caucásica	Ca/Co adultos	Sí (sólo rs12255372)	DT2
Scott <i>et al.</i> <sup>86</sup>	2006	Finlandesa	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Groves <i>et al.</i> <sup>87</sup>	2006	Reino Unido	Tríos	Sí	DT2
Cauchi <i>et al.</i> <sup>88</sup>	2006	Francesa	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Saxena <i>et al.</i> <sup>84</sup>	2006	Bosnia	Hermandades	No (sólo rs7903146)	DT2
		Sueca/finlandesa Escandinavos	Hermandades Tríos	No Sí	DT2 DT2
Parra <i>et al.</i> <sup>89</sup>	2007	Ciudad de México (ascendencia nativo-americana, europea y de África del oeste)	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Schäfer <i>et al.</i> <sup>90</sup>	2007	Alemana	Cohortes de adultos	Sí	Disminución de secreción de insulina
Ng <i>et al.</i> <sup>91</sup>	2007	China	Ca/Co	No (sólo rs7903146)	DT2
Hayashi <i>et al.</i> <sup>92</sup>	2007	Japonesa	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Horikoshi <i>et al.</i> <sup>93</sup>	2007	Japonesa	Ca/Co adultos	Sí (sólo rs7903146)	DT2
Horikoshi <i>et al.</i> <sup>93</sup>	2007	Japonesa	Ca/Co adultos	No (sólo rs12255372)	DT2
Alsmadi <i>et al.</i> <sup>94</sup>	2008	Árabe	Ca/Co adultos	No	DT2
Cruz, Valladares <i>et al.</i> <sup>35</sup>	2010	Ciudad de México (ascendencia nativo-americana, europea y de África del oeste)	Ca/Co adultos	Sí No	DT2 Síndrome metabólico



Tenório <i>et al.</i> <sup>95</sup>	2012	Caucásica, africana y mestiza de otros orígenes	Ca/Co infantes	No	DT2
Uma <i>et al.</i> <sup>82</sup>	2013	India	Ca/Co adultos	Sí	DT2
Al-Sinani <i>et al.</i> <sup>55</sup>	2014	Omani (Arabe)	Familia extensa consanguínea	No (sólo rs7903146)	DT2

Ca/Co: Casos y controles;  
Elaboración propia

### ***Estudios basados en familias***

Los estudios basados en familias se enfocan en evaluar ligamiento, es decir, miden la concordancia entre el patrón de segregación de un marcador alélico con la ocurrencia de una enfermedad entre familias, proveyendo de información acerca de la cantidad de recombinación genética entre el locus de un marcador y el “ligado” con la enfermedad.<sup>96</sup> Diferencialmente, el ligamiento se refiere a la transmisión de gametos de padres a hijos, y la asociación se refiere a los gametos a nivel población. Respecto al estudio de familias (genealogías), este diseño permite conocer ambas estrategias. Así mismo, la evaluación de familias extensas y no solo tríos, permite incluir información que podría ser obviada.<sup>96</sup> Se pueden realizar estimaciones directas de la contribución genética de diferentes *loci*, haciendo posible seguir la transmisión de las variables con fenotipos y revelan la transmisión de fenotipos que no modifican la severidad de la enfermedad.<sup>97</sup> En este tipo de estudios, los familiares sin enfermedad son los controles con los que se compara a los individuos enfermos.<sup>98</sup> Otra de sus características es que entre más familiares participen en el estudio, mayor será la potencia del mismo, entre sus desventajas se encuentra que precisamente es complicada la obtención de muestras de familiares que participen en el estudio, además de que las primeras generaciones pueden no estar disponibles debido a la edad avanzada que presentan.<sup>99</sup>

Adicionalmente, permite identificar la presencia de agregación familiar y la segregación alélica (la transmisión del alelo de riesgo de los progenitores a la descendencia afectada). De forma que, los resultados indican si existe una

sobre-transmisión del alelo de riesgo que se asocie a la susceptibilidad. En este sentido, también permiten identificar si se presenta una tendencia con respecto a la transmisión parental. En el caso de DT2 se ha reportado un efecto materno de la transmisión en distintas poblaciones.<sup>100,101</sup>

## OBJETIVOS

### **General**

Determinar la asociación de los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPAR-γ* y *TCF7L2* con la susceptibilidad a DT2 en familias extensas de la población de Sisal, Yucatán.

### **Específicos**

1. Construir las genealogías e identificar el patrón de herencia en las familias extensas de tres o más generaciones con al menos un miembro afectado con DT2 en residentes de Sisal, Yucatán.
2. Determinar la frecuencia de los polimorfismos rs5210 y rs5219 del gen *KCNJ11*, rs757110 del gen *ABCC8*, rs1801282 del gen *PPAR-γ*, rs7903146 y rs12255372 del gen *TCF7L2* en las familias extensas estudiadas.
3. Analizar la segregación alélica de las variantes de riesgo con la susceptibilidad a DT2 en las familias extensas de la población de Sisal.
4. Evaluar la asociación de haplotipos en los genes de estudio con la susceptibilidad a DT2
5. Estimar la heredabilidad de padecer DT2 debido a la presencia de las variantes genéticas estudiadas.

### **III. HIPÓTESIS**

Los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPAR-γ* y *TCF7L2* se encuentran asociados a la susceptibilidad a DT2 en familias extensas de la población de Sisal Yucatán.

#### **IV. MATERIALES Y MÉTODOS**

##### **a) Tipo y diseño de estudio**

- Estudio de asociación basado en familias, transversal y ambispectivo; debido a que se tomaron datos registrados como parte de un proyecto ya concluido (retrospectivo) y de manera prospectiva se recolectaron datos y muestras sanguíneas de nuevos participantes.

##### **b) Universo**

- Familias que habitan la comisaría de Sisal

##### **c) Muestra**

- Familias de Sisal de tres o más generaciones con al menos un caso de DT2.
- Tamaño de muestra: Muestra no probabilística, por conveniencia. Se identificaron 106 individuos con DT2 en el 2010 en Sisal Yucatán, a quienes se les invitó a participar en el estudio; se obtuvo la firma del consentimiento informado de los que aceptaron participar en el estudio (Anexo 1).

**d) Definición de las variables y escalas de medición**

**Tabla 5.** Definición de variables en el estudio.

Nombre de variable	Definición de la variable	Definición operacional	Clasificación	Escala	Unidad	Fuente
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que agrupan al ser humano de acuerdo a sus cualidades reproductivas y/o fenotípicas.	Distinción del ser humano de acuerdo a sus características fenotípicas como hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino	Entrevista
Edad	Años de vida	Años cumplidos al momento de la entrevista	Cuantitativa	Razón Discreta	Años	Entrevista
Individuo con DT2	Sujeto que posee el diagnóstico médico de DT2	Autorreferencia de diagnóstico médico previo de DT2	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Entrevista
Edad al diagnóstico	Edad que tenía la persona cuando obtuvo el diagnóstico de DT2	Años cumplidos en que se realizó el diagnóstico de DT2	Cuantitativa	Razón Discreta	Años	Entrevista
Antecedentes familiares de DT2	Información de la salud de los parientes cercanos con respecto a la DT2	Poseer un familiar de primer o segundo grado (hijos, padres, hermanos y abuelos) o ambos con diagnóstico de DT2	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No	Entrevista y construcción de genealogía de las familias
Número de integrantes por familia	Cantidad de personas que conforman una familia	Cantidad de miembros dentro de una genealogía construida	Cuantitativa	Razón Discreta	5, 6, 7... Integrantes	Entrevista y construcción de genealogía de las familias
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cociente del peso corporal de un individuo en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros	Cociente del peso corporal de un individuo en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros	Cuantitativa	Razón Continua	kg/m <sup>2</sup>	Cálculo a partir de peso y talla con la fórmula: peso/talla <sup>2</sup>
Glucosa	Presencia de glucosa en la sangre	Valores de glucosa sérica medidos en ayuno de 8-10hrs	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Hojas de Registro y bitácoras
HbA1c	Heteroproteína que	Medición de la	Cuantitativa	Continua	%	Hojas de Registro

	resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos	hemoglobina glicosilada en ayunas				y bitácoras
Colesterol total	Sustancia grasa presente en todas las células del organismo	Medición de los niveles de colesterol en plasma en ayunas	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Hojas de Registro y bitácoras
Triglicéridos	Los triglicéridos son grasas formadas por glicerol y ácidos grasos que suministran energía a la célula	Medición de los niveles de triglicérido plasmático en ayunas	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Hojas de Registro y bitácoras
Tensión arterial	Fuerza que ejerce la sangre para circular por las arterias	Medición de presión sistólica y diastólica	Cuantitativa	Continua	Mm de Hg	Hojas de Registro y bitácoras
Heredabilidad	Fracción de la variabilidad poblacional que puede ser explicada por factores genéticos, de forma conjunta y aditiva.	Proporción en que los factores genéticos contribuyen al desarrollo de la DT2	Cuantitativa	Razón Continua	≤0.25 Baja >0.25, ≤0.5 Media > 0.5 Alta	Análisis mediante software estadístico genético.
Polimorfismo rs5210 (3'UTR+62)	Polimorfismo en el gen <i>KCNJ11</i> debido a la sustitución de una guanina por una adenina en la región 3'UTR+62.	Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo 3'UTR+62 (G>A)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Alelo G Alelo A	Determinada mediante PCR en tiempo real en termociclador Illumina Eco Real
Polimorfismo rs5219 (E23K)	Cambio de ácido glutámico por una lisina en el gen <i>KCNJ11</i> debido a la sustitución de una guanina por una adenina	Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo E23K (C>T)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Alelo C Alelo T	Determinada mediante PCR en tiempo real en termociclador Illumina Eco Real
Polimorfismo rs757110 (S1369A)	Cambio de una serina por una alanina en el gen <i>ABCC8</i> en la posición 1369 debido a la sustitución de una guanina por una timina	Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo S1369A (G>T)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Alelo G Alelo T	Determinada mediante PCR en tiempo real en termociclador Illumina Eco Real
Polimorfismo rs1801282 (Pro12Ala)	Cambio de una prolina por una alanina en la posición 12 en el gen <i>PPAR-γ</i> debido a la sustitución de una citosina por una guanina.	Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo Pro12Ala (C>G)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Alelo C Alelo G	Determinada mediante PCR en tiempo real en termociclador Illumina Eco Real

Polimorfismo rs7903146 (IVS3C>T)	Cambio en la región intrónica 3 del gen <i>TCF7L2</i> debido a una sustitución de una citosina por una timina	Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo IVS3C>T	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Alelo C Alelo T	Determinada mediante PCR en tiempo real en termociclador Illumina Eco Real
Polimorfismo rs12255372 (IVS4G>T)	Cambio en la región intrónica 4 del gen <i>TCF7L2</i> debido a la sustitución de una guanina por una timina	Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo IVS4G>T	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Alelo G Alelo T	Determinada mediante PCR en tiempo real en termociclador Illumina Eco Real



## **e) Criterios**

### ***Criterios de inclusión***

- Familias con al menos 3 generaciones residentes de Sisal, Yucatán México.
- Familias con al menos un miembro con diagnóstico de DT2.

### ***Criterios de exclusión***

- Familias con menos de 4 integrantes en el estudio.

### ***Criterios de eliminación***

- Individuos de los que no se obtuvo ADN de calidad adecuada para la determinación de los polimorfismos.
- Individuos con inconsistencias Mendelianas (los alelos de la descendencia no son congruentes con los de los padres).

## **f) Fuentes y recolección de la información**

Se solicitó permiso de las autoridades del puerto de Sisal para la realización del estudio, a partir de esto se dividió el puerto en cuatro secciones, lo que permitió la organización para la visita de las casas de individuos con DT2. Inicialmente se realizó una convocatoria para invitar a los habitantes de la comisaría a participar en el estudio a través de una junta informativa en la que se explicó de forma general en qué consistía su participación. Posteriormente se realizó la invitación visitando casa por casa; en estas visitas se indicó concretamente las actividades de los participantes. A las personas interesadas se les proporcionó la carta de consentimiento informado y se les explicó. Una vez firmada, se programaron visitas posteriores en las que se realizó la recolección de datos en las hojas de registro (Anexo 2) de cada sujeto participante. A cada individuo que decidió participar en el estudio se le realizaron: las mediciones de la presión arterial, de peso y talla para el cálculo del IMC, una toma de muestra sanguínea con un ayuno de 12 horas para la determinación de metabolitos bioquímicos (glucosa sérica, colesterol total y triglicéridos); y una toma para el análisis de hemoglobina glicosada (HbA1c) y polimorfismos. En la visita, el entrevistador,

se encargó de recolectar la información acerca de los familiares, (padres, hermanos, abuelos, etc.), edades, enfermedades relacionadas con la DT2 (hipertensión arterial, obesidad/sobrepeso, presencia de DT2 y otras). Esta información se trasladó a bitácoras de laboratorio junto con los datos obtenidos de las pruebas bioquímicas de laboratorio, mediciones antropométricas y de presión arterial. Se construyó una base de datos con la información de los sujetos que consintieron participar en el estudio en la que se incluyó la siguiente información:

- Sexo
- Edad (años)
- Presencia de DT2
- Edad al diagnóstico (años)
- Antecedentes familiares de DT2
- IMC (kg/m<sup>2</sup>)
- Glucosa (mg/dL)
- HbA1c (%)
- Colesterol total sérico (mg/dL)
- Triglicéridos séricos (mg/dL)
- Presión arterial (mm de Hg)

### ***Construcción de genealogías***

Con la información referida en los registros, se realizó la construcción de cada genealogía usando el software Invitae Family History Tool, 2015<sup>102</sup>. En ésta, se incluyó la información acerca de los participantes y de sus familiares referidos, para facilitar la comprensión del diagrama se limitó a incluir la siguiente información: edad, presencia/ausencia de DT2, antecedentes personales patológicos (APP) y defunción de los familiares. Se tomó como índice al individuo más joven con DT2 que participó en el estudio.

### ***Asignación del patrón de herencia***

Para poder identificar el patrón de herencia de las familias en el estudio, se utilizó la información en la tabla 6 para identificar las características correspondientes a los patrones de herencia clásicos que se presentan cuando la enfermedad de interés es monogénica.

**Tabla 6.** Características de los patrones de herencia clásicos.

Patrones de Herencia Mendelianos				Mitocondrial
Autosómico		Ligado al cromosoma X		
Dominante	Recesivo	Dominante	Recesivo	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El fenotipo aparece en todas las generaciones y uno de los progenitores de los afectados también presenta el fenotipo.</li> <li>• Cada hijo de un progenitor afectado presenta un riesgo del 50% de heredar el alelo afectado y por lo tanto el fenotipo.</li> <li>• Ambos sexos tienen una probabilidad similar de transmitir el fenotipo a sus hijos de ambos sexos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando más de un miembro de un grupo familiar es afectado, se observa característicamente sólo en los hermanos del afectado (transmisión horizontal).</li> <li>• Ambos sexos tienen una probabilidad similar de presentar afectación.</li> <li>• Los padres del afectado son portadores asintomáticos de alelos mutados.</li> <li>• El riesgo de recurrencia en cada hermano del afectado es del 25%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los hombres afectados con parejas normales no tienen hijos afectados.</li> <li>• Los hijos de ambos sexos de las portadoras presentan un riesgo del 50% de heredar el fenotipo.</li> <li>• La frecuencia de mujeres afectadas es aproximadamente del doble de la correspondiente a los hombres afectados, pero las mujeres afectadas muestran característicamente una expresión más leve del fenotipo aunque variable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La incidencia del fenotipo es mucho mayor en los hombres que en las mujeres</li> <li>• Las mujeres heterocigotas no suelen presentar el fenotipo</li> <li>• Un hombre afectado transmite el gen con la variante a todas sus hijas.</li> <li>• Los hijos de mujeres afectadas tienen una probabilidad del 50% de heredar el gen afectado.</li> <li>• El alelo afectado no se transmite de padre a hijo.</li> <li>• El alelo mutado se puede transmitir a través de una serie de mujeres portadoras; en estos casos los hombres afectados en una familia se encuentran relacionados a través de las mujeres.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La madre se encuentra afectada y transmite la mutación a toda su descendencia.</li> <li>• Los hombres portadores no transmiten la mutación a su descendencia.</li> <li>• El fenotipo puede ser variable debido a la heteroplasmia en los tejidos.</li> </ul>

Fuente: Nussbaum R, McInnes R, Willard H. *Genética en Medicina Thompson & Thompson. 7a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.*

En los genogramas (representación visual de las genealogías) los patrones clásicos se pueden identificar visualmente siguiendo la afectación de los individuos a través de las generaciones. En las enfermedades multifactoriales, no se evidencia una pauta de herencia mendeliana simple (descrita en la tabla 6), pero existen algunas características que permiten orientar, cuando se trata de este tipo de enfermedades, en las que se sabe que múltiples genes (poligénicas) contribuyen al desarrollo así como los factores ambientales. Debido a la contribución genética a la enfermedad, suelen encontrarse varios familiares afectados; y es más frecuente en parientes cercanos que en los lejanos. En síntesis, el desarrollo de la enfermedad se debe al efecto sumatorio de los múltiples factores genéticos y ambientales.<sup>25</sup>

En el caso de la diabetes, existen múltiples formas de presentación de la enfermedad dependiendo de diferentes factores. Además de la DT2 (multifactorial), ésta puede ser monogénica y a su vez no sindrómica y sindrómica. Esta última se refiere a procesos que se encuentran asociados a diabetes. Existen más de 80 síndromes genéticos diferentes asociados con la intolerancia a la glucosa y en algunos casos con diabetes clínica. Estos mecanismos van desde la deficiencia absoluta de insulina debido a la degeneración del páncreas (en trastornos como la pancreatitis hereditaria recidivante, fibrosis quística y síndromes de deficiencia poliendócrina), la deficiencia relativa de insulina (alteración en el metabolismo de los carbohidratos y en la fibrosis quística) y la inhibición de la secreción de insulina (en el feocromocitoma hereditario, síndromes asociados con catecolaminas elevadas) entre otros. Es importante mencionar que al tratarse de síndromes, existen múltiples manifestaciones clínicas que permiten distinguir el tipo de afección. La mayoría de estas presentaciones se manifiestan en edades neonatales, lo cual nos permite descartar un síndrome, entre otras.<sup>103</sup>

En ocasiones, el diagnóstico diferencial se encuentra limitado por la falta de acceso a pruebas que permiten identificar la causa de la enfermedad, entre otros aspectos. En estas situaciones, los médicos clínicos poseen un papel importante para así delimitar las pruebas confirmatorias. Se han reportado distintas estrategias para realizar dicho diagnóstico, a continuación se presentan algunas de las herramientas utilizadas en este estudio, para identificar el tipo de diabetes presente en las familias. En la tabla 7 se presentan las características clínicas y bioquímicas de DT2 de inicio temprano, la DT1 y las presentaciones monogénicas más comunes.

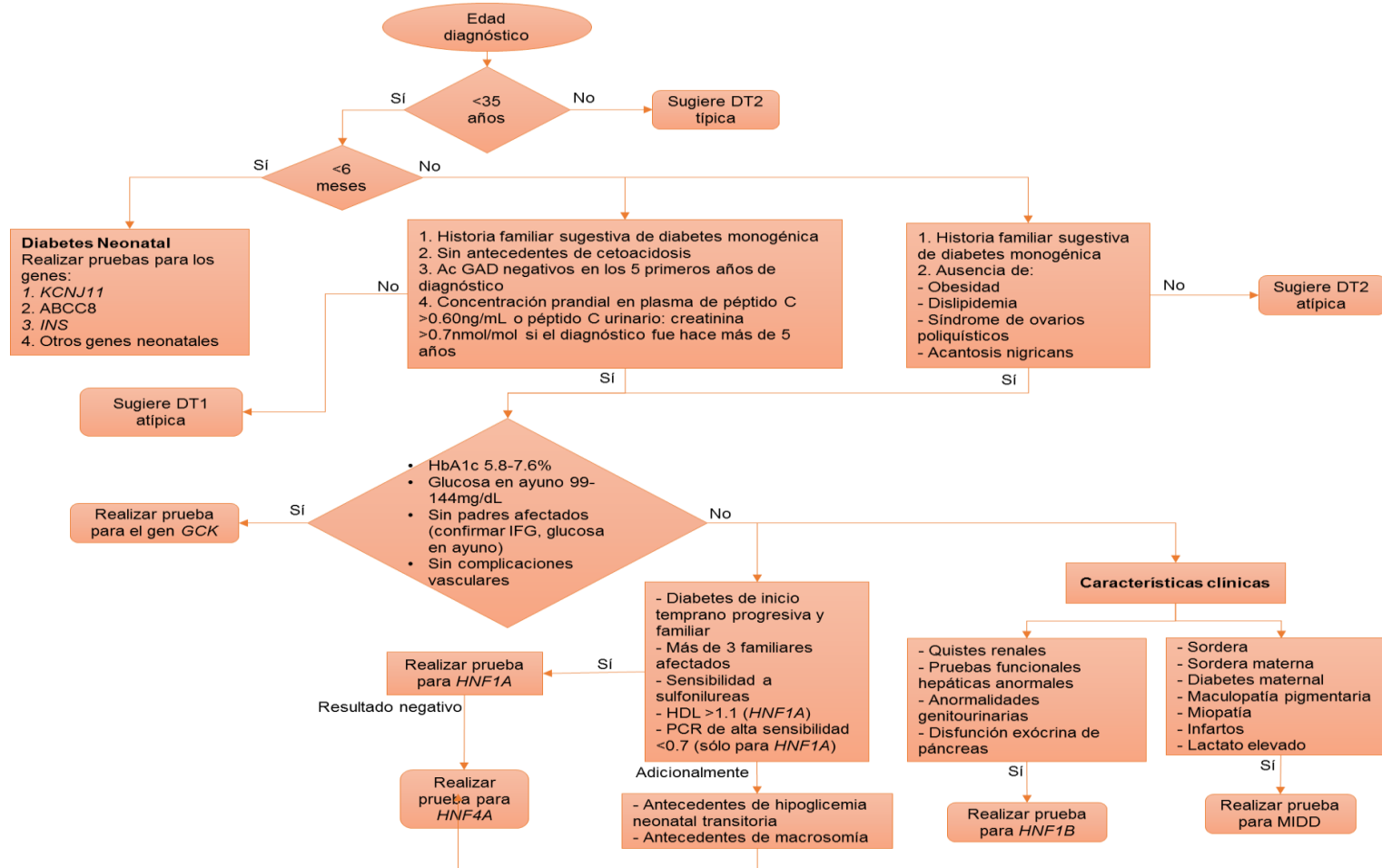
Así mismo, en la figura 2 se muestra un algoritmo que a partir de la edad al diagnóstico, las manifestaciones clínicas y análisis bioquímicos de rutina, orienta para decidir las pruebas confirmatorias moleculares a realizar para identificar la etiología en la sospecha de una diabetes monogénica.

**Tabla 7.** Características diferenciales de los tipos de diabetes.

Característica	DT1	DT2 inicio temprano	Diabetes monogénicas					
			GCK	HNF1A	HNF4A	HNF1B	Neonatal	Mitocondrial
Ceto-acidosis	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí/No
Padres afectados	2-4%	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Variable	Madre
Edad de inicio	6 meses a edad adulta	Adolescencia a adulto joven	Nacimiento	Adolescente a adulto joven	Adolescente a adulto joven	Adolescente a adulto joven	Menor a 6 meses	Adulto joven
Obesidad	Frecuencia poblacional	Frecuencia aumentada	Frecuencia poblacional	Frecuencia poblacional	Frecuencia poblacional	Frecuencia poblacional	Frecuencia poblacional	Rara
Glicemia	Hiperglicemia aguda general	Hiperglicemia progresiva	Estable y ligeramente aumentada en ayuno	Hiperglicemia posprandial inicialmente y progresa a hiperglicemia general	Hiperglicemia posprandial inicialmente y progresa a hiperglicemia general	Hiperglicemia posprandial inicialmente y progresa a hiperglicemia general	Hiperglicemia general aguda	Patrón disglucémico variable, agudo o lentamente progresivo
Anticuerpos contra células $\beta$	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Péptido C	Muy bajo/ausente (>5 años)	Aumentado /Normal	Normal	Bajo pero detectable	Bajo pero detectable	Bajo pero detectable	Ausente/detectable después de terapia con sulfonilureas	Bajo pero detectable
Proteína C Reactiva	Normal	Alta/Normal alta	Normal	Muy baja	Normal	Normal	Normal	Normal
Clínica adicional	Afectación autoinmune (tiroides, celíaca)	Dislipidemia, Síndrome de ovarios poliquísticos HA, Acantosis nigricans	Ausencia de complicaciones micro y macrovasculares	Umbral renal bajo para la glucosa en etapas tempranas	Macrosomía e hipoglicemia neonatal transitoria	Implicaciones renales incrementadas (ej. quistes)	Transitoria en el 50% de los casos aunque puede haber recaída	Sordera, estatura baja y distrofia macular

Fuente: Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: A diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel)*. 2013;4(4):522–535.

**Figura 2.** Algoritmo para identificar el tipo de diabetes de acuerdo a la edad de inicio, manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad.



Fuente: Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: A diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel)*. 2013;4(4):522–535.

### Asignación de riesgo de padecer DT2 de acuerdo a los antecedentes familiares

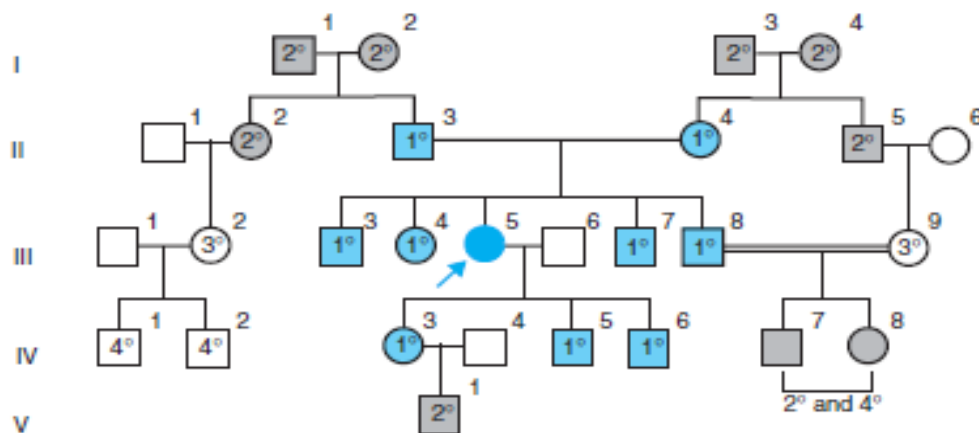
Se ha mencionado la importancia de los antecedentes familiares en la diabetes. Cuando uno o varios miembros de la familia presentan DT2 aumenta el riesgo en los demás familiares. No obstante, es importante tomar en cuenta que el grado de parentesco puede influir en dicho riesgo. Este grado, se refiere a la proporción de genes compartidos entre los familiares. En la tabla 8 se muestra la clasificación del grado de parentesco y la proporción de alelos en común, así como ejemplos de las relaciones familiares.

**Tabla 8.** Grado de parentesco de acuerdo a los genes en común.<sup>25</sup>

Grado de parentesco	Relación con el probando	Proporción de alelos en común
Primer grado	Padres, hermanos e hijos	0.5
Segundo grado	Abuelos, nietos, sobrinos y medios hermanos	0.25
Tercer grado	Primos hermanos	0.125
Cuarto grado	Primos hermanos de 1° generación	0.0625

Fuente: Nussbaum R, McInnes R, Willard H. *Genética en Medicina* Thompson & Thompson. 7a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007

En la figura 3 se ejemplifica en el genograma los grados de parentesco entre familiares.



**Figura 3.** Grados de parentesco. El caso índice se identifica por la flecha azul. Los individuos II-3 y II-4 son sus padres; III-3, III-4, III-7 y III-8 son sus hermanos; y IV-3, IV-5 y IV-6 sus hijos. Todos ellos parientes en primer grado. Los individuos I-1, I-2, I-3 y I-4, son los abuelos; II-2 y II-5 son tíos paterno y materno respectivamente y V-1 es el nieto. Todos ellos familiares en segundo grado. Fuente: Nussbaum R, McInnes R, Willard H. *Genética en Medicina* Thompson & Thompson. 7a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.



En 1997, Scheuner *et al.* realizaron un estudio en el que, a partir de entrevistas de antecedentes familiares clasificaron el riesgo de padecer enfermedades crónicas de acuerdo al grado de parentesco y cantidad de afectados en la familia. En la actualidad, se continúa utilizando esta clasificación (tabla 9) para identificar los riesgos.<sup>104</sup>

**Tabla 9.** Criterios para clasificar el riesgo a DT2 a partir de los antecedentes familiares.

Criterio	Riesgo Alto			Riesgo Moderado			Riesgo Promedio		
	No. aff	Relación	Inicio	No. aff	Relación	Inicio	No. aff	Relación	Inicio
1	1	1° grado	Temprano	1	1° grado	Tardío/ desconocido	0	-	-
2	2	1° grado	-	2	2° grado (misma línea)	Tardío/ desconocido	1	2° grado (1° o ambas líneas)	-
3	1 1	1° grado 2° grado (misma línea)	Tardío/ desconocido Temprano				Historia familiar desconocida		
4	2	2° grado (misma línea)	Temprano (al menos 1)				Individuo adoptado con historia familiar desconocida		
5	3	Misma línea materna o paterna							
6	Historia familiar de riesgo moderado en ambas líneas								

No. Aff: Número de afectados

Fuente: Scheuner MT, Wang S, Raffel LJ, Larabell SK, Rotter JI. *Family History: A Comprehensive Genetic Risk Assessment Method for the Chronic Conditions of Adulthood.* Am J Med Genet. 1997;324(February):315–324.

## g) Métodos

### **Procesamiento de las muestras**

Se tomaron las muestras sanguíneas almacenadas a 4°C y se utilizó el kit Macherey-Nagel (Anexo 3) para realizar la extracción de ADN.<sup>105</sup>

### **Cuantificación**

Se realizó la cuantificación del ADN utilizando el equipo Nanodrop 2000 de la marca Thermo-Scientific©.<sup>106</sup> Las concentraciones se estandarizaron a 10ng/μL para todas las muestras. En los casos en que la cuantificación fue de valores menores a 10ng/μL se realizó otra extracción de ADN.

### **Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR)**

Posteriormente se realizó la determinación de 6 polimorfismos para las muestras recolectadas que corresponden a los mostrados en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Polimorfismos determinados en PCR tiempo real.

Gen	dbSNP	Polimorfismo	ID comercial	Secuencia VIC/FAM	Cambio de base
KCNJ11	rs5210	3'UTR+62	C__2991147_10	CGGGGGAGAGGGGTGAGC CAGTCCT[A/G]AATTGGGT GGGAGGAGCAGGGACA	A>G
	rs5219	E23K	C__11654065_10	CGCTGGCGGGCACGGTAC CTGGGCT[C/T]GGCAGGGT CCTCTGCCAGGCGTGTC	C>T
ABCC8	rs757110	S1369A	C__600632_20	CGTGCTCTGACCTTCTGTC CAGGGG[A/C]GATGAGGGC ATTGACGTGCTTCAGC	G>T
PPAR-γ	rs1801282	Pro12Ala	C__1129864_10	AACTCTGGGAGATTCTCCTA TTGAC[C/G]CAGAAAGCGAT TCCTTCACTGATAC	C>G
TCF7L2	rs7903146	IVS3C>T	C__29347861_10	TAGAGAGCTAAGCACTTTTT AGATA[C/T]TATATAATTTAA TTGCCGTATGAGG	C>T
	rs12255372	IVS4G>T	C__291484_20	TGCCAGGAATATCCAGGC AAGAAT[G/T]ACCATATTCTG ATAATTACTCAGGC	G>T

Para la determinación de los polimorfismos se utilizaron las sondas elaboradas por la casa comercial Applied Biosystem™,<sup>107</sup> el equipo Eco™ Real Time PCR System de la marca Illumina en las siguientes condiciones de reacción.

**Tabla 11.** Concentración de los reactivos en la reacción para cada muestra.

<b>Reactivo</b>	<b>Concentración</b>
Master Mix	2x
Sonda	20x
Agua libre de DNAsas	cbp 10 $\mu$ L
ADN	10ng

**Tabla 12.** Condiciones de amplificación de la reacción.

<b>Ciclo</b>	<b>Condiciones</b>
1° Activación de la polimerasa	5 minutos/ 95°C
2° Desnaturalización	15 segundos/ 95°C
Alineación/Extensión 40 ciclos	30 segundos/ 60°C

Los resultados para cada muestra se interpretaron con base al fluorocromo amplificado, que se observó en el gráfico de análisis de datos obtenidos con el software Eco™ Real Time PCR System.

### ***Procesamiento de datos***

Para el análisis de varianza de las características generales de la población, se utilizó una tabla ANOVA que utiliza la distribución F para identificar la presencia de diferencia significativa entre y dentro de grupos.

Se recopiló información sobre los antecedentes personales patológicos de los participantes a través de una entrevista (Anexo 2). La información recabada en las encuestas y los resultados obtenidos de la tipificación y variables clínico-epidemiológicas fueron almacenados en la base de datos elaborada en el Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS versión 22.0, por sus siglas en Inglés) y presentada de forma gráfica en las genealogías realizadas mediante el programa Invitae Family History Tool, 2015.

Se calcularon las medias y desviaciones estándar de las variables continuas. Se analizó si existen diferencias significativas entre los promedios del grupo de los pacientes con DT2 y familiares sin DT2, mediante la prueba ANOVA, con un

$\alpha$  de 0.05. Las diferencias entre proporciones se analizaron mediante el estadístico  $\chi^2$  en el programa SPSS.

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos en estudio, se estimaron por el método de conteo simple, a partir de los resultados de la PCR en tiempo real.

Para el análisis basado en familias, se utilizó el estadístico  $\chi^2$  para determinar la homogeneidad de las frecuencias genotípicas entre generaciones en el programa SPSS. Se evaluó la desviación al equilibrio de Hardy-Weinberg de las proporciones genotípicas, por generación y en el total. Se consideró en equilibrio a la población con valores de  $\chi^2$  en la tabla, inferiores a 3.84 con 2 grados de libertad y 95% de confianza, utilizando el programa Maxlik para Windows XP. Los tríos se analizaron con el software P-LINK utilizando la Prueba de Desequilibrio de Transmisión (TDT, por sus siglas en inglés) y el análisis de familias extensas y la asociación de haplotipos con el software FBAT (Family Based Association Test, por sus siglas en inglés). Se determinó la heredabilidad de las variables clínico-epidemiológicas mediante un análisis intergeneracional a través de una regresión a la media de la descendencia con respecto de los progenitores.

#### ***h)* Consideraciones éticas**

El proyecto se realizó de acuerdo a los principios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964, con las modificaciones realizadas en séptima revisión de la Declaración de Helsinki en Fortaleza, Brasil 2013.

Se informó a los participantes la importancia de la realización del estudio, los riesgos y beneficios. La decisión de participar se acordó mediante la firma voluntaria del consentimiento informado. La participación en la investigación, constó de una breve entrevista para obtener los datos de identificación y una toma de muestra sanguínea. Se siguieron los lineamientos éticos de participación de los voluntarios para garantizar la confidencialidad y anonimato expresados en la carta de consentimiento informado (Anexo 1).

## V. RESULTADOS

### *Características generales de la población*

De los 106 individuos con DT2 que aceptaron participar, se excluyeron 5 por no reunir los criterios de selección. Se incluyeron en el estudio 101 individuos con DT2 y 145 familiares (246 en total). Se obtuvieron los antecedentes familiares de tres a cinco generaciones, con los que se integraron 24 genealogías a partir de 128 familias nucleares con un total de 769 individuos referidos; 579 vivos, 190 muertos y 19 abortos (en total 788). Del total de individuos referidos 251 (32%) presentaron diabetes (Tabla 13).

**Tabla 13.** Número de individuos referidos de las familias extensas con DT2 de la población de Sisal, Yucatán.

Fam	Generación	Total de individuos	Individuos con DT2	Individuos en el estudio	Individuos c/DT2 en el estudio	Familias nucleares
1	4	37	3	10	2	4
2	3	21	7	9	3	3
3	3	29	6	8	4	3
4	3	19	5	4	2	3
5	4	23	3	5	2	3
6	3	18	9	4	1	3
7	4	24	6	5	3	3
8	3	39	22	9	7	5
9	4	17	3	7	2	4
10	4	28	10	6	2	4
11	4	34	6	14	3	5
12	4	47	11	16	5	8
13	5	78	25	28	12	17
14	4	44	16	17	9	8
15	4	42	18	13	6	6
16	4	20	8	6	2	3
17	4	26	9	6	4	4
18	4	39	22	13	8	8
19	4	35	9	12	5	6
20	3	34	15	12	6	7
21	4	41	10	13	3	7
22	5	45	22	18	6	9
23	3	25	3	7	3	2
24	4	23	3	4	1	3
Total	5	788	251	246	101	128

En la tabla 14 se presentan las características generales de los 769 individuos referidos que conforman las 24 familias por generación; al compararlas, no se encontró diferencia significativa en la proporción de hombres y mujeres ( $p=0.4$ ), se observa una tendencia a una mayor frecuencia de mujeres afectadas con respecto a los hombres a través de las generaciones, sin diferencia estadística significativa ( $p=0.19$ ). El 48.6% de los pacientes presentaron inicio de la enfermedad a edad menor de 45 años, en las generaciones más jóvenes se observa un incremento en la frecuencia de estos pacientes. Con respecto a los antecedentes personales patológicos (APP), se encontró que las primeras generaciones (I y II) presentan mayor frecuencia de afectados con respecto a las últimas (IV y V). Se observó que el sobrepeso/obesidad y la hipertensión arterial fueron las enfermedades más frecuentemente reportadas las cuales son ligadas estrechamente con la DT2. Las complicaciones propias de la diabetes referidas fueron las amputaciones y retinopatías, presentaron una frecuencia similar, no hubo casos en las generaciones IV y V. Los APP y edades al diagnóstico que se lograron registrar de los 769 se presentan de forma gráfica en las genealogías (Anexo 5).

**Tabla 14.** Características generales de los 769 individuos referidos de 24 familias extensas con DT2 por generación.

Características	Generación					Total
	I	II	III	IV	V	
Hombre/Mujer <sup>a</sup>	83/79	146/132	110/107	43/54	4/9	386/381
Hombre/Mujer con DT2 <sup>b</sup>	17/35	57/86	25/22	3/6	0/0	102/149
Edad (años) (Media+DE) <sup>c</sup>	78.6+16	62+11	37+14	20.7+11	14+11	45.8+23.9
<b>Diagnóstico (n)</b>						
• <25 años	0	1	2	3	0	6
• 25-39 años	0	16	17	2	0	35
• 40-44 años	0	17	8	3	0	28
• ≥ 45 años	10	52	11	0	0	73
<b>Antecedentes personales patológicos (n)</b>						
• Sobrepeso/obesidad	9	96	101	36	2	244
• HTA	6	54	46	8	1	115
• IAM	28	23	2	0	0	53
• IRC	2	8	2	0	0	12
• Cirrosis hepática	6	2	0	0	0	8
• Cáncer	16	12	0	0	0	28
• ECV	4	4	2	0	0	10
• Litiasis renal	0	5	4	1	0	10
<b>Complicaciones de DT2 (n)</b>						
• Amputación	8	1	1	0	0	10
• Retinopatía	1	4	3	0	0	8

HTA: hipertensión arterial; IAM: Infarto Agudo al Miocardio; IRC: Insuficiencia Renal Crónica; ECV: Enfermedad Cerebro Vascular. Comparación de frecuencias de sexo mediante  $\chi^2$ :  $p^a=NS$ ;  $p^b=NS$ ; comparación de medias por ANOVA  $p^c<0.01$ .

Con respecto a las características descriptivas de los 246 participantes, 97 fueron hombres (40%) y 149 mujeres (60%), las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas se presentan en la tabla 15. El 30% de los pacientes presentaron un control metabólico adecuado (porcentaje de hemoglobina glicosilada). El 97% y 95% de casos y familiares tuvieron alguna comorbilidad, 84% y 34% presentaron hipertensión arterial, 7% y 5% hipercolesterolemia, 60% y 51% hipertrigliceridemia y 93% y 86% sobrepeso u obesidad respectivamente.



**Tabla 15.** Características generales de los pacientes con DT2 y los familiares que participaron en el estudio (n=246).

<b>Variables</b>	<b>Total Media±DE</b>	<b>Pacientes con DT2 Media±DE</b>	<b>Familiares sin DT2 Media±DE</b>	<b>p</b>
Edad (años)	44.8±18.9	55.8±14.8	37.1±17.7	<0.001*
Edad al diagnóstico (años)	-	44.6±11.7	-	-
Años con DT2 (años)	-	11.4±9	-	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32.5±6.9	33.6±7.4	31.35±6.15	0.004*
Glucosa (mg/dL)	128.5±63.7	173.5±73.4	93.3±14.8	<0.001*
Hemoglobina glicosilada (%)	6.9±1.2	8.5±2.05	5.6±0.35	<0.001*
Triglicéridos (mg/dL)	192.2±129	210.1±156.9	176±95.1	0.028*
Colesterol total (mg/dL)	178.4±39.9	180.09±44.1	176.8±35.8	0.226
TAS (mm de Hg)	134.5±20.9	143.472±20.5	126.3±17.8	<0.001*
TAD (mm de Hg)	81.6±11.2	83.5±12.03	79.9±10.1	0.059

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; Prueba estadística F; \* Valor de  $p < 0.05$ .

La frecuencia de pacientes por grupos etarios de acuerdo a la edad de diagnóstico y edad actual se presenta en la tabla 16. Se observa que de los 246 individuos en el estudio, el 52% posee edad mayor a los 45 años. Con respecto a la edad diagnóstico, la mayoría presenta edad mayor de 45 años (presentación tardía), sin embargo se observa una elevada proporción (35%) de individuos con diagnóstico a edad menor a 40 años (presentación temprana). Con respecto a los individuos sin DT2, 32% se encuentra en edad de riesgo de presentar la enfermedad en inicio tardío, 43.4% de presentarla de forma temprana y 24.6% presenta edades muy tempranas, en las que la presentación de DT2 es atípica (menor de 25 años). De los 101 individuos con DT2, se desconoce la edad de diagnóstico de uno, debido a que no recuerda. Se identificó que el 51% de los pacientes presentaron una edad temprana al diagnóstico de la enfermedad, actualmente el 80.2% de los afectados tiene más de 45 años y presenta un porcentaje elevado de complicaciones. Con respecto a los familiares, el 68% son menores de 45 años y se identifica la presencia de alguna comorbilidad asociada con la enfermedad.

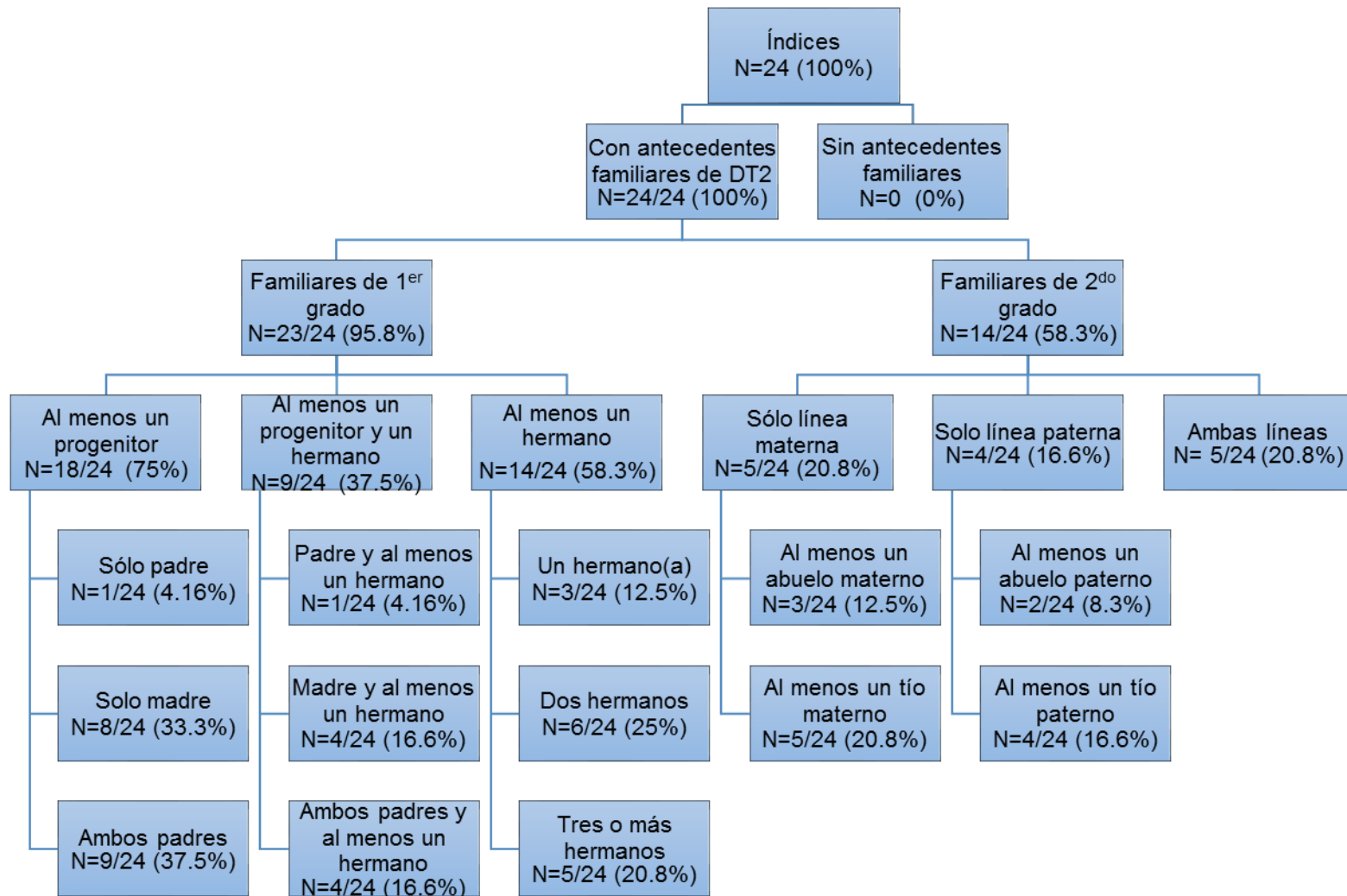
**Tabla 16.** Frecuencia de pacientes con DT2 y familiares por grupo etario de la población de Sisal, Yucatán (n=246).

Grupo Etario (años)	Total N (%)	Pacientes con DT2 Edad al diagnóstico N (%)	Pacientes con DT2 Edad actual N (%)	Familiares sin DT2 Edad actual N (%)
<25	38 (15.7)	5 (5)	3 (3)	35 (24.6)
25-40	62 (25)	30 (30)	10 (9.9)	52 (35.8)
41-44	18 (7.3)	16 (16)	7 (6.9)	11 (7.6)
≥45	128 (52)	49 (49)	81 (80.2)	47 (32)
Total	246 (100)	100 (100)	101 (100%)	145 (100%)

### ***Genealogías y antecedentes familiares de DT2***

Se construyeron 24 genealogías, con un total de 769 individuos referidos, utilizando la simbología recomendada por Bennet *et al.*<sup>108</sup> (Anexo 4) Se analizó parentesco y número de afectados con DT2 para identificar la agregación familiar, se consideró como el índice de la familia, al sujeto más joven con DT2 que participa en el estudio.

Los 246 individuos participantes en el estudio integraron 60 familias nucleares (progenitores y descendientes) que a su vez formaron 24 genealogías. Los antecedentes familiares se analizaron con respecto a los índices. De acuerdo al grado de parentesco, y la línea ascendente de la cual provenían (materna y/o paterna). El 100% de familias presentó historia familiar de DT2. Entre estos, 23 (95.8%) refirieron al menos un familiar de 1<sup>er</sup> grado afectado, 18 (75%) tuvieron al menos un progenitor afectado, (predominantemente la madre con el 33.3%). Nueve (37.5%) casos índices tuvieron al menos uno de los progenitores, y un hermano afectados, 16.6% la madre y al menos un hermano. No obstante predominaron pacientes con ambos padres y al menos un hermano afectado. Los resultados de los antecedentes familiares de DT2 de primero y segundo grado se presentan en el flujograma de la figura 4.



**Figura 4.** Antecedentes familiares de los 24 índices de las familias en el estudio.

A partir de esta información, se realizó un análisis de  $\chi^2$  para identificar diferencias en la transmisión de DT2 de acuerdo al progenitor o familiar de 2<sup>do</sup> grado afectado. Se encontró un efecto materno significativo ( $p=0.017$ ), no así con respecto a los familiares en segundo grado, maternos y paternos ( $p=0.26$ ).

### ***Patrón de Herencia***

Se analizó el patrón de herencia de las 24 familias, de las cuales 23 presentaron características congruentes con herencia multifactorial, en tanto que una de ellas sugiere por la línea paterna un patrón multifactorial y por la materna diabetes monogénica, la información referida no fue suficiente para descartar alguno de los dos tipos de herencia.

A continuación se describen 4 de las genealogías estudiadas. Se identificó el riesgo de padecer diabetes debido al grado de parentesco de los antecedentes familiares, de acuerdo a la clasificación descrita por Scheuner *et al.*<sup>104</sup> Se asignó una textura rayada de un color particular dentro de cada símbolo que identifica a un integrante de la familia. La textura verde se refiere a individuos con riesgo promedio, la amarilla indica riesgo moderado y la roja alto riesgo. Las 20 genealogías restantes estudiadas, se describen brevemente en el Anexo 5.

## Genealogía 8

Patrón de herencia: multifactorial

El índice presenta edad de inicio temprano de DT2 (33 años) con ambos padres afectados y una amplia historia familiar de diabetes por ambas líneas materna y paterna. Se desconocen los datos específicos de edad diagnóstica y factores de riesgo ambientales para la primera generación, sin embargo, el índice refirió una alta prevalencia de infartos del lado paterno. En la generación II, 11 de los 12 individuos presentan DT2, el único que no padece la enfermedad es el individuo II-4, el cual no se encuentra emparentado con el índice pues es el esposo de una tía del índice. La alta agregación de DT2 en la generación I aumenta el riesgo de las siguientes generaciones, por lo que en la II, la edad de diagnóstico va de los 37 a los 48 años, observándose inicios tempranos de DT2, a esto se le añade el efecto aditivo de los factores ambientales como sobrepeso y cardiovasculares como la hipertensión e Infarto Agudo al Miocardio (IAM). A su vez, se observa que en la generación III, la edad de diagnóstico es aún más temprana que en la II (22 y 33 años), y que aquellos individuos afectados, adicionalmente presentan obesidad e/o hipertensión.

**Tabla 17.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 8.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-γ</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-4	AA	CC	GG	CC	CC	GT
II-5	AG	CC	GT	CC	CT	GG
II-9	GG	CT	GT	CG	CT	GT
II-10	AG	CT	GT	CC	CT	GT
II-11	AG	CT	GG	CG	CT	GT
II-12	GG	TT	GG	CC	CT	GT
III-4	AA	CC	GG	CC	CC	GT
III-6	AG	CC	TT	CG	CT	GT
III-7	GG	TT	GG	CC	CT	GT

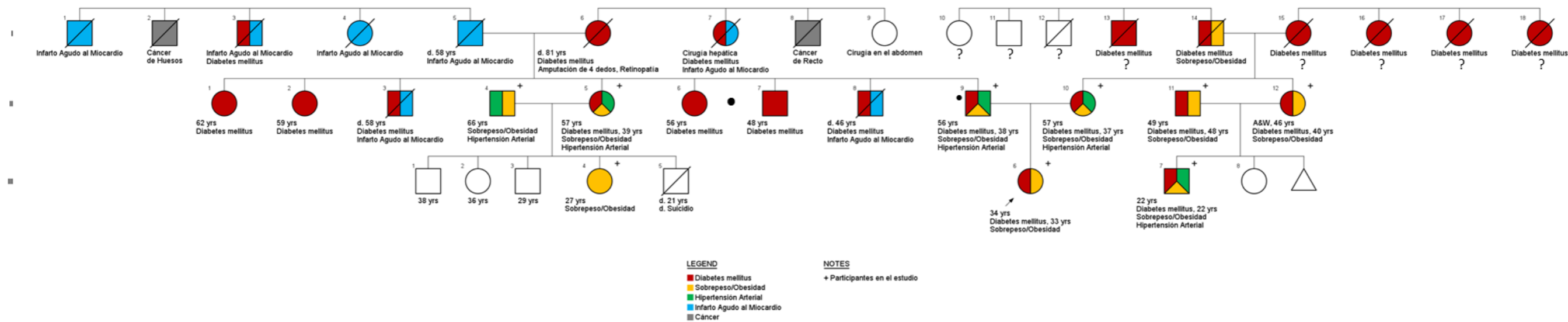


Figura 5. Genealogía 8

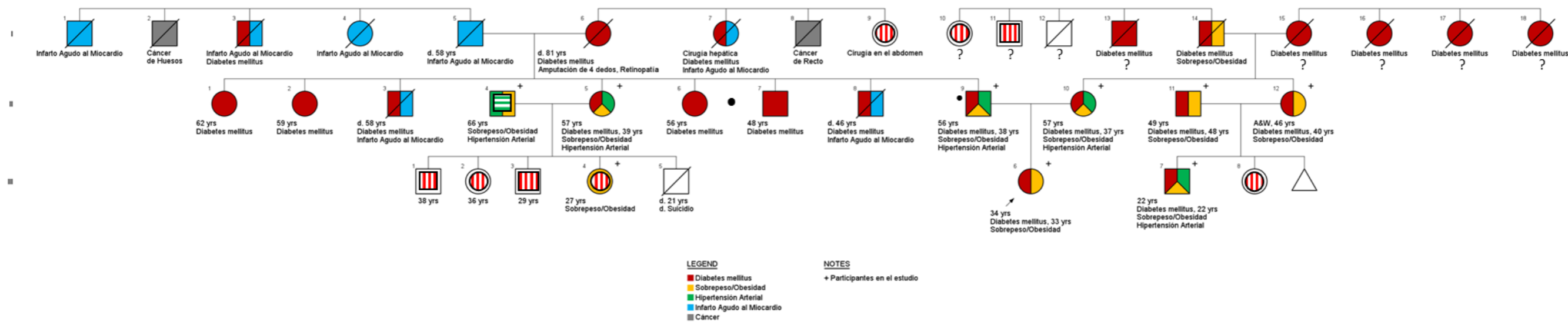


Figura 6. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 8.

## Genealogía 17

Patrón de herencia: Indeterminado

El índice presenta un diagnóstico temprano (26 años), en el límite de edad típico para diabetes monogénica, se observa que ambos padres padecen diabetes, se refirió de manera más amplia la historia familiar de la línea paterna del índice. En la generación I, ambos abuelos del índice presentan diabetes, se desconoce información más detallada acerca de diagnóstico y otros factores. En la generación II, el padre y una tía del índice presentan DT2 con diagnóstico tardío o típico de DT2 (edad mayor a 45 años) y se puede observar presencia de obesidad e hipertensión en el individuo II-5; en el caso de padre del índice no se refieren otros factores, pero la edad de diagnóstico de 54 años sugiere que se trata de DT2, de igual forma, se observa agregación familiar en la presentación de la enfermedad en los familiares descritos anteriormente. En el caso de la madre del índice, presenta un diagnóstico a los 40 años, que podría identificarse como DT2 de inicio temprano, sin embargo la ausencia de factores ambientales podría indicar una diabetes monogénica de inicio tardío. Carroll et al.<sup>109</sup> reportan inicios desde la infancia, adolescencia y adultez, de acuerdo al tipo de gen implicado en la diabetes monogénica (*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, entre otros). En la generación III, el índice y su hermano presentan diabetes de inicio a los 30 y 26 años. Con la información antes presentada no se logró identificar un patrón de herencia específico.

**Tabla 18.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 17.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-γ</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-5	AA	CC	TT	CC	CC	GT
III-2	AG	CC	TT	CG	CT	GT
III-3	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-5	AG	CT	GG	CG	CT	GT
III-9	AA	CC	TT	CC	CC	GG
IV-1	GG	CC	TT	CC	CT	GT

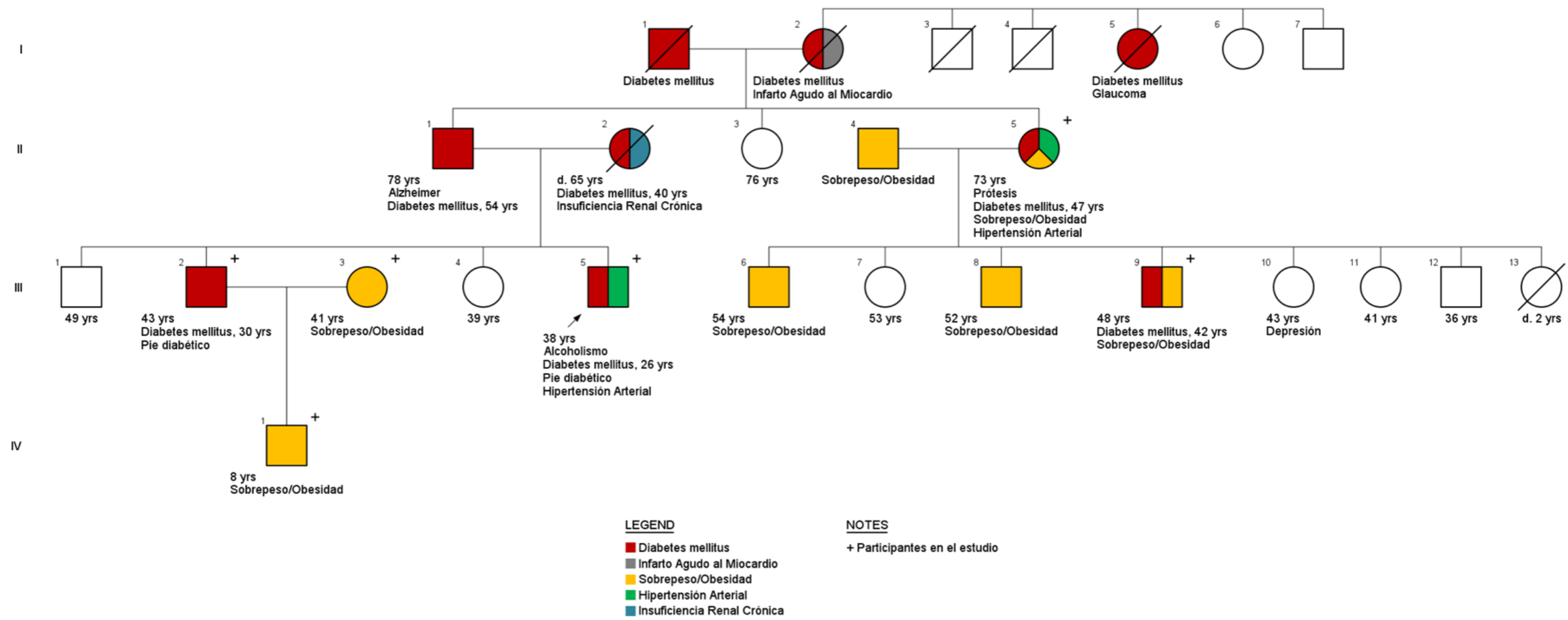


Figura 7. Genealogía 17



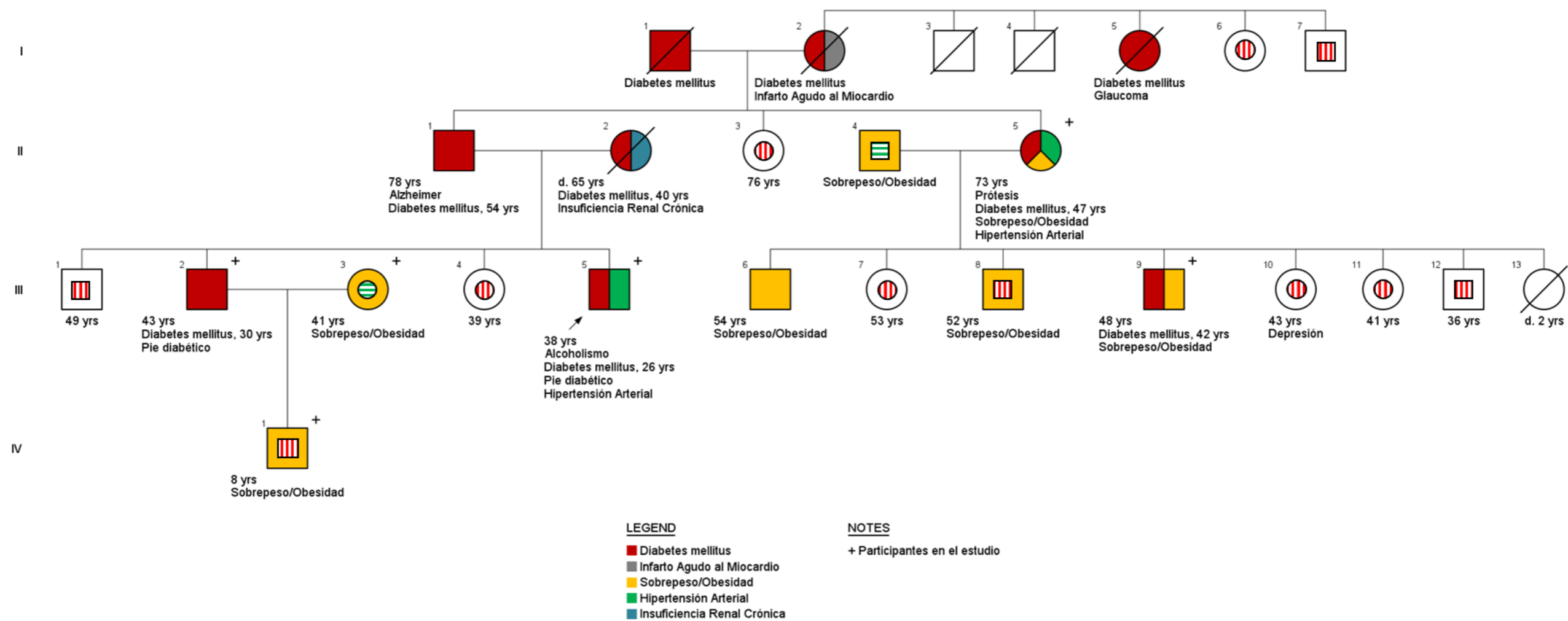


Figura 8. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 17.

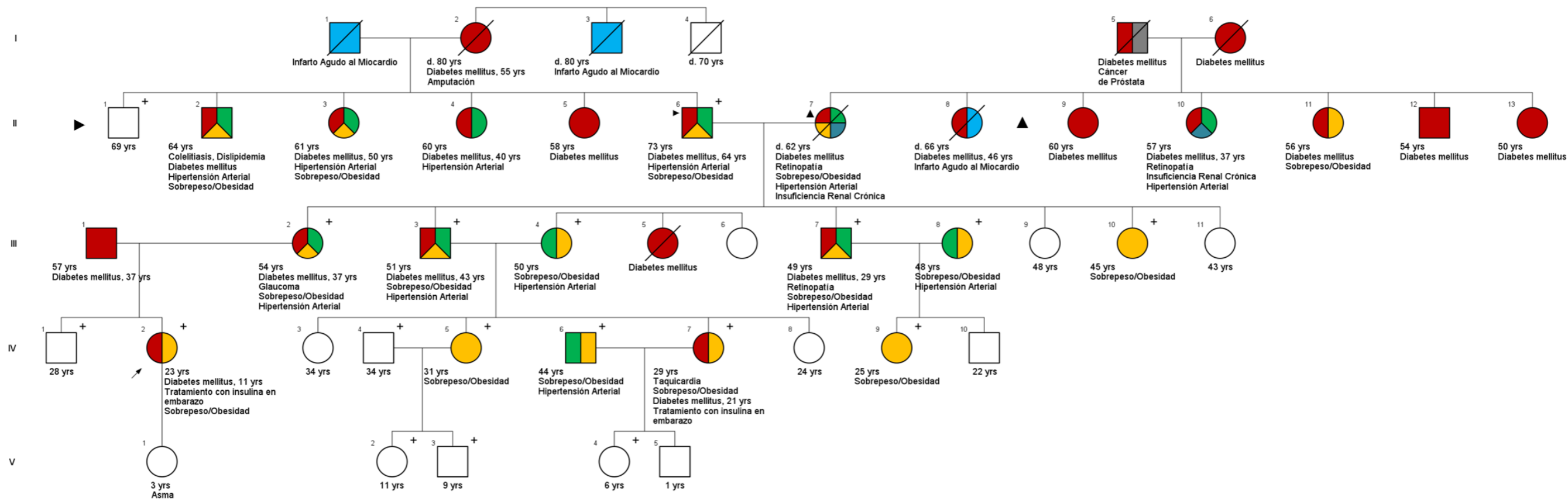
## Genealogía 22

Patrón de herencia: multifactorial

El índice presenta edad de diagnóstico a los 11 años si bien indica sospecha de diabetes monogénica, se observa que en la generación I, se presentan antecedentes de IAM, en individuo I-2 presenta edad diagnóstica típica de DT2 a 55 años. En la generación II, el 92% de los individuos presenta diagnóstico de diabetes desde los 37 hasta los 64 años, de forma que se puede identificar diagnóstico temprano y tardío de DT2, adicionalmente, se refiere una alta prevalencia de factores de riesgo como IAM, hipertensión y sobrepeso. En la generación III, se observan inicios de DT2 más tempranos (29 a 43 años), esto debido a la carga genética de las generaciones mayores, en conjunto con la presencia de hipertensión arterial y sobrepeso. Se ha reportado que los antecedentes familiares de enfermedad provocan en las nuevas generaciones inicios más tempranos de la misma. Lo que contribuye al desarrollo de DT2 con el efecto sumatorio de otros factores como los ambientales. De esta forma, en la generación IV, se presentan inicios en edades más jóvenes (11 y 21 años) siempre en conjunto con al menos un factor adicional como el sobrepeso. Existen distintas manifestaciones clínicas y pruebas para identificar parámetros bioquímicos que orientan al diagnóstico diferencial de la diabetes. En este caso, no hubo disponibilidad de realizar pruebas, sin embargo las manifestaciones clínicas proveen de información importante, de acuerdo a la tabla y el algoritmo reportados por Carroll et al.<sup>109</sup> De acuerdo al tratamiento que llevan estos individuos, una combinación de metformina y glibenclamida; terapia insulínica sólo en embarazo, sugiere que se trata de DT2 ya que es el régimen de control típico. En el caso de diabetes monogénicas, de acuerdo al gen que provoca la afección y al tiempo de evolución de la enfermedad, corresponderá el fármaco o combinación de estos, de forma general, en diabetes debida a mutaciones en el gen *HNF1A*, por ejemplo, pueden utilizarse sulfonilureas, sin embargo, la metformina no es utilizada típicamente.<sup>110</sup>

**Tabla 19.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 22.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-γ</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-1	AA	CC	TT	CC	CT	GT
II-6	AA	CC	TT	CC	CC	GT
III-3	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-4	AG	CT	GT	CC	CT	GT
III-7	AG	CT	GT	CC	CT	GT
III-8	GG	TT	GG	CC	CT	GT
III-10	AG	CT	GT	CG	CC	GT
IV-1	AG	CT	GG	CC	CT	GT
IV-2	GG	TT	GG	CG	CT	GT
IV-4	AA	CC	TT	CC	CC	GT
IV-5	AA	CC	TT	CC	CT	GT
IV-6	GG	TT	GG	CC	CC	GT
IV-7	AA	CC	GT	CC	CT	GT
IV-9	GG	TT	GG	CC	CC	GG
V-3	AA	CC	TT	CC	CT	GT
V-4	AG	CT	GT	CC	CT	GT



**LEGEND**

- Diabetes mellitus
- Sobrepeso/Obesidad
- Hipertensión Arterial
- Insuficiencia Renal Crónica
- Infarto Agudo al Miocardio
- Cáncer

**NOTES**

- + Participantes en el estudio

Figura 9. Genealogía 22

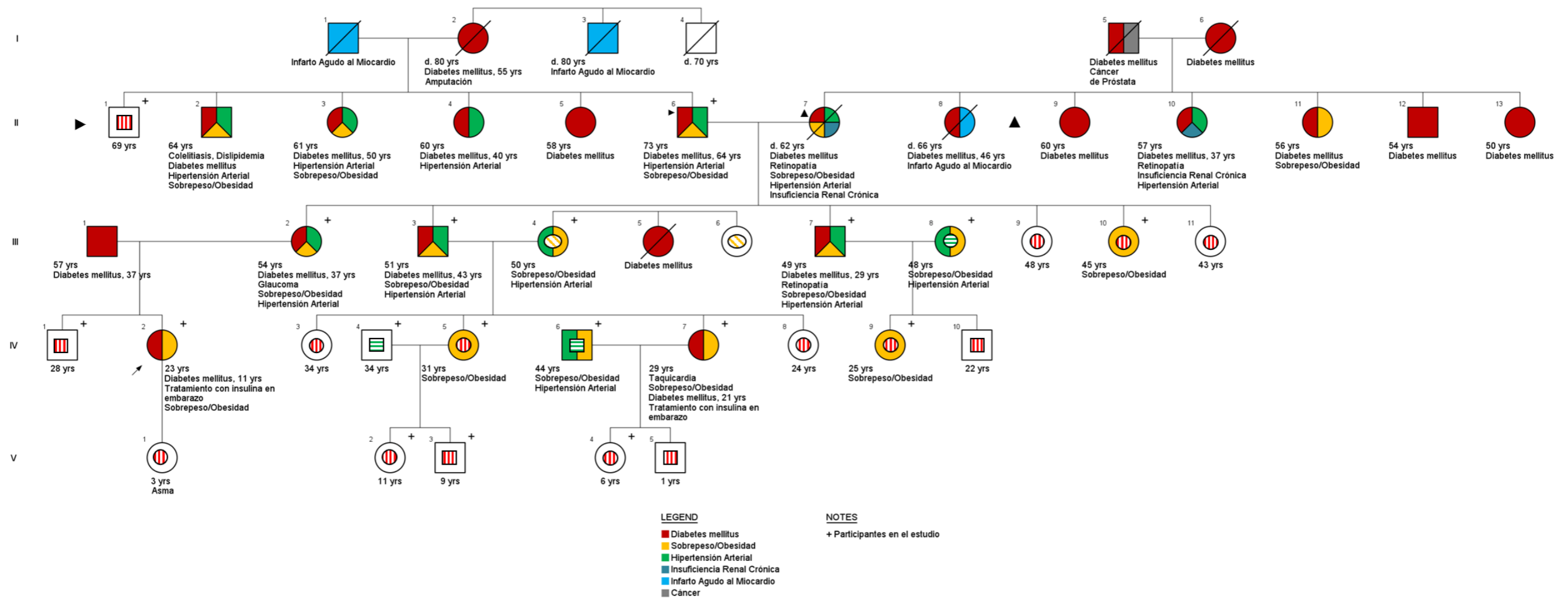


Figura 10. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 22.

## Genealogía 24

Patrón de herencia: multifactorial

El índice presenta edad diagnóstica típica de DT2 (59 años), refiere dos hermanas afectadas de las cuales se desconoce la edad de inicio. No se refieren antecedentes familiares (generación I) y en la descendencia (generación III) no se presenta la enfermedad y tampoco una alta prevalencia de factores ambientales. En la generación IV, se encuentran los nietos, en los cuales se observa un drástico cambio en la presencia de factores ambientales, principalmente con respecto al sobrepeso, de forma que en estos individuos de edades que oscilan entre los 28 y 45 años no se ha presentado la enfermedad de forma temprana, podría deberse a la baja agregación familiar de esta, sin embargo, aún se encuentran en riesgo de presentar diabetes de inicio tardío.

**Tabla 20.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 24.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-γ</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-2	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-5	AG	CC	GG	CC	CC	GG
III-6	GG	CT	GG	CG	CC	GT

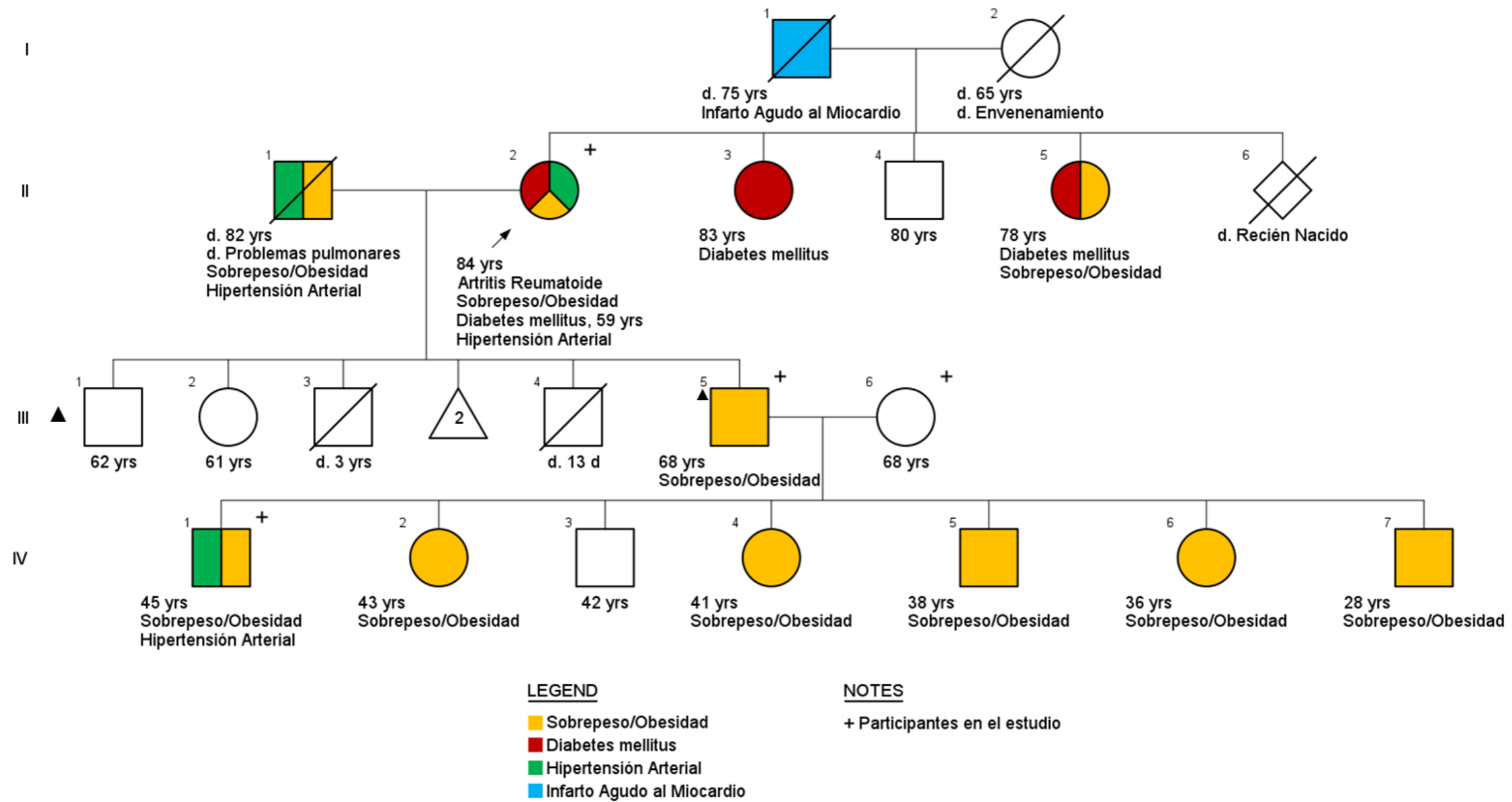


Figura 11. Genealogía 24

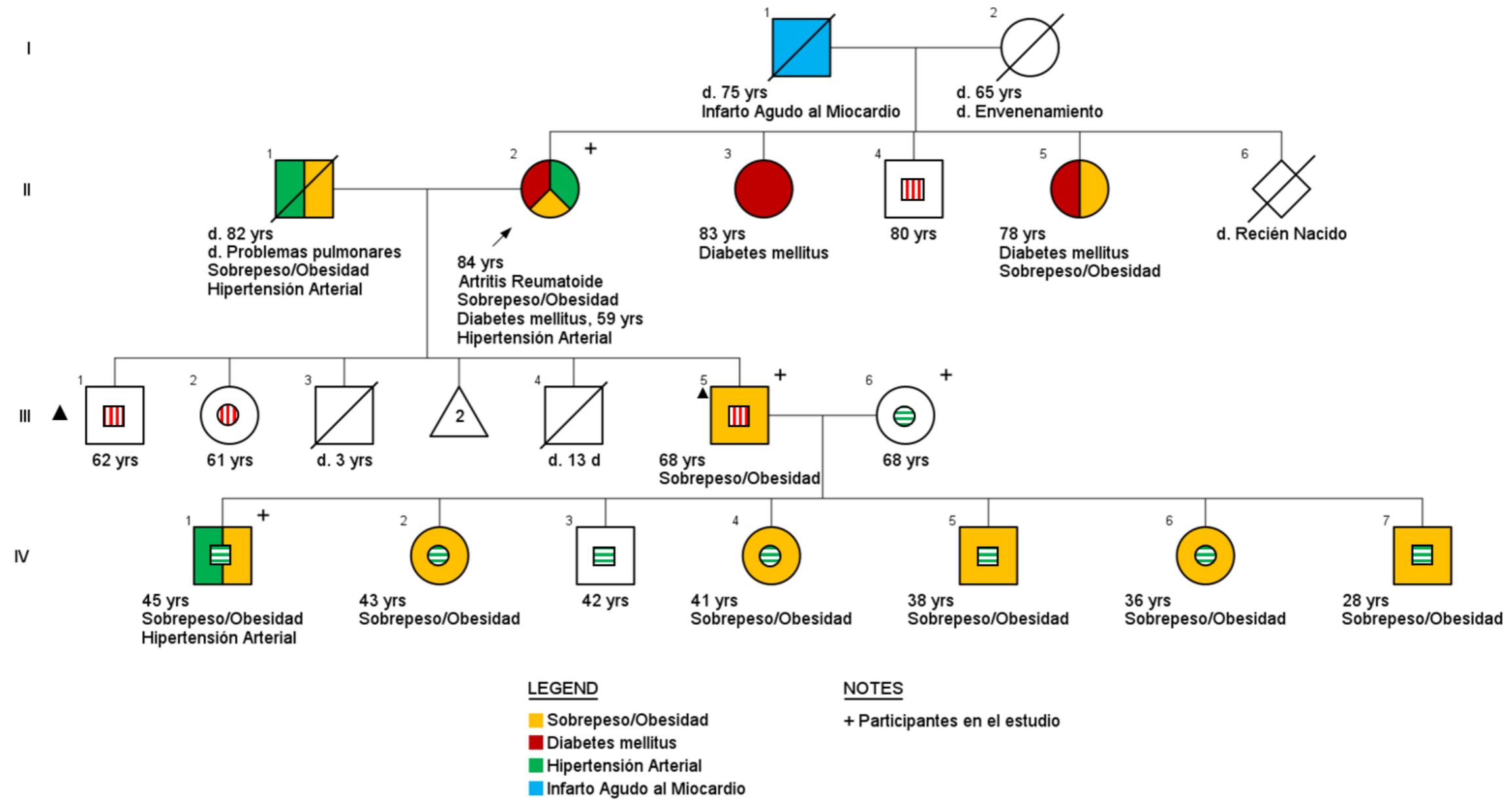


Figura 12. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 24.



### **Determinación de la frecuencia de los polimorfismos**

De los 246 participantes en el estudio, se excluyeron 21 debido a dificultades en la genotipificación (no se logró obtener el genotipo para algún polimorfismo) y a la presencia de errores mendelianos, cuando los alelos de la descendencia no se corresponden con los de los padres (con el software P-LINK se identificaron las incongruencias encontradas y se eliminaron del análisis). A continuación se presentan las frecuencias alélicas y genotípicas obtenidas de 225 individuos participantes en el estudio.

**Tabla 21.** Frecuencia genotípica de los polimorfismos estudiados en personas con diabetes y familiares sin DT2 de la población de Sisal, Yucatán (n=225).

Gen polimorfismo	n (%)			
	Genotipo	Total	DT2	Familiares
<b>KCNJ11</b> rs5210	GG	88 (39.1)	36 (37.1)	52 (40.6)
	AG	102 (45.3)	41 (42.3)	61 (47.7)
	AA	35 (15.6)	20 (20.6)	15 (11.7)
	<b>Total</b>	225 (100)	97 (100)	128 (100)
<b>KCNJ11</b> rs5219	CC	79 (35.1)	34 (35.1)	45 (35.2)
	CT	97 (43.1)	43 (44.3)	54 (42.2)
	TT	49 (21.8)	20 (20.6)	29 (22.7)
	<b>Total</b>	225 (100)	97 (100)	128 (100)
<b>ABCC8</b> rs757110	GG	103 (45.8)	41 (42.3)	62 (48.4)
	GT	56 (24.9)	27 (27.8)	29 (22.7)
	TT	66 (29.3)	29 (29.9)	37 (28.9)
	<b>Total</b>	225 (100)	97 (100)	128 (100)
<b>PPAR-γ</b> rs1801282	CC	162 (72)	71 (73.2)	91 (71.1)
	CG	54 (24)	23 (23.7)	31 (24.2)
	GG	9 (4)	3 (3.1)	6 (4.7)
	<b>Total</b>	225 (100)	97 (100)	128 (100)
<b>TCF7L2</b> rs7903146	CC	114 (50.7)	42 (43.3)	72 (56.3)
	CT	110 (48.9)	54 (55.7)	56 (43.8)
	TT	1 (0.4)	1 (1)	0 (0)
	<b>Total</b>	225 (100)	97 (100)	128 (100)
<b>TCF7L2</b> rs12255372	GG	8 (3.6)	3 (3.1)	5 (3.9)
	GT	217 (96.4)	94 (96.9)	123 (96.1)
	TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<b>Total</b>	225 (100)	97 (100)	128 (100)

**Tabla 22.** Frecuencia alélica de los polimorfismos estudiados en personas con diabetes y familiares sin DT2 de la población de Sisal, Yucatán.

Gen polimorfismo	n (%)			
	Alelo	Total	DT2	Familiares
<b>KCNJ11</b> rs5210	G	278 (62)	113 (58)	165 (65)
	A*	172 (38)	81 (42)	91 (35)
	<b>Total</b>	450 (100)	194 (100)	256 (100)
<b>KCNJ11</b> rs5219	C	255 (57)	111 (57)	144 (56)
	T*	195 (43)	83 (43)	112 (44)
	<b>Total</b>	450 (100)	194 (100)	256 (100)
<b>ABCC8</b> rs757110	G	262 (58)	109 (56)	153 (60)
	T*	188 (42)	85 (44)	103 (40)
	<b>Total</b>	450 (100)	194 (100)	256 (100)
<b>PPAR-γ</b> rs1801282	C	378 (84)	165 (85)	213 (83)
	G*	72 (16)	29 (15)	43 (17)
	<b>Total</b>	450 (100)	194 (100)	256 (100)
<b>TCF7L2</b> rs7903146	C	338 (75)	138 (71)	200 (78)
	T*	112 (25)	56 (29)	56 (22)
	<b>Total</b>	450 (100)	194 (100)	256 (100)
<b>TCF7L2</b> rs12255372	G	233 (52)	100 (51)	133 (52)
	T*	217 (48)	94 (49)	123 (48)
	<b>Total</b>	450 (100)	194 (100)	256 (100)

\*Alelo de riesgo

## Análisis de familias

### Equilibrio de Hardy-Weinberg

Se realizó la comparación de las frecuencias genotípicas en cada generación y en total (Anexo 5). Posteriormente, se utilizó el análisis de  $\chi^2$  para evaluar la desviación de las proporciones genotípicas del EHW de los polimorfismos para cada generación y en el total. En la tabla 23, se observa que los polimorfismos E23K y 3'UTR del gen *KCNJ11* y Pro12Ala del gen *PPAR- $\gamma$*  se encuentran en equilibrio, no así para los polimorfismos en los genes *ABCC8* y *TCF7L2*.

**Tabla 23.** Distribución de las frecuencias alélicas de los polimorfismos por generación y total.

Gen polimorfismo	Alelo	Generación (%)					Total
		I	II	III	IV	V	
<i>KCNJ11</i> 3'UTR	G	0.56	0.57	0.65	0.66	0.67	0.62
	A	0.44	0.43	0.35	0.34	0.33	0.38
$\chi^2$		0.09	0.812	0.31	0.16	0.37	0.36
Probabilidad		NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>KCNJ11</i> E23K	C	0.83	0.6	0.51	0.58	0.5	0.57
	T	0.17	0.4	0.49	0.42	0.5	0.43
$\chi^2$		0.36	0.45	3.7	0.03	0.66	3.35
Probabilidad		NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>ABCC8</i> S1369A	G	0.28	0.57	0.6	0.59	0.75	0.58
	T	0.72	0.43	0.4	0.41	0.25	0.42
$\chi^2$		0.26	28.68	20.67	3.23	1.85	53.66
Probabilidad		NS	<0.001*	<0.001*	NS	NS	<0.001*
<i>PPAR-<math>\gamma</math></i> Pro12Ala	C	0.83	0.87	0.82	0.84	0.66	0.84
	G	0.17	0.13	0.18	0.16	0.34	0.16
$\chi^2$		0.36	0.69	4.5	1.33	0.37	2.58
Probabilidad		NS	NS	0.03*	NS	NS	NS
<i>TCF7L2</i>	C	0.72	0.7	0.78	0.79	0.75	0.75
IVS3C>T	T	0.28	0.3	0.22	0.21	0.25	0.25
$\chi^2$		1.33	13.77	4.9	2.7	0.66	21.3
Probabilidad		NS	<0.001*	0.026*	NS	NS	<0.001*
<i>TCF7L2</i> IVS4G>T	G	0.5	0.52	0.52	0.1	0.5	0.52
	T	0.5	0.48	0.48	0.9	0.5	0.48
$\chi^2$		9	63.9	82.2	34.2	12	195.15
Probabilidad		0.0027*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

$\chi^2$ : Valor de  $\chi^2$  para el análisis del Equilibrio de Hardy-Weinberg; \*  $p < 0.05$  indica que el polimorfismo no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg; NS: No significativo.

### Análisis de tríos (TDT)

Se analizaron 75 de los tríos que conforman las familias extensas mediante la prueba de desequilibrio de transmisión (TDT) en el programa P-Link v1.07. Se analizó el número de alelos transmitidos de los progenitores a la descendencia afectada (T), de acuerdo a las leyes Mendelianas se espera una proporción del 50% en los alelos (1/2 por cada padre), un exceso en la proporción de la transmisión de un alelo se denomina sobre-transmisión<sup>111</sup>. En la tabla 24 se presentan los resultados para los 6 polimorfismos estudiados. Para el polimorfismo rs5210, se encontró una sobre transmisión del alelo de riesgo a la descendencia, no estadísticamente significativa. Para los polimorfismos rs757110 y rs12255372, no hubo una desviación de la proporción de la transmisión Mendeliana esperada 50:50. En el caso de los polimorfismos rs5219, rs1801282 y rs7903146 hubo una baja proporción de la transmisión del alelo de riesgo, sin embargo tampoco hubo significancia estadística.

**Tabla 24.** Asociación de las variantes en los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPAR-γ*, *TCF7L2* con la susceptibilidad a DT2. Prueba de desequilibrio de transmisión (TDT) de la población.

Gen	SNP	ID	Alelos	T	U	OR	IC (95%)		p
<i>KCNJ11</i>	3'UTR+62	rs5210	*A G	9	4	2.25	0.692	7.306	NS
<i>KCNJ11</i>	E23K	rs5219	*T C	5	12	0.416	0.146	1.183	NS
<i>ABCC8</i>	S1369A	rs757110	*A C	7	7	1	0.350	2.851	NS
<i>PPAR-γ</i>	Pro12Ala	rs1801282	*G C	4	6	0.666	0.188	2.362	NS
<i>TCF7L2</i>	IVS3C>T	rs7903146	*T C	8	9	0.888	0.343	2.304	NS
<i>TCF7L2</i>	IVS4G>T	rs12255372	*T G	14	14	1	0.476	2.098	NS

\*: Alelo de menor frecuencia; T: Frecuencia del alelo de riesgo transmitido; U: Frecuencia del alelo de riesgo No transmitido; OR: Razón de Momios; IC: Intervalo de confianza; Valor de p significativo  $p < 0.05$ , NS: No Significativo.

### Análisis de Familias Extensas

Se utilizó el programa FBAT v1.7.3 para realizar el análisis de familias extensas. Éste descompone las familias en hermandades, tríos y familias nucleares para analizar la asociación con la enfermedad. En la tabla 25 se presentan los resultados obtenidos al evaluar la asociación de los genotipos con la susceptibilidad a DT2. Del gen *KCNJ11* se observa asociación significativa para el polimorfismo rs5210 con el genotipo GG de riesgo a DT2 ( $p=0.031$ ). Para el

polimorfismo rs5219 del mismo gen, se observó asociación significativa con el genotipo CT de protección a DT2 ( $p=0.048$ ). Para el polimorfismo rs757110 del gen *ABCC8* se observó que el genotipo TT es de riesgo y el GT de protección para la diabetes ( $p=0.039$  y  $p=0.049$  respectivamente). No se observó asociación de ningún genotipo del polimorfismo rs1801282 del gen *PPAR- $\gamma$* . Para el polimorfismo rs1225372 del gen *TCF7L2* no se observó la presencia del genotipo homocigoto para el alelo de riesgo (T), para el polimorfismo rs7903146 del mismo gen, se presenta una baja frecuencia del genotipo TT (alelo de riesgo) en la población estudiada. Debido a esto, se obtuvieron valores de  $p<0.05$  en el análisis, por lo que estos no se consideraron válidos.

**Tabla 25.** Asociación de las variantes en los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPAR- $\gamma$* , *TCF7L2* con la susceptibilidad a DT2. Análisis basado en familias extensas (FBAT), frecuencias genotípicas.

Marcador	Genotipo	frec	fam	E (S)	Var (S)	Z	P
<i>KCNJ11</i> rs5210	GG	0.357	19	7.500	4.375	<b>2.151</b>	<b>0.031</b>
	AG	0.473	28	14.000	7.000	-0.378	NS
	AA	0.170	17	6.500	3.875	-1.778	NS
<i>KCNJ11</i> rs5219	CC	0.359	22	7.500	4.812	1.026	NS
	<b>CT</b>	<b>0.437</b>	<b>29</b>	<b>15.500</b>	<b>7.750</b>	<b>-1.976</b>	<b>0.048</b>
	TT	0.204	20	7.750	4.812	1.481	NS
<i>ABCC8</i> rs757110	GG	0.450	13	6.500	3.375	0.816	NS
	GT	0.214	20	10.500	5.250	<b>-1.964</b>	<b>0.049</b>
	TT	0.336	11	4.000	2.125	<b>2.058</b>	<b>0.039</b>
<i>PPAR-<math>\gamma</math></i> rs180128 2	CC	0.724	15	5.750	2.938	0.146	NS
	CG	0.222	16	6.500	3.250	-0.277	NS
	GG	0.053	2	0.750	0.438	0.378	NS
<i>TCF7L2</i> rs790314 6	CC	0.466	38	18.000	10.250	2.186	NS
	CT	0.525	38	23.000	11.500	-0.590	NS
	TT	0.009	17	5.000	3.750	-2.582	NS
<i>TCF7L2</i> rs122553 72	GG	0.036	43	13.500	9.750	-3.683	NS
	GT	0.964	43	25.500	12.750	6.581	NS
	TT	0.000	40	12.000	9.000	-4.000	NS

FBAT: prueba de asociación basada en familias; Frec: frecuencias genotípicas; Fam: familias informativas; E (S): transmisión esperada bajo la hipótesis nula (no asociación); Var (S): varianza de la transmisión observada de S; Z: estadístico Z; Valor de p significativo  $<0.05$ ; NS: No Significativo.

Adicionalmente se realizó el análisis de familias extensas para evaluar la asociación de alelos a la susceptibilidad a DT2 en los diferentes modelos genéticos (tabla 22). Se observó una asociación significativa del alelo A de protección a DT2 y de riesgo del alelo G del polimorfismo rs5210 del gen *KCNJ11* en el modelo aditivo ( $p=0.006$ ); del alelo A de protección a DT2 en el dominante ( $p=0.028$ ) y del alelo G de riesgo para el modelo recesivo ( $p=0.028$ ). Para el polimorfismo rs757110 del gen *ABCC8* se observó un aumento de riesgo por la presencia del alelo T en el modelo recesivo ( $p=0.044$ ). No se observó asociación significativa en los demás polimorfismos en ninguno de los 3 modelos.

**Tabla 26.** Asociación de las variantes en los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, *PPAR-γ*, *TCF7L2* con la susceptibilidad a DT2. Análisis basado en familias extensas (FBAT), frecuencias alélicas y modelos genéticos.

Marcador	Alelo		Modelo aditivo					Modelo dominante					Modelo recesivo				
		frec	fam	E(S)	Var(S)	Z	p	fam	E(S)	Var(S)	Z	p	fam	E(S)	Var(S)	Z	p
<b>KCNJ11</b> <b>rs5210</b>	G	0.594	28	23.786	7.214	<b>2.708</b>	<b>0.006</b>	17	9.487	2.942	1.906	NS	19	6.147	3.323	<b>2.197</b>	<b>0.028</b>
	A	0.406	28	22.182	7.214	<b>-2.708</b>	<b>0.006</b>	19	10.289	3.323	<b>-2.197</b>	<b>0.028</b>	17	5.345	2.942	-1.906	NS
<b>KCNJ11</b> <b>rs5219</b>	C	0.578	29	25.258	8.738	-0.450	NS	20	12.577	3.650	-1.477	NS	22	6.265	3.663	0.779	NS
	T	0.422	29	25.654	8.738	0.450	NS	22	12.577	3.663	-0.779	NS	20	6.463	3.650	1.477	NS
<b>ABCC8</b> <b>rs757110</b>	G	0.557	19	19.34	4.393	-0.621	NS	11	3.647	1.630	<b>-2.013</b>	<b>0.044</b>	12	5.411	2.563	0.793	NS
	T	0.443	19	14.738	4.393	0.621	NS	12	5.949	2.563	-0.793	NS	11	3.109	1.630	<b>2.013</b>	<b>0.044</b>
<b>PPAR-γ</b> <b>rs180128</b> <b>2</b>	C	0.836	15	13.908	2.681	-0.081	NS	2	0.986	0.333	-0.433	NS	14	4.430	2.251	0.079	NS
	G	0.164	15	6.284	2.681	0.081	NS	14	4.798	2.251	-0.079	NS	2	0.618	0.333	0.079	NS
<b>TCF7L2</b> <b>rs790314</b> <b>6</b>	C	0.728	37	49.430	12.506	2.927	NS	17	12.426	2.845	2.456	NS	37	15.096	7.764	2.228	NS
	T	0.272	37	27.522	12.506	-2.927	NS	37	23.380	7.764	-2.228	NS	17	4.142	2.845	-2.456	NS
<b>TCF7L2</b> <b>rs122553</b> <b>72</b>	G	0.518	43	43.722	18.769	0.100	NS	40	29.862	6.827	3.810	NS	43	11.256	7.392	-3.502	NS
	T	0.482	43	41.118	18.769	-0.100	NS	43	31.164	7.392	3.502	NS	40	9.954	6.827	-3.810	NS

FBAT: prueba de asociación basada en familias; Frec: frecuencias genotípicas; Fam: familias informativas; E (S): transmisión esperada bajo la hipótesis nula (no asociación); Var (S): varianza de la transmisión observada de S; Z: estadístico Z; Valor de p significativo <0.05; NS: No Significativo.

## Análisis de Haplotipos

Se realizó el análisis de haplotipos de los polimorfismos que se encuentran en el mismo gen, para *KCNJ11* los polimorfismos rs5210, rs5219. El más frecuente fue H1 en el 42% de la población y el menos frecuente fue H4 en el 5%. No se encontró asociación de ninguno a DT2.

**Tabla 27.** Asociación de haplotipos en el gen *KCNJ11*, con la susceptibilidad a DT2. Análisis basado en familias extensas (FBAT), marcadores rs5210, rs5219.

Haplotipo	Marcadores orden	Frec	E(S)	Var(S)	Z	p
	12					
H1	GT	0.421	2.942	3.271	-0.851	NS
H2	AC	0.308	4.130	2.481	1.814	NS
H3	GC	0.212	1.628	1.429	-0.354	NS
H4	AT	0.059	0.740	0.719	-1.056	NS

FBAT: prueba de asociación basada en familias; Frec: frecuencias genotípicas; Fam: familias informativas; E (S): transmisión esperada bajo la hipótesis nula (no asociación); Var (S): varianza de la transmisión observada de S; Z: estadístico Z; Valor de p significativo <0.05; NS: No Significativo.

Adicionalmente se realizó el análisis de haplotipos de los polimorfismos rs5219 y rs757110 en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* respectivamente, que se han reportado en desequilibrio de ligamiento (LD). En la población de estudio, el haplotipo H1 (TG) fue el más frecuente (46.2%) y H4 (TT) el menos frecuente (1.9%). El haplotipo H2 (CT) se presentó en el 33% y se encontró asociado significativamente con el riesgo de padecer DT2 ( $p=0.034$ ).

**Tabla 28.** Asociación de haplotipos en los genes *KCNJ11*, *ABCC8*, con la susceptibilidad a DT2. Análisis basado en familias extensas (FBAT), marcadores rs5219, rs757110.

Haplotipo	Marcadores orden	Frec	E(S)	Var(S)	Z	p
	12					
H1	TG	0.462	0.031	2.370	-1.667	NS
H2	CT	0.333	3.643	2.608	2.109	<b>0.034</b>
H3	CG	0.186	-0.781	0.900	0.417	NS
H4	TT	0.019	1.227	0.569	-1.638	NS

FBAT: prueba de asociación basada en familias; Frec: frecuencias de haplotipos; Marcador 1: corresponde al SNP rs5219; Marcador 2: corresponde al SNP rs757110. E (S): transmisión esperada bajo la hipótesis nula (no asociación); Var (S): varianza de la transmisión observada de S; Z: estadístico Z; Valor de p significativo <0.05; NS: No Significativo.



Para el gen *TCF7L2*, se realizó el análisis de los polimorfismos rs7903146, rs12255372 el haplotipo más frecuente fue H1 (CG) en el 48.7% de la población y el menos frecuente H4 (CT) en el 3.3%. No se encontró asociación de ningún haplotipo con la susceptibilidad a DT2.

**Tabla 29.** Asociación de haplotipos en el gen *TCF7L2* con la susceptibilidad a DT2. Análisis basado en familias extensas (FBAT), marcadores rs7903146, rs12255372.

Haplotipo	Marcadores	Frec	E(S)	Var(S)	Z	p
	orden 12					
H1	CG	0.487	2.369	1.213	-0.238	NS
H2	TT	0.263	0.169	0.973	0.164	NS
H3	TG	0.217	2.353	2.125	-0.066	NS
H4	CT	0.033	-0.243	0.018	1.478	NS

FBAT: prueba de asociación basada en familias; Frec: frecuencias de haplotipos; Marcador 1: corresponde al SNP rs7903146; Marcador 2: corresponde al SNP rs12255372. E (S): transmisión esperada bajo la hipótesis nula (no asociación); Var (S): varianza de la transmisión observada de S; Z: estadístico Z; Valor de p significativo <0.05; NS: No Significativo.

### Heredabilidad

Se determinó la heredabilidad de las variables clínico-epidemiológicas utilizando 1 trío de cada familia. Se transformaron las variables utilizando su ln para obtener normalidad en los datos. Para los triglicéridos se eliminó al trío de la familia 10 ya que uno de los individuos presentó un valor atípico de 1205mg/dL, generando una elevada desviación de la media. Se realizó un análisis intergeneracional a través de una regresión a la media de la descendencia con respecto de los progenitores con el programa SPSS v22.

**Tabla 30.** Cálculo de la heredabilidad para cada variable metabólica.

<b>Variable metabólica cuantitativa</b>	<b>h<sup>2</sup>±EE</b>	<b>p</b>
Glucosa	0.79±.29	NS
Hemoglobina glicosilada	0.69±0.27	NS
Colesterol total	0.44±0.26	NS
Triglicéridos	0.56±0.24	NS
Índice de Masa Corporal (IMC)	0.98±.27	NS
Tensión arterial sistólica (TAS)	0.24±0.22	NS
Tensión arterial diastólica (TAD)	0.53±0.29	NS

h<sup>2</sup>: heredabilidad; EE: error estándar; p<0.05 es significativo

De forma general, se asume que valores de heredabilidad igual o menores de 0.25, indican baja heredabilidad, valores entre 0.25-0.50 media y valores mayores a 0.50 indican heredabilidad alta. En la tabla 26 se observa que la glucosa, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, (TAD) e IMC presentan alta heredabilidad, siendo este último el de mayor valor (98%). Solamente la TAS presentó baja heredabilidad (24%), y el colesterol total heredabilidad media. Sin embargo, ninguna variable presentó valores de p significativos probablemente debido a un tamaño reducido de muestra de la población del estudio.

Adicionalmente, se utilizaron los programas SAGE y PBAT para calcular la heredabilidad de las variables con respecto a cada polimorfismo, sin embargo, la estructura familiar y el número de familias informativas no fueron suficientes para obtener un resultado.

## VI. DISCUSIÓN

### ***Características generales de la población***

De los 769 individuos que integraron las 24 familias estudiadas, el 32.6% presentó DT2. Una prevalencia significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) a la reportada en 2010 para la población general de Sisal. De los 246 individuos que participaron en el estudio, 41% padece DT2. Presentan una relación hombre mujer de 1:1.5, lo cual concuerda con la relación reportada por la ENSANUT 2012, se ha descrito que la mayor prevalencia de mujeres con DT2 puede deberse a un diagnóstico oportuno ya que acuden a los servicios de salud con mayor frecuencia, por lo que el hombre permanece en desconocimiento de su condición.<sup>112</sup> De las 24 familias, 3 se conformaron de 5 generaciones, 14 de 4 generaciones y 7 de 3. La cantidad de individuos referidos se refleja en las generaciones que conforman las familias, lo que permite identificar el patrón de herencia de la enfermedad. Se ha reportado que el 45-80% de los casos de diabetes de inicio temprano presentan al menos un progenitor afectado además de varios familiares a través de las generaciones.<sup>113</sup> Se observa la tendencia a presentar comorbilidades en mayor frecuencia en las generaciones I y II, posiblemente porque estas patologías son, predominantemente, edad-dependientes. Adicionalmente, podría atribuirse no solo a los hábitos persistentes a través de las generaciones, sino al impacto de la contribución genética en el desarrollo de la enfermedad. Cabe mencionar que una de las limitantes de la información de la tabla 14 es que los datos de los 769 individuos se recopilaron a través del interrogatorio de los 246 participantes, por lo que la percepción de la presencia de enfermedad o edad al diagnóstico puede presentar un sesgo. Si bien, lo anterior es cierto, de acuerdo con el estudio de Scheuner *et al.* se ha evaluado la recolección de antecedentes familiares por interrogatorio en infarto al miocardio con resultados del 96.5%-97.7% de especificidad y para diabetes hubo una concordancia completa entre los antecedentes y la historia clínica. Así mismo, en la identificación de sitio de

cáncer, la precisión de la información por interrogatorio fue de 83.7%, 71.3% y 71% para familiares de primero, segundo y tercer grado respectivamente. De las evidencias anteriores, se concluye que la historia familiar a pesar de los sesgos de memoria, es una herramienta apropiada para evaluar y estratificar el riesgo genético para enfermedades crónicas comunes.<sup>104</sup>

En las características generales de los individuos presentadas en la tabla 15, se encontró una diferencia significativa en el promedio de los valores de la glucosa sérica y la HbA1c entre los pacientes con DT2 y los familiares no afectados. En estos últimos con valores significativamente más bajos. Debido a que dichas determinaciones se utilizan para el diagnóstico de la enfermedad, se esperaba dicha diferencia.<sup>3</sup> Así mismo, se encontró diferencia significativa en el IMC, los triglicéridos y la tensión arterial sistólica entre ambos grupos, se ha reportado que el aumento de grasa corporal contribuye a la presencia de resistencia a la insulina que a su vez puede provocar el desarrollo de diabetes lo cual puede estar relacionado con valores elevados de IMC y triglicéridos en individuos afectados con respecto de sus familiares sin la enfermedad.<sup>14</sup>

Los participantes del estudio se clasificaron de acuerdo a su estado de salud (con y sin DT2) y edad al diagnóstico, en grupos etarios (tabla 16) que permiten identificar el riesgo de presentar diabetes (presentación temprana/tardía) utilizando la edad como factor de riesgo. En el estudio de Gamboa *et al.*<sup>114</sup> se reporta que la población mexicana ha presentado un aumento estable en la proporción de individuos con diagnóstico a edades tempranas con una frecuencia del 21.5% de edad al diagnóstico menor a los 45 años. En el presente estudio, el 51% presentó edad al diagnóstico menor a los 45 años. Adicionalmente, en el estudio de Aguilar *et al.*<sup>115</sup> en México, se menciona una prevalencia del 15% de individuos con edades al diagnóstico entre 20-40 años, en la población de estudio, el 30% presentó edad al diagnóstico entre 25-40 años, lo que indica que en el segundo hay un incremento significativo de casos

con diagnóstico temprano ( $p=0.0085$ ). Es probable la presencia de algún factor en la población actual, que condicione un aumento de DT2 en edades jóvenes.<sup>114</sup> Es importante identificarlo ya que una hiperglicemia prolongada (debida a un inicio temprano de DT2) aumenta la probabilidad de desarrollo de complicaciones, las cuales pueden llevar a incapacitar a los afectados a edades menores a 50 años, afectando así la calidad de vida. Si bien los factores que contribuyen a un inicio temprano varían de acuerdo a la población, se ha detectado que los defectos en la secreción de insulina se encuentran implicados.<sup>116</sup>

Por otra parte, se ha descrito un aumento en el consumo de bebidas gaseosas en comunidades mayas de Chiapas, si bien no corresponde al área geográfica del estudio, está situación podría ser un factor a considerar ya que se ha relacionado al desarrollo de la obesidad y diabetes, factor no evaluado en el presente estudio.<sup>117</sup> Esto sienta un precedente de los cambios en el estilo de vida de las comunidades rurales que sumado a otros factores ambientales y a la herencia maya podría explicar al menos de forma parcial el aumento de la frecuencia de DT2 en la comunidad.<sup>118</sup>

### ***Patrón de herencia***

Las familias presentaron un patrón de herencia multifactorial a pesar de que, en algunos afectados se observan edades de diagnóstico de 11 años. Scheuner *et al.*, describen un inicio típico de DT2 mayor a los 50 años, sin embargo, literatura más reciente reporta este inicio a los 45 años. Debido a la elevada prevalencia de factores de riesgo ambientales, cada vez se presentan más casos de DT2 de inicio temprano, Mills reporta edades menores de 40 años,<sup>113</sup> sin embargo, otros estudios indican un inicio temprano menor a los 35 años.<sup>104</sup> Algunos investigadores han reportado dificultades en la identificación del tipo de diabetes debido a edades de diagnóstico incluso menores de los 25 años,

descartando etiología monogénica con pruebas de laboratorio. Al mismo tiempo, clínicamente, se observa que la DT2 se encuentra acompañada típicamente de obesidad e hipertensión y, el tratamiento suele incluir hipoglucemiantes orales e insulina en casos de evolución prolongada. En algunas ocasiones, el inicio temprano de la enfermedad y la agregación familiar de la diabetes sugieren una diabetes monogénica. Mills *et al.*<sup>113</sup> reportaron una genealogía con un patrón de herencia sugestivo de autosómico dominante evidenciado por la transmisión vertical y al menos un padre afectado; en virtud de lo anterior, este mismo autor indica que la presencia de un porcentaje mayor al 50% de afectados en la familia no es compatible con un patrón mendeliano clásico. Cabe mencionar que la DT2 de inicio temprano se puede presentar de forma semejante a un patrón autosómico dominante afectando al menos 3 generaciones. Al mismo tiempo, la presencia de factores de riesgo ambientales asociados al estilo de vida son datos importantes que permiten discriminar el tipo de diabetes en cuestión.

De forma general, se puede decir que del 45 al 80% de los afectados con DT2 de inicio temprano tienen al menos un familiar afectado, se presentan varias generaciones con la enfermedad y en efecto, el patrón de herencia no es autosómico dominante; se le denomina de herencia multi-generacional, además de la presencia de sobrepeso, dislipidemia e hipertensión, entre otros.<sup>113</sup>

### ***Antecedentes familiares***

El 95.8% de la población de estudio tuvo un familiar en primer grado afectado, proporción significativamente mayor ( $p=0.030$ ) con respecto a lo reportado en el estudio de Aguilar *et al.*, en el que se encontró una prevalencia del 73% de antecedentes familiares de primer grado con DT2 (de individuos de la ciudad de México con DT2 de inicio temprano).<sup>115</sup>

Al evaluar la herencia a través de los antecedentes familiares de primer grado, se observó un efecto materno ( $p=0.017$ ), lo que coincide con lo reportado para la población, marroquí, tunecina y francesa en donde se ha descrito una herencia materna predominante de diabetes.<sup>100,119,120</sup> Con respecto a la transmisión de acuerdo a familiares de segundo grado, la proporción de herencia materna, paterna y de ambos fue de 20%, 16% y 20% respectivamente; por lo que no hubo una diferencia significativa entre éstas. De acuerdo a lo reportado por Bener *et al.*<sup>119</sup> tanto la transmisión materna como la paterna provocan un riesgo del 40% de desarrollar diabetes.

La historia familiar refleja tanto la susceptibilidad genética como el ambiente compartido entre los familiares incluyendo factores culturales, por lo que se ha propuesto el abordaje del cuidado de los individuos afectados y en riesgo de forma conjunta, de forma que toda la familia adopte cambios en el estilo de vida, pues así se tendría un mayor impacto. Esto se puede sumar a actividades dirigidas a disminuir el riesgo conferido por la presencia de un factor de riesgo genético específico; y así abordar de manera integral tanto la prevención, el retraso, y el control de la enfermedad.<sup>101</sup>

### ***Frecuencia de los polimorfismos***

Para el polimorfismo rs5210 del gen *KCNJ11*, la frecuencia del alelo de riesgo reportada para la población mexicana en casos y controles<sup>35,121</sup> fue similar a lo encontrado en el presente estudio en el que se encontró un ligero aumento, debido probablemente a que en el primero es un estudio de población no emparentada y en éste los individuos al ser familiares se cuenta el alelo del progenitor y el transmitido a la descendencia. Al momento, no se ha reportado la frecuencia en estudios basados en familias en otras poblaciones.

Para el polimorfismo rs5219 del gen *KCNJ11* no se ha reportado la prevalencia del alelo de riesgo (T) en familias mexicanas. Gloyn *et al.*<sup>122</sup> reportaron en 2003 una prevalencia de este alelo del 40% en 622 hermandades de origen caucásico,<sup>42</sup> similar a lo encontrado en este estudio en este caso la muestra si corresponde a individuos emparentados. En el estudio de genealogías de Al-Sinani *et al.* se reportaron una prevalencia del mismo alelo menor que la aquí encontrada, esta diferencia podría deberse a que la población árabe presenta estrecha subestructura con poblaciones de África del norte, dado que el origen de población mexicana fluctúa entre un 0.4-11% de contribución africana, lo que podría explicar una diferencia entre las frecuencias alélicas. De manera adicional, en la población de Yucatán en casos y controles por Hernández *et al.*, se presenta en menor frecuencia que lo encontrado en las familias,<sup>123</sup> esto concuerda con el estudio de Lara *et al.*<sup>118</sup> en población de ancestría maya de la península de Yucatán con una diferencia del 2% entre un autor y otro.

Para el polimorfismo rs757110 del gen *S1369A*, no se ha reportado en familias mexicanas con anterioridad. En 2012, Durán *et al.* estudiaron el polimorfismo en población joven de origen mexicano-americano en el sur de Texas, encontrando la presencia del alelo en menor frecuencia que el presente estudio. En sus reportes no se encontró asociación con obesidad, DT2 u otras variables metabólicas.<sup>124</sup>



En 2004, Parra *et al.* estudiaron una población hispanoamericana de Colorado (casos y controles) encontrando una mayor proporción del alelo de riesgo (T) que la de las familias en este estudio. Probablemente las diferencias en la subestructura de las diferentes etnias se evidencian en la frecuencia de este polimorfismo, ya que el origen ancestral maya se ha descrito como un componente particular que distingue la estructura ancestral con respecto de las características nativo-americanas mexicanas del centro y norte del país. Por otra parte, en otras poblaciones más distantes geográficamente, como la rusa y la china, este alelo se ha asociado con DT2, intolerancia a la glucosa y la alteración de secreción de insulina.<sup>125</sup>

El polimorfismo rs1801282 del gen *PPAR-γ* se ha reportado en otros estudios de familias. Duran *et al.* analizaron familias mexico-americanas (Texas/Colorado) así como finlandesas en las que obtuvieron frecuencias del alelo de riesgo G similares a las de este estudio.<sup>126</sup> En 333 tríos de población escandinava con DT2 cuyo objetivo fue identificar riesgo a la enfermedad, se encontró la misma frecuencia que en el presente estudio. Se observa que entre estudios de familias la frecuencia del alelo de riesgo no fluctúa significativamente. Por otra parte, en estudios de casos y controles, de la población de Yucatán se encontró una disminución de este alelo,<sup>127</sup> adicionalmente, en individuos adolescentes sanos (13-17 años) del estado de Morelos en México se encontró una frecuencia relativa similar a la del presente estudio.<sup>128</sup> El alelo G que codifica para el aminoácido alanina reportado como protector es el de menor frecuencia en las poblaciones antes mencionadas, pero se encuentra ligeramente elevado en las familias probablemente por la transmisión de progenitores a descendencia.

Para el gen *TCF7L2*, en ambos polimorfismos (rs7903146 y rs12255372) se observa que el alelo de riesgo se presenta en una frecuencia muy baja de forma homocigota, en tanto que la frecuencia de individuos heterocigotos asciende

drásticamente. En otras poblaciones como la noruega, la presencia del alelo de riesgo de forma homocigota y heterocigota se encontró asociado a DT2 en ambos polimorfismos.<sup>129</sup> En población estadounidense caucásica, Zhang *et al.* reportaron un incremento de riesgo en portadores (heterocigotos) y en homocigotos, de forma proporcional, debido a la presencia del alelo de riesgo del polimorfismo rs12255372.<sup>59</sup>

En una población mestiza de la ciudad de México, se encontró un aumento del alelo T (riesgo) en los casos con respecto de los controles así como un aumento significativo de la susceptibilidad a DT2 debido a la presencia del mismo, de forma homocigota y heterocigota (rs12255372). Esta asociación se observó en una muestra de casos y controles con una frecuencia alélica menor a la encontrada en las familias de este estudio. Para el polimorfismo rs7903146 en el estudio de Lara *et al.*<sup>118</sup> se reportó una frecuencia del alelo de riesgo del 9-10% en población con ancestría maya sin asociación significativa a DT2, si bien en el presente estudio tampoco se encontró asociación; se observa una diferencia significativa en la frecuencia alélica del alelo de riesgo en población con ancestría maya. Esta diferencia puede ser debido a que en la primera se analizaron casos y controles y la zona geográfica corresponde a la península de Yucatán, y en este estudio se analizaron individuos emparentados que habitan una comunidad costera del estado.

### **Análisis de asociación basado en familias**

EN el análisis del EHW, los polimorfismos rs5210 y rs5219 del gen *KCNJ11*; y rs1801282 de *PPAR-γ* estuvieron en equilibrio. En tanto, rs757110 de *ABCC8*, rs7903146 y rs12255372 de *TCF7L2* se encontraron fuera del equilibrio. En múltiples estudios basados en familias se analiza si la población se encuentra en EHW,<sup>126,130,131</sup> sin embargo, al analizar familias, no se cumple el supuesto de panmixia que se requiere para el análisis. Los resultados del EHW proveen de información que permite visualizar el comportamiento de los marcadores en la población, la falta de equilibrio únicamente indica que la frecuencia alélica no permanece constante.

Se ha reportado al polimorfismo rs5210 como un marcador para el riesgo a la DT2, sin embargo, con respecto a los demás polimorfismos estudiados, son reducidos los estudios que reportan asociación significativa. No se encontraron estudios basados en familias que describieran este polimorfismo. Al analizar la asociación en las familias, de este marcador, en el modelo codominante, se encontró susceptibilidad a DT2 debido a la presencia del genotipo GG ( $p=0.031$ ), lo cual corresponde con lo antes reportado, la presencia del alelo G provoca alteraciones en el procesamiento de miR-1910 que se ha relacionado con la regulación de la exocitosis de insulina, afectando así el metabolismo y provocando susceptibilidad a DT2, sin embargo el mecanismo exacto aún no se ha descrito. Así mismo, en el modelo aditivo el alelo G se asoció al riesgo a DT2 ( $p=0.006$ ) y en el aditivo y dominante el alelo A, a la protección ( $p=0.006$  y  $p=0.028$ , respectivamente). En el modelo recesivo, el alelo G se asoció al riesgo a DT2 ( $p=0.028$ ). Al realizar el análisis en los diferentes modelos genéticos, se obtuvieron resultados congruentes entre sí.<sup>43</sup> En el estudio de Qin *et al.* en casos y controles también se reporta una asociación del alelo G como de riesgo a la susceptibilidad a DT2.<sup>42</sup>

Para rs5219 del gen KCNJ11, en el análisis de TDT del presente estudio, no se observó asociación a DT2. De igual manera, Altshuler *et al.*<sup>68</sup> reportaron falta de asociación del mismo a DT2 en tríos de población escandinava, (TDT). En el presente, al realizar el análisis de familias (FBAT) en el modelo codominante el genotipo heterocigoto fue de protección para DT2 ( $p=0.048$ ) lo que sugiere que el análisis de más miembros de la familia y no solo de los tríos puede ser más informativo para la identificación de la asociación, si bien no se encontró una asociación al riesgo, se logró identificar protección, al analizar las frecuencias genotípicas, se observa un aumento de los heterocigotos con respecto a los otros genotipos, probablemente un aumento de tamaño de la muestra permita identificar la asociación con el alelo de riesgo.

De acuerdo a los resultados en este estudio, la presencia del alelo C, confiere protección al individuo heterocigoto dado que el alelo T provoca el cambio del ácido glutámico a lisina, alterando la estructura cuaternaria de la subunidad kir6.2 lo que aumenta el umbral de ATP/ADP manteniendo el canal de potasio abierto y por lo tanto alterando la cascada de señalización que permite la liberación de insulina al espacio extracelular. En el estudio de Gloyn *et al.*<sup>122</sup> en 2003, se analizó el polimorfismo rs5219 en 120 tríos y no se encontró asociación, se replicó el estudio en una muestra de casos y controles no emparentados y sí hubo asociación. Con estos resultados, se realizó un meta-análisis incluyendo los datos del estudio y permaneció la asociación significativa. Gloyn describe que la falta de asociación en tríos podría deberse a una falta de poder estadístico debido a una muestra pequeña. Por el contrario, Al-Sinani estudió familias consanguíneas en las que sí encontró asociación con DT2 ( $p=0.047$ ), igualmente reportó un aumento de HbA1c con la presencia de este polimorfismo.

Qiu<sup>52</sup>, realizó un meta-análisis en el que incluyó los resultados de Gloyn y Altshuler (tríos) y otros estudios de casos y controles en diferentes poblaciones,

en éste sí se encontró asociación significativa a DT2, adicionalmente se observaron los mismos resultados al evaluarlos en los modelos dominante y recesivo. Por lo anterior, la falta de asociación en el presente estudio podría deberse al tamaño de la muestra.

Para el polimorfismo rs757110 del gen *ABCC8* el análisis basado en familias en el modelo codominante, se observó asociación al riesgo a DT2 del genotipo AA y en el recesivo del alelo A; se sugiere tomar medidas como un aumento de tamaño de la muestra para lograr el EHW y poder validar los resultados.

Para el polimorfismo rs1801282 de gen *PPAR-γ* en 333 tríos escandinavos se reportó una asociación significativa con una disminución del riesgo a DT2 ( $p=0.045$ ). Dicho alelo se ha reportado como protector para DT2, en la presente población se encuentra en una baja frecuencia que corresponde a la reportada en los tríos. En un estudio de familias mexico-americanas (San Antonio family Heart Study) realizado en el 2001 por Hsueh *et al.*, se encontró el alelo de menor frecuencia en un 12%. En éste, el objetivo era identificar la asociación del SNP con el IMC, se reportó una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo y los niveles aumentados de insulina en ayuno, así como con valores elevados de IMC.<sup>132</sup>

En el análisis de familias no se mostró asociación significativa a DT2 en ningún modelo genético. En los estudios basados en familias, reportados con anterioridad, sí se ha descrito asociación. Altshuler estudió 333 tríos escandinavos, 1130 hermandades y 3481 individuos casos y controles. Los resultados indican que el alelo G que provoca la sustitución de prolina por alanina se asocia a una disminución del riesgo a DT2 y estos fueron consistentes en los modelos codominante, recesivo y aditivo. El alelo de alanina fue el de menor frecuencia y el de prolina presentó un riesgo moderado a DT2 siendo este de mayor frecuencia (85-87%), el impacto individual de la variante

es modesto pero el riesgo atribuible a la población es de aprox. 25%. De forma que si la población fuera monomórfica para el alelo protector alanina, habría una disminución del 25% de diabetes en esta población. Este polimorfismo se estudió en 3 poblaciones, para obtener significancia estadística fue necesario combinarlas, lo que puede explicar la falta de replicación de resultados reportados para este polimorfismo con los obtenidos en el presente estudio.

En los polimorfismos del gen *TCF7L2* no se logró establecer una asociación con DT2. Se ha reportado la frecuencia del alelo de riesgo en casos-contróles en diferentes poblaciones mexicanas. Cruz, Valladares y col. estudiaron los polimorfismos rs5210 de *KCNJ11*, rs7903146 y rs12255372 de *TCF7L2* entre otros. La muestra consistió en habitantes del sur de la ciudad de México y utilizaron AIMS para controlar la estratificación poblacional. Se analizó la asociación de estos con DT2 y síndrome metabólico. Encontraron una frecuencia del alelo de riesgo de 0.197, 0.153 y 0.324 para rs5210 de *KCNJ11*, rs7903146 y rs12255372 de *TCF7L2* respectivamente, en población con DT2; y de 0.143, 0.117 y 0.318 para rs5210 de *KCNJ11*, rs7903146 y rs12255372 de *TCF7L2* respectivamente en controles. De forma que el alelo de riesgo se presenta con mayor frecuencia en los casos con respecto de los controles.<sup>35</sup>

En la actualidad, se han reportado 3 estudios de polimorfismos en este gen en distintas estructuras familiares. En el estudio de Al-Sinani *et al*, se estudiaron 5 familias extensas consanguíneas árabes para 14 polimorfismos entre los que se encuentran, rs5219 del gen *KCNJ11*, rs1801282 del gen *PPAR-γ* y rs7903146 del gen *TCF7L2*. La población se encontró en EHW y se utilizó el análisis de desequilibrio de transmisión de hermandades S-TDT. No se encontró asociación de rs1801282 del gen *PPAR-γ* y rs5219 del gen *KCNJ11* con diabetes y la asociación de rs7903146 con DT2 no fue significativa en el análisis multivariado.<sup>55</sup>

Groves *et al.*<sup>87</sup> realizaron el estudio en casos-contróles y en 388 tríos de origen británico-irlandés. Los grupos de estudio se encontraron en EHW. El análisis de asociación en tríos se realizó en el programa TDTphase. Se analizaron los polimorfismos rs4506565, rs7903146, rs12243326 y rs12255372 del gen *TCF7L2*. En estos se observó una sobretransmisión de los alelos de riesgo de los padres a la descendencia. En particular para el polimorfismo rs4506565, la transmisión del alelo de riesgo fue del 62% ( $p=7.7 \times 10^{-5}$ ). No se observó un efecto parental en la transmisión en ninguna variante. De igual forma, ningún haplotipo fue asociado a la enfermedad. Cabe destacar que al comparar los grupos estudiados, aquellos con historia familiar de diabetes e inicio temprano (tríos y hermandades), presentaron una mayor frecuencia de genotipos asociados a DT2. Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre las variantes con la edad de diagnóstico.

Además, se observó un riesgo relativo de aproximadamente el doble en pacientes homocigotos con las variantes de riesgo, lo que aporta evidencia de la participación del gen *TCF7L2* en la susceptibilidad a DT2. Se ha descrito que sus funciones conocidas llevan a la pérdida de la función de la célula  $\beta$  (más que en la acción de la insulina) como consecuencia de la disrupción del gen dada por estas variantes. Las cuales alteran la función o regulación de éste ocasionando la pérdida de actividad celular y/o sensibilidad a la insulina. Adicionalmente, no se ha encontrado evidencia de mutaciones en regiones codificantes del gen, que sean responsables del fenotipo de diabetes permanente neonatal o de inicio infantil.<sup>87</sup>

La información reportada al momento, sugiere que las variantes del gen no son de carácter etiológico, sino un factor entre otros, que contribuye al desarrollo de la enfermedad por lo que la estimación del riesgo de éstas se considera de efecto moderado. Por esto, su relevancia radica en la frecuencia de los alelos

en la población, más que un riesgo individual y como consecuencia se restringe su valor para la evaluación del riesgo en la práctica clínica.<sup>87</sup>

En el tercer estudio, Saxena *et al.* analizaron 13 SNPs del gen *TCF7L2*, incluidas las 2 variantes aquí analizadas. Encontraron que la variante rs7903146 fue individualmente significativa para la prueba de tolerancia a la glucosa oral en individuos afectados de cohortes de tríos y casos-contróles, pero no así, en individuos sin diabetes. En individuos homocigotos de las variantes de riesgo, se observó una reducción del 50% en el índice insulinogénico ( $p=0.003$ ), índice de disposición de insulina ( $p=0.004$ ), reducción significativa en el área bajo la curva (ABC) de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa ( $p=0.0007$ ) y en la relación ABC insulina/ABC glucosa ( $p=0.002$ ). Sugiriendo que el polimorfismo no solo influencia la respuesta temprana de insulina a la glucosa sino que también podría tener un efecto en la capacidad de las células  $\beta$  para secretar insulina. Estas asociaciones son más fuertes en homocigotos del alelo de riesgo que en heterocigotos portadores, de igual forma hubo una tendencia entre heterocigotos portadores con respecto a los no portadores.<sup>84</sup>

Como se menciona anteriormente, los polimorfismos del gen *TCF7L2* se estudiaron en tríos y familias extensas consanguíneas. En las familias extensas no se observó asociación, en los tríos de poblaciones con origen británico-irlandés y escandinavo, sí pero no es constante cuando se analiza en conjunto con otros polimorfismos o al controlar otras variables como edad, sexo, IMC, entre otros. En el presente estudio, se obtuvieron frecuencias bajas del genotipo homocigoto mutado, se ha descrito que esto puede llevar a asociaciones espurias, recordando también que una asociación estadísticamente significativa no necesariamente indica significancia clínica. Por tal motivo, los resultados se toman con reserva y se sugiere un aumento del tamaño de muestra para obtener potencia en el análisis estadístico.<sup>133</sup>



Los resultados de los estudios basados en familias, reafirman los resultados en estudios casos y controles disminuyendo la posibilidad de que la asociación se deba a estratificación poblacional.<sup>87</sup> Como dato adicional, en algunos estudios se menciona como una limitante el incluir sujetos jóvenes en el estudio.<sup>55</sup> Sin embargo, en la población estudiada se encontraron individuos jóvenes con inicio temprano de DT2. Por lo que se consideró que incluirlos permite obtener un mejor panorama de la situación de la comunidad.

### ***Análisis de haplotipos***

Los haplotipos son combinaciones específicas de los alelos observados en una población. La asociación entre un haplotipo y el riesgo a enfermedad DL (desequilibrio de ligamiento) varía entre poblaciones.<sup>134</sup> El haplotipo C/A (frec 33%) de los alelos de los polimorfismos rs5219 y rs757110 de los genes *KCNJ11* y *ABCC8* respectivamente presentó asociación significativa con la susceptibilidad a DT2.

Se ha descrito en diferentes poblaciones DL de los alelos correspondientes a los polimorfismos rs5219 y rs757110, Florez *et al.*<sup>60</sup> estudiaron el polimorfismo rs757110 en una muestra compuesta por diferentes grupos étnicos, entre ellos, el 56.4% fueron caucásicos, 20.2% afroamericanos, 16.8% hispánicos, 4.3% asiático-americanos y 2.4% amerindios y encontraron DL con rs5219 por lo que, de acuerdo a estos autores, los resultados de estos polimorfismos indican esencialmente lo mismo; su asociación con la disminución en la secreción de insulina.

El objetivo del trabajo fue identificar la presencia de algún haplotipo asociado con la susceptibilidad a DT2. El haplotipo formado por los polimorfismos rs5219 y rs757110 se ha reportado en DL en otras poblaciones por lo que se sugiere que una perspectiva, en caso de continuar el análisis de estas familias es

realizar la prueba de DL y corroborar si lo reportado se cumple para la población aquí estudiada.

### ***Heredabilidad***

Una de las cualidades del estudio basado en familias es la posibilidad de analizar la heredabilidad de rasgos cuantitativos. Sin embargo la realización de éste requiere una muestra con características específicas, entre estas: los individuos deben presentar información completa (de otra forma se asumen como no informativos), ambos padres se requieren para analizar la proporción de la varianza entre progenitores y descendencia, la validez de los resultados depende del número de familias a analizar, así como del número de individuos en cada familia; y la estructura familiar (son más informativos los individuos relacionados en primer grado que los de segundo o tercer grado).<sup>135,136</sup>

Al analizar la heredabilidad no se obtuvieron valores significativos de la misma, y no se logró determinar la contribución de cada polimorfismo a la heredabilidad para las variables metabólicas. Esto se debe a que el análisis requiere un elevado número de familias informativas, en el presente estudio 23 familias cumplieron la estructura requerida en forma de tríos, en un estudio en población árabe se logró realizar el análisis de un pedigrí consanguíneo, en este se encontraron heredabilidades significativas para la determinación de glucosa a las 2 hrs., insulina en ayuno, HbA1c, peso, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal, no se obtuvo un valor significativo para la glucosa en ayuno. En el presente estudio se realizó este análisis en el programa SPSS ya que no se logró el acceso al software que permite el cálculo de la heredabilidad PBAT (Pedigree Based Association Test) en el que se obtiene la contribución de cada polimorfismo a la heredabilidad de las variables cuantitativas. En el análisis de pedigrí consanguíneo se utilizó el software SOLAR, el cual aunque solo analizó una familia, ésta fue de 232 individuos. En

otro estudio realizado por Miranda *et al.* en la ciudad de México se analizaron 184 familias con un total de 1160 individuos, se analizaron pedigrís con probandos de inicio temprano de DT2 de 8-19 años, en este estudio se encontró heredabilidad significativa del IMC, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica y diastólica, insulina en ayuno, determinación sérica de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.<sup>137</sup> En este estudio se utilizó el programa S.A.G.E. (Statistical Analysis for Genetic Epidemiology), este software no se utilizó en el presente estudio ya que requería un mayor número de familias informativas para poder obtener resultados, así mismo en el estudio de Miranda *et al.* los pedigrís se conformaron por 3 generaciones, en tanto que en el presente estudio se obtuvieron pedigrís de 3-5 generaciones. Con lo anterior, se observa que se presenta una diversidad en las estructuras familiares que determinan el análisis a realizar. En el caso de la estimación de la heredabilidad se requiere un número de muestra mucho mayor que el logrado en el presente estudio, ya sea pocas familias con gran cantidad de miembros o elevada frecuencia de familias con 3 integrantes. Si bien este parámetro es informativo, desde una perspectiva poblacional, provee información acerca de la habilidad de un fenotipo en la población para responder a la selección o al potencial de la población para evolucionar; sin embargo, no contribuye a entender la estructura genética de un fenotipo. De forma que este valor debe interpretarse útil solo para la población de estudio y considerando el momento de la estimación ya que la heredabilidad puede cambiar a través del tiempo, de acuerdo a los factores ambientales presentes.<sup>136</sup>

## VII. CONCLUSIONES

Se identificó el patrón de herencia multifactorial en 23 familias y elevada agregación familiar. Se encontró un efecto materno significativo ( $p=0.017$ ) en la transmisión. El 92% de los familiares presentaron alto riesgo a DT2.

El polimorfismo rs757110 del gen *ABCC8* presentó la mayor frecuencia de homocigotos mutados (29.3%), en tanto que el rs12255372 del gen *TCF7L2* tuvo la menor frecuencia (0%).

El polimorfismo rs12255372 del gen *TCF7L2* presentó la mayor frecuencia del alelo de riesgo (48%) y el polimorfismo rs1801282 del gen *PPAR- $\gamma$*  tuvo la menor (16%).

En el análisis de familias extensas, se encontró asociación a la susceptibilidad a DT2 del polimorfismo rs5210 del gen *KCNJ11* en el modelo codominante, aditivo y dominante; para rs5219 del gen *KCNJ11*, en el modelo codominante y para el polimorfismo rs757110 del gen *ABCC8* en el modelo codominante y el recesivo.

El haplotipo C/A (frec. 33%) correspondiente a los polimorfismos rs5219 y rs757110 de los genes *KCNJ11* y *ABCC8* respectivamente, presentó asociación significativa con la susceptibilidad a DT2.

## VIII. REFERENCIAS

1. World Health Organization, International Diabetes Federation. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia Report of a WHO/IDF consultation*. Ginebra, Suiza: WHO Document Production Services; 2006.
2. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2012;55(5):528–535.
3. NOM-015-SSA2-2010. *Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*. México: Diario Oficial de la Federación; 2010:1–35.
4. Arnold M, Arnold Y, Alfonso Y, Villar C, González TM. Pesquisaje y prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en población de riesgo. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2012;50(3):380–391.
5. Guariguata L, Nolan T, Beagley J. *Atlas de Diabetes de la FID*. 6 edición. (FID, ed.); 2013.
6. Hernandez Ávila M, Gutierrez JP. *ENSANUT 2012 Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control*; 2012.
7. Arredondo A. Yucatán, entre los primeros lugares del país en diabetes e hipertensión. Diario de Yucatán. <http://yucatan.com.mx/merida/yucatan-entre-los-primeros-lugares-del-pais-en-diabetes-e-hipertension>. Published el 11 de marzo de 2013. Consultado junio 10, 2014.
8. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México . El estado de la epidemiología. *Salud Pública*. 2013;55(Suppl 2):129–136.
9. Canul Chan M de los Á. Prevalencia de consanguinidad en pacientes con

- diabetes mellitus tipo 2 en la comunidad de Sisal, Yucatán. 2010.
10. Medina Aké WY. Adherencia al tratamiento farmacológico y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, posterior a una intervención educativa. 2014.
  11. Gutierrez JP, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T. *ENSANUT 2012 Resultados Nacionales*. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013.
  12. López Navarrete M del S, Chiñas Rojas H, Rodríguez Guzmán L. Ponderación de los factores de riesgo para Diabetes mellitus tipo 2 en un consultorio familiar. *Aten Fam*. 2012;19(2):38–42.
  13. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr*. 2007;7(1A):147–165.
  14. Salazar C, Alvarado C, Medina E, Vargas J. Prevalencia de factores de riesgo para diabetes mellitus y síndrome metabólico en adultos jóvenes de la ciudad de San Luis Potosí. *Red Rev Científicas América Lat el Caribe, España y Port*. 2007;32(SuA):140.
  15. Izquierdo A, Boldo X, Muñoz JM. Riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en una comunidad rural de Tabasco The risk of developing diabetes mellitus type 2 in a rural community in Tabasco. *Red Rev Científicas América Lat el Caribe, España y Port*. 2010;16(1):861–868.
  16. Prensa C de. Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva N°311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
  17. Zamora Ginez I, Pérez Fuentes R, Baez Duarte BG, Revilla Monsalve C, Brambila E. Risk factors for diabetes, but not for cardiovascular disease, are associated with family history of Type 2 diabetes in subjects from

- central Mexico. *Ann Hum Biol.* 2012;39(2):102–107.
18. Moreno A, Sandoval K. Diversidad genómica en México. Pasado indígena y mestizaje. *Rev Cuicuilco.* 2013;(58):249–275.
  19. Gorodezky C, Alaez C, Vázquez-García MN, et al. The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Hum Immunol.* 2001;62(9):979–991. doi:10.1016/S0198-8859(01)00296-8.
  20. Moreno Estrada A, Gignoux CR, Fernández López JC, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science.* 2014;344(6189):1280–1285.
  21. Rubi-Castellanos R, Martínez-Cortés G, Francisco Muñoz-Valle J, et al. Pre-Hispanic Mesoamerican demography approximates the present-day ancestry of Mestizos throughout the territory of Mexico. *Am J Phys Anthropol.* 2009;139(3):284–294. doi:10.1002/ajpa.20980.
  22. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(21):8611–8616. doi:10.1073/pnas.0903045106.
  23. Martinez-Marignac VL, Valladares A, Cameron E, et al. Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors. *Hum Genet.* 2007;120(6):807–819.
  24. Guillermo CAR, Nemegyei JÁ, Rojas AG. Influencia de la herencia maya sobre el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol y Nutr.* 2001;9(3):122–125.

25. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. *Genética en Medicina Thompson & Thompson*. 7a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.
26. Jali M V, Kamar S. Prevalence of diabetes amongst the family members of known diabetics. *Int J Diab Dev Ctries*. 2006;26(2):81–86.
27. Ramachandran A, Snehalatha C, Baskar ADS, et al. Temporal changes in prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance associated with lifestyle transition occurring in the rural population in India. *Diabetologia*. 2004;47(5):860–865. doi:10.1007/s00125-004-1387-6.
28. Shahid A, Saeed S, Rana S, Mahmood S. Family History of Diabetes and Parental Consanguinity : Important Risk for Impaired Fasting Glucose in South East Asians. *West Indian Med J*. 2012;61(3):219 223.
29. Guerrero Romero F. Distribution of fasting plasma glucose and prevalence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in the Mexican paediatric. *Paediatr ....* 2009;23(4):363–369.
30. Becker ML, Pearson ER, Tkáč I. Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs. *Int J Endocrinol*. enero 2013:10.
31. Salaverría de Sanz N, Palmucci G, Suniaga de Daza M, Velásquez E. Tratamiento con Antihiperglucemiantes orales: clasificación, propiedades, combinaciones, indicaciones, contraindicaciones y eventos adversos. *Rev Venez Endocrinol y Metab*. 2012;10(Suppl 1):58–64.
32. Glamočlija U, Jevrić-Čaušević A. Genetic polymorphisms in diabetes: influence on therapy with oral antidiabetics. *Acta Pharm*. 2010;60(4):387–406.
33. Ramírez García SA, Cabrera Pivaral CE, Huacuja Ruiz L, Flores Alvarado LJ, Pérez García G, González Rico JL. Implicaciones en la atención



- primaria en salud de la genética y genómica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Seguro Soc.* 2013;51(3):e6-26.
34. Cruz M, García-Mena J, López-Orduña E. Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a Diabetes Tipo 2. *REB.* 2005;24(3,4):81–86.
  35. Cruz M, Valladares J, Garcia K, Ross M, Edwards J, Angeles C. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;(26):261–270.
  36. University S. PharmGKB. Database. <http://www.pharmgkb.org/gene/PA217?tabType=tabVip#tabview=tab7&subtab=>.
  37. Genetics Home Reference Your guide to understanding genetic conditions. U.S. National Library of Medicine®. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene>. Published 2014.
  38. Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haerian BS. KCNJ11 : Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2014:1–10.
  39. Fatehi M, Raja M, Carter C, Soliman D, Holt A, Light PE. The ATP-sensitive K(+) channel ABCC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes.* 2012;61(1):241–249.
  40. Zhang H, Liu X, Kuang H, Yi R, Xing H. Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(1):58–61.
  41. Koo BK, Cho YM, Park BL, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene)

are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007;24(2):178–186.

42. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11 - ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):2990–3002.
43. Feng Y, Mao G, Ren X, Xing H, Tang G. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2008;31(10):1939–1944.
44. Tschritter O, Stumvoll M, Machicao F, et al. The Prevalent Glu23Lys Polymorphism in the Potassium. *Diabetes.* 2002;51(September):2854–2860.
45. 't Hart LM, Haeften TW Van, Dekker JM, Bot M, Heine RJ, Maassen JA. Variation in Insulin Secretion in Carriers of the E23K Variant in the KIR6.2 subunit of the ATP-Sensitive K<sup>+</sup> channel in the b-cell. *Diabetes.* 2002;51:3135–3138.
46. Čejková P, Novota P, Weber P. KCNJ11 E23K Polymorphism and Diabetes Mellitus with Adult Onset in Czech Patients. *Folia Biol (Praha).* 2007;(53):173–175.
47. Yi Y, Dongmei L, Phares D a, Weiss EP, Brandauer J, Hagberg JM. Association between KCNJ11 E23K genotype and cardiovascular and glucose metabolism phenotypes in older men and women. *Exp Physiol.* 2007;93(1):95–103.
48. Wan J, Jiang X, Bai J, Shen D, Wang T. The effects of E23K polymorphism in Kir6.2 subunit on insulin sensitivity in skeletal muscle

- cells by long-chain fatty acyl CoA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):496–501.
49. Hu C, Zhang R, Wang C, et al. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009;4(10):e7643.
  50. Wang Y, Zhou XO, Zhang Y, Gao PJ, Zhu DL. Association of KCNJ11 with impaired glucose regulation in essential hypertension. *Genet Mol Res*. 2011;10(2):1111–1119.
  51. Boodram LG, Miyake K, Hayes MG, Bell GI, Cockburn BN. Association of the KCNJ11 Variant E23K with Type 2 Diabetes in Indo-Trinidadians La Asociación de la Variante E23K de KCNJ11 con la Diabetes de Tipo 2 en Indo-Trinitenses. *West Indian Med J*. 2011;60(6):604–607.
  52. Qiu L, Na R, Xu R, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93961.
  53. Jiang Y-D, Chuang L-M, Pei D, et al. Genetic Variations in the Kir6.2 Subunit (KCNJ11) of Pancreatic ATP-Sensitive Potassium Channel Gene Are Associated with Insulin Response to Glucose Loading and Early Onset of Type 2 Diabetes in Childhood and Adolescence in Taiwan. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–8. doi:10.1155/2014/983016.
  54. Lasram K, Halim N Ben, Hsouna S, et al. Evidence for Association of the E23K Variant of KCNJ11 Gene with Type 2 Diabetes in Tunisian Population : Population-Based Study and Meta-Analysis. 2014;2014.
  55. Al-Sinani S, Hassan MO, Zadjali F, et al. Utility of large consanguineous family-based model for investigating the genetics of type 2 diabetes

- mellitus. *Gene*. 2014;548:22–28. doi:10.1016/j.gene.2014.06.053.
56. Sokolova EA, Bondar IA, Shabelnikova OY, Pyankova OV, Filipenko ML. Replication of KCNJ11 (p.E23K) and ABCC8 (p.S1369A) association in Russian diabetes mellitus 2 type cohort and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):1–21. doi:10.1371/journal.pone.0124662.
  57. Proks P, Arnold AL, Bruining J, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet*. 2006;15(11):1793–1800.
  58. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, et al. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2007;52(10):781–793.
  59. Zhang C, Qi L, Hunter DJ, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men. *Diabetes*. 2006;55(9):2645–2648.
  60. Florez JC, Jablonski KA, Kahn SE, et al. Response to Interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2007;56(2):531–536.
  61. Nikolac N, Šimundić AM, Katalinić D, Topić E, Čipak A. Središnja medicinska knjižnica. *Arch Med Res*. 2009;40(5):387–392.
  62. Chavali S, Mahajan A, Tabassum R, et al. Association of variants in genes involved in pancreatic  $\beta$ -cell development and function with type 2 diabetes in North Indians. *J Hum Genet*. 2011;56(10):695–700.
  63. Wang L, Teng Z, Cai S, Wang D, Zhao X, Yu K. The association between the PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism and nephropathy susceptibility in type 2 diabetes: a meta-analysis based on 9,176 subjects. *Diagn Pathol*. 2013;8(1):118.

64. González Ruano E. Estudio genético de diabetes en la población de Castilla y León. *Univ Salamanca, Unidad Med Mol Dep Med*. 2010:1–209.
65. Almgren P, Lehtovirta M, Isomaa B, et al. Heritability and familiarity of type 2 diabetes and related quantitative traits in the Botnia Study. *Diabetologia*. 2011;54:2811–2819.
66. Fernández E, Morales LM, Vargas R, et al. Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR-  $\gamma$ 2 y síndrome metabólico. Estudio preliminar. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2009;43(1):3–9.
67. Hara K, Okada T, Tobe K, et al. The Pro12Ala polymorphism in PPAR gamma2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;271(1):212–216.
68. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR  $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000;26(September):76–80.
69. Oh EUNY, Min KMIN, Chung JAEH, et al. Significance of Pro 12 Ala Mutation in Peroxisome -Activated Receptor-gamma 2 in Korean diabetic and Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):25–28.
70. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. The Pro12Ala substitution in PPARG is associated with reistence to development of diabetes in the general population. *Diabetes*. 2001;50:891–894.
71. Šrámková D, Kunešová M, Hainer V, Hill M, Vcelák J, Bendlová B. Is a Pro12Ala Polymorphism of the PPAR-G2 Gene Related to Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in the Czech Population ? *Ann New York Acad Sci*. 2002;967:265–273.
72. Malecki MT, Frey J, Klupa T, et al. The Pro12Ala polymorphism of

- PPAR $\gamma$ 2 gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(2):105–111.
73. Zeggini E, Parkinson JRC, Halford S, et al. Examining the relationships between the Pro12Ala variant in PPARG and Type 2 diabetes-related traits in UK samples. *Diabet Med.* 2005;22(12):1696–1700.
  74. Ghoussaini M, Meyre D, Lobbens S, et al. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet.* 2005;6:11.
  75. Bouassida KZ, Chouchane L, Jellouli K, et al. The peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 Pro12Ala variant: lack of association with type 2 diabetes in obese and non obese Tunisian patients. *Diabetes Metab.* 2005;31:119–123.
  76. Soriguer F, Morcillo S. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic. *J ....* 2006;136(April):2325–2330.
  77. Badii R, Bener A, Zirie M, et al. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene and type 2 diabetes mellitus in the Qatari consanguineous population. *Acta Diabetol.* 2008;45(1):15–21.
  78. Ereqat S, Nasereddin A, Azmi K, Abdeen Z, Amin R. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-Gamma 2 gene on metabolic and clinical characteristics in the Palestinian type 2 diabetic patients. *PPAR Res.* 2009;2009:874126.
  79. Soskic S, Stankovic A, Djuric T, et al. Pro12Ala gene polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a risk factor for the

- onset of type 2 diabetes mellitus in the Serbian population. *Arch Biol Sci.* 2010;62(2):263–270.
80. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2009;10:15.
  81. Lee S-H, Demeterco C, Geron I, Abrahamsson A, Levine F, Itkin-Ansari P. Islet specific Wnt activation in human type II diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:728763.
  82. Uma Jyothi K, Jayaraj M, Subburaj KS, et al. Association of TCF7L2 gene polymorphisms with T2DM in the population of Hyderabad, India. *PLoS One.* 2013;8(4):e60212.
  83. Nobrega M a. TCF7L2 and glucose metabolism: time to look beyond the pancreas. *Diabetes.* 2013;62(3):706–708.
  84. Saxena R, Gianniny L, Burt NP, et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes.* 2006;55(10):2890–2895. doi:10.2337/db06-0381.
  85. Javorský M, Babjaková E, Klimčáková L, et al. Association between TCF7L2 Genotype and Glycemic Control in Diabetic Patients Treated with Gliclazide. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:374858.
  86. Scott LJ, Bonnycastle LL, Willer CJ, et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a finnish sample. *Diabetes.* 2006;55(9):2649–2653. doi:10.2337/db06-0341.
  87. Groves CJ, Zeggini E, Minton J, et al. Association analysis of 6,736 U.K.

- subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk. *Diabetes*. 2006;55(9):2640–2644. doi:10.2337/db06-0355.
88. Cauchi S, Meyre D, Dina C, et al. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(10):2903–2908.
  89. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet*. 2007;71(4):359–366.
  90. Schäfer S a, Tschritter O, Machicao F, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia*. 2007;50(12):2443–2450.
  91. Ng MCY, Tam CHT, Lam VKL, So W-Y, Ma RCW, Chan JCN. Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3733–3737.
  92. Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H, Maeda S. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50(5):980–984.
  93. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50(4):747–751.
  94. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Mohamed G, et al. Weak or no association of



- TCF7L2 variants with Type 2 diabetes risk in an Arab population. *BMC Med Genet.* 2008;9:72–79.
95. Tenório Furgeri D, De Lima Marson FA, Ribeiro AF, Bertuzzo CS. Association between the IVS4G>T mutation in the TCF7L2 gene and susceptibility to diabetes in cystic fibrosis patients. *BMC Res Notes.* 2012;5:561.
  96. Martin ER, Rumpersaud E. *A Laboratory Manual Genetics of Complex Human Diseases.* 1a ed. (Al-Chalabi A, Almasy L, eds.). New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2010.
  97. Ott J, Kamatani Y, Lathrop M. Family-based designs for genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2011;12(7):465–474.
  98. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit.* 2005;19(4):333–341. doi:10.1157/13078029.
  99. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet.* 2005;366(9491):1121–1131. doi:10.1016/S0140-6736(05)67424-7.
  100. Arfa I, Abid A, Malouche D, et al. Familial aggregation and excess maternal transmission of type 2 diabetes in Tunisia. *Postgr Med J.* 2007;(83):348–351. doi:10.1136/pgmj.2006.053744.
  101. Bener A, Yousafzai MT, Al-Hamaq AO, Mohammad A-G, Defronzo R a. Parental transmission of type 2 diabetes mellitus in a highly endogamous population. *World J Diabetes.* 2013;4(2):40–46. doi:10.4239/wjd.v4.i2.40.
  102. Invitae Corporation. Family History Tool. 2016.
  103. Ospina GG., Forero C., Céapedes C. Síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;6(2):60–77.

104. Scheuner MT, Wang S, Raffel LJ, Larabell SK, Rotter JI. Family History : A Comprehensive Genetic Risk Assessment Method for the Chronic Conditions of Adulthood. *Am J Med Genet.* 1997;324(February):315–324.
105. QIAamp®. DNA Mini and Blood Mini Handbook. 2012;(June):4–72.
106. Scientific T. Nanodrop 2000/2000c spectrophotometer. *User Man.* 2009:3–97.
107. Tamay De Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamento de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Medigraph.* 2013;2(2):70–78.
108. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized Human Pedigree Nomenclature : Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2008;(17):424–433. doi:10.1007/s10897-008-9169-9.
109. Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: A diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel).* 2013;4(4):522–535. doi:10.3390/genes4040522.
110. Lachance C-H. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View. *Can J Diabetes.* 2016:1–8. doi:10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
111. Evans JC, Frayling TM, Cassell PG, et al. Studies of association between the gene for calpain-10 and type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Am J Hum Genet.* 2001;69(3):544–552. doi:10.1086/323315.
112. Gutierrez JP, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Oropeza Abúndez C, Hernández Ávila M. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Resultados por entidad federativa Yucatán.* Vol 2. Primera ed. (Abúndez CO, ed.). Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013.
113. Mills JL, Irving RR, Choo-Kang EG, et al. Multigenerational inheritance and clinical characteristics of three large pedigrees with early-onset type 2

- diabetes in Jamaica. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(6):435–441.
114. Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, et al. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314–3321. doi:¿.
  115. Aguilar CA, Reyes E, Ordonez ML, et al. Early-onset type 2 diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):220–226. doi:10.1210/jcem.86.1.7134.
  116. Irving R, Tusié-Luna MT, Mills J, Wright-Pascoe R, McLaughlin W, Aguilar-Salinas CA. Early onset type 2 diabetes in Jamaica and in Mexico. Opportunities derived from an interethnic study. *Rev Investig Clin*. 2011;63(2):198–209.
  117. Page J. Refresco y diabetes entre los mayas de Tenejapa, San Cristóbal de Las Casas y Chamula, Chiapas. *Liminar Estud Soc y Humanísticos*. 2013;XI(1):118–133.
  118. Lara-Riegos JC, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4 $\alpha$ , KCNJ11, PPAR $\gamma$ , CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene*. 2015;565(1):68–75. doi:10.1016/j.gene.2015.03.065.
  119. Bener A, Yousafzai MT, Al-hamaq AO. Familial aggregation of T2DM among Arab diabetic population. 2012;32(June):90–92. doi:10.1007/s13410-012-0071-5.
  120. Benrahma H, Arfa I, Charif M, et al. Maternal effect and familial aggregation in a type 2 diabetic moroccan population. *J Community Health*. 2011;36(6):943–948. doi:10.1007/s10900-011-9393-3.

121. Bosque-Plata L del, Inchaustegui A, Carrillo-Sanchez K. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN POBLACIÓN MEXICANA. *INMEGEN*. 2006.
122. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, et al. Large-Scale Association Studies of Variants in genes Encoding the Pancreatic b-cell Katp Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR 1 (ABCC8) Confirm that the KCNJ11 E23K Variant is Associated with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(Frebruary):568–572. doi:10.2337/db06-0414.
123. Hernandez-Escalante VM, Nava-Gonzalez EJ, Voruganti VS, et al. Replication of obesity and diabetes-related SNP associations in individuals from Yucatán, México. *Front Genet*. 2014;5(November):380. doi:10.3389/fgene.2014.00380.
124. Duran-Gonzalez J, Ortiz I, Gonzales E, et al. Association Study of Candidate Gene Polymorphisms and Obesity in a Young Mexican-American Population from South Texas. *Arch Med Res*. 2011;42(6):523–531. doi:10.1016/j.arcmed.2011.10.010.
125. Parra EJ, Hoggart CJ, Bonilla C, et al. Relation of type 2 diabetes to individual admixture and candidate gene polymorphisms in the Hispanic American population of San Luis Valley, Colorado. *J Med Genet*. 2004;41(11):e116. doi:10.1136/jmg.2004.018887.
126. Trigo E, Hartiala J, Lehtinen AB, Haffner SM. Contributing to Variation in Insulin Sensitivity in Mexican. 2015;57(4):1048–1056. doi:10.2337/db07-0848.Evidence.
127. Elvira G. Frecuencia del polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR- $\gamma$  relacionado con la resistencia a la insulina y su asociación con la DM2 en la ciudad de Mérida Yucatán México. 2008.

128. Chen L, Velasco Mondragón HE, Lazcano-Ponce E, Collins A, Shugart YY. Effect of the peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) gamma 3 gene on BMI in 1,210 school students from Morelos, Mexico. *Pacific Symp Biocomput.* 2006;477:467–477.
129. Thorsby PM, Midthjell K, Gjerlaugsen N, et al. Comparison of genetic risk in three candidate genes (TCF7L2, PPARG, KCNJ11) with traditional risk factors for type 2 diabetes in a population-based study--the HUNT study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(2):282–287. doi:10.1080/00365510802538188.
130. Silander K, Scott LJ, Valle TT, et al. A Large Set of Finnish Affected Sibling Pair Families with Type 2 Diabetes Suggests Susceptibility Loci on Chromosomes 6, 11, and 14. *Diabetes.* 2004;53(3):821–829. doi:10.2337/diabetes.53.3.821.
131. Pezzolesi MG, Jeong J, Smiles AM, et al. Family-Based Association Analysis Confirms the Role of the Chromosome 9q21.32 Locus in the Susceptibility of Diabetic Nephropathy. *PLoS One.* 2013;8(3). doi:10.1371/journal.pone.0060301.
132. Hsueh W, Cole S, Shuldiner A, et al. Interactions Between Variants in the 3-Adrenergic Receptor and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- 2 Genes and Obesity. *Diabetes Care.* 2001;24(4):672–677.
133. Manterola CD, Pineda VN, Mincir G. El valor de “p” y la “significación estadística”; . Aspectos generales y su valor en la práctica clínica. *Rev Chil Cirugía.* 2008;60(1):86–89.
134. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al. The Structure of Haplotype Blocks in the Human Genome. *Am J Hum Genet Methods Biol Nat Nat N E Morton, Proc Natl Acad Sci USA J Cell Sci Cell Genes Dev Cell Nat*

*Genet C Tease al Am J Hum Genet J Cell Biol Trends Genet.*  
1985;49(93):1186–1529. doi:10.1126/science.1071220.

135. SAGE. *Statistical Analysis for Genetic Epidemiology*. 2009.
136. Elston RC, Satagopan JM, Shuying S. *Statistical Human Genetics: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. New York: Humana Press; 2010.
137. Miranda-Lora AL, Vilchis-Gil J, Molina-Díaz M, Flores-Huerta S, Klünder-Klünder M. Heritability, parental transmission and environment correlation of pediatric-onset type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome-related traits. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;6:1–9. doi:10.1016/j.diabres.2017.02.005.

## IX. ANEXOS

### *Anexo 1*

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Proyecto SALUD-2010-02-151325. Número de registro del Comité de Ética e Investigación: CEI-CIR-UADY-007-2011. Búsqueda de factores genéticos que confieran riesgo en el desarrollo de la falta de respuesta a hipoglucemiantes orales mediante la caracterización de familias con diabetes en una población de Yucatán, México.

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto voluntariamente participar en este estudio, me han informado que la importancia de esta investigación radica en la identificación de factores genéticos responsables de Diabetes tipo 2, que están relacionados con la resistencia a la insulina y asociados con la susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad en algunas poblaciones. Por lo que mi participación es de suma importancia para contribuir en la determinación de estos factores genéticos de riesgo que predisponen a la elevada frecuencia de Diabetes tipo 2 en Yucatán. Entiendo que para fines de la investigación se requerirá de la toma de 5 ml de sangre periférica (en la vena). Me informaron que se trata de un procedimiento mínimo invasivo que no representa un riesgo mayor a mi salud También estoy enterada (o) que NO seré identificada (o) como sujeto de estudio cuando presenten o publiquen los resultados ya que se manejarán mis datos en forma anónima y confidencial. Para cualquier aclaración y duda puedo comunicarme al Laboratorio de genética del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” al tel: 924-57-55 ext. 124

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

**Anexo 2**

**FORMATO DE CAPTURA DE DATOS PARA PARTICIPANTES**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE YUCATÁN

CENTRO DE INVESTIGACIONES REGIONALES“DR. HIDEYO NOGUCHI”

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Dx: \_\_\_\_\_

Clave servicio médico \_\_\_\_\_ Clave

proyecto \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

Adscripción: \_\_\_\_\_

Edad actual: \_\_\_\_\_ Edad de Dx DT2: \_\_\_\_\_ Años con DT2: \_\_\_\_\_

Medicamentos (DT2) (SI) (NO) Cuales \_\_\_\_\_

Sexo: (M) (F) Lugar de nac: \_\_\_\_\_

Tiempo viviendo en Sisal \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Glucosa: \_\_\_\_\_ HbA1c: \_\_\_\_\_ Colesterol total: \_\_\_\_\_

Triglicéridos: \_\_\_\_\_ Diagnóstico de hipertensión: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares de Diabetes: (SI) (NO)

Hay consanguinidad entre los padres: (SI) (NO) Apellidos de los padres

Padre: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Madre: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Información de familiares:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

—



### **Anexo 3**

#### **Extracción de ADN con el Kit Macherey-Nagel**

1. Homogenizar las muestras sanguíneas y atemperar por 10-15 minutos aproximadamente.
2. Incubar a 70°C 100µL de buffer BE por cada muestra a extraer.
3. La proteinasa K se debe mantener a bajas temperaturas.
4. Añadir 25µL de proteinasa K a 200µL de sangre completa y 200µL de buffer B3.
5. Vortexear vigorosamente por 20 segundos e incubar las muestras a 70°C por 30 min. Se puede agitar brevemente durante la incubación.
6. Añadir 210µL de etanol y vortexear por 10 segundos.
7. Decantar la muestra en la columna Nucleospin
8. Centrifugar a 13 000rpm por 10 minutos o hasta que la mayor cantidad de muestra posible eluya por la columna.
9. Desechar el tubo colector con el filtrado y colocar la columna en un nuevo tubo colector.
10. Añadir 500µL de buffer BW directamente sobre la membrana de sílica en la columna, en casa de que permanezca sangre sobre la membrana, homogenizar brevemente el buffer y la sangre con la punta de la pipeta.
11. Centrifugar a 13 000rpm por 5 minutos.
12. Desechar el tubo colector con el filtrado y colocar la columna en un nuevo tubo.
13. Añadir 600µL de buffer B5 en la columna.
14. Centrifugar a 12 000rpm por 2 minutos.
15. Desechar tubo colector con filtrado y colocar la columna en el tubo eppendorf marcado al inicio.

16. Añadir 100 $\mu$ L de buffer BE a 70°C (previamente incubado) sobre la membrana de la columna y dejar reposar por 1 minuto a temperatura ambiente.
17. Centrifugar a 12 000rpm por 1 minuto y almacenar en congelación.

## Anexo 4

### GENEALOGÍAS

#### Genealogía 1

En esta familia, se observa al índice y a un familiar de primer grado afectado. La edad diagnóstica es de 55 años, compatible con la descrita para DT2 (>45años). La literatura reporta que las probabilidades de desarrollo de DT2 en un individuo aumentan cuando se posee un familiar en primer grado afectado, así mismo, la presencia de factores de riesgo ambientales como hipertensión arterial y sobrepeso indican que se trata de DT2 con un patrón multifactorial.

**Tabla 31.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 1.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-γ</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
III-1	AG	CT	GG	CC	CT	GT
III-2	AA	CT	GT	CC	CT	GT
III-5	AG	TT	TT	CG	CC	GT
III-6	AG	CT	GT	CG	CC	GT
III-9	GG	CT	GT	CG	CC	GT
III-11	AG	CC	TT	CG	CC	GT
IV-1	AG	CT	GT	CC	CT	GT
IV-5	AG	CT	GG	CG	CC	GT

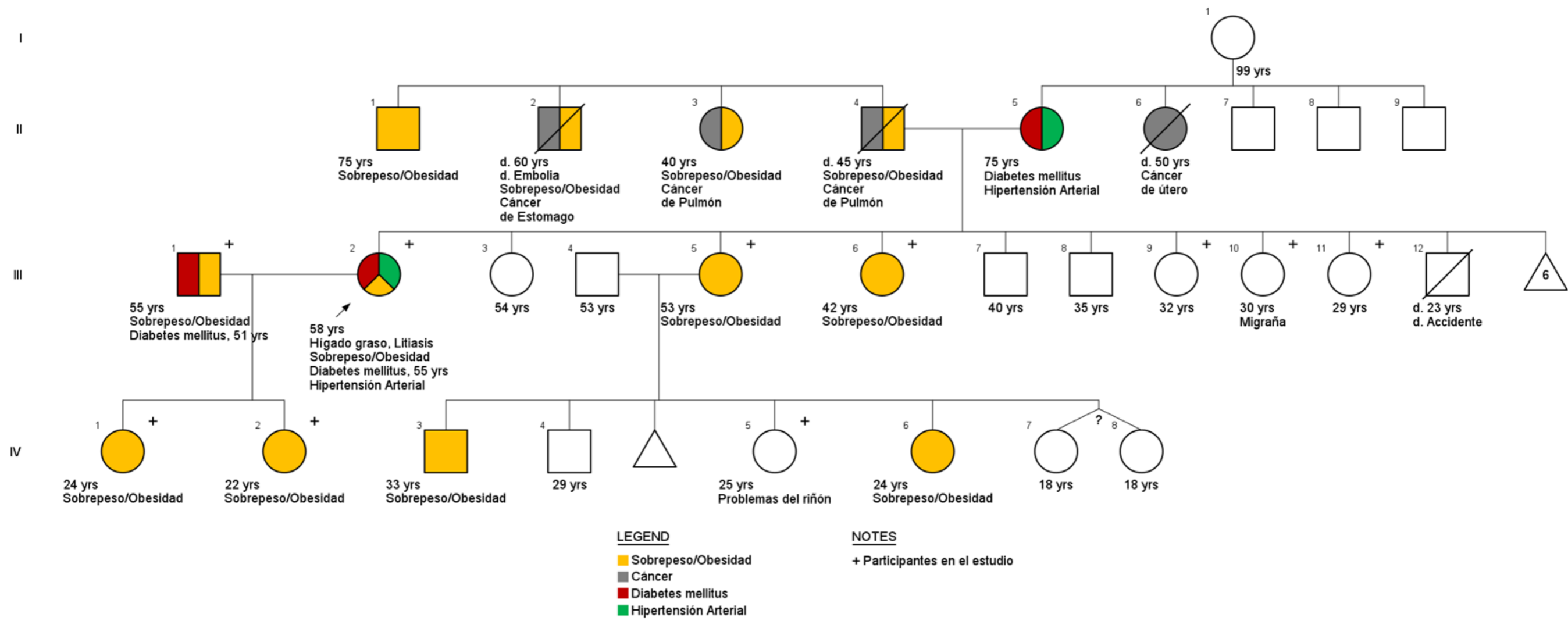


Figura 13. Genealogía 1.

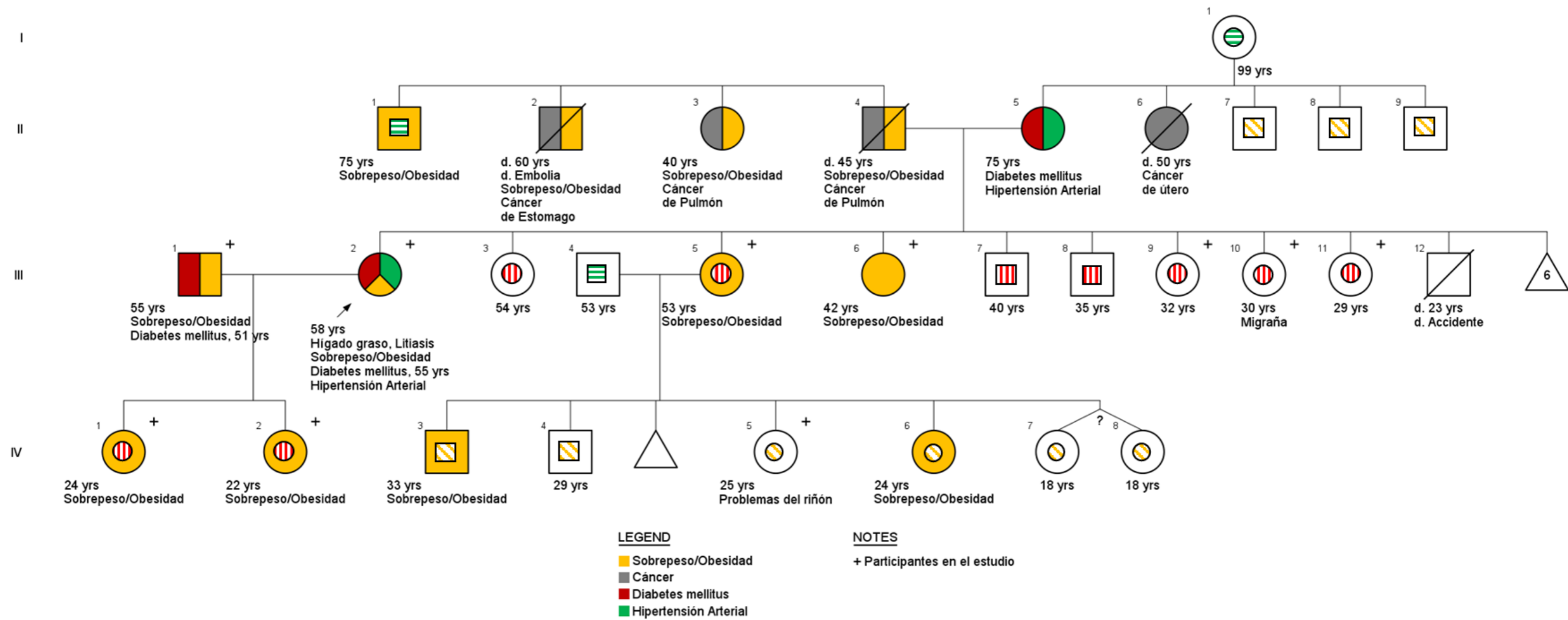


Figura 14. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 1.

## Genealogía 2

La edad de diagnóstico del índice se presentó de forma temprana (35 años), la madre y todos sus hermanos presentan la enfermedad (todos familiares en primer grado). La madre presenta edad de diagnóstico típico de DT2 (56 años), en tanto que los hijos (incluido el índice) presentan edades más tempranas (de 27 a 42 años). Si bien la literatura reporta un diagnóstico temprano de DT2 menor a los 35 o 40 años, las presentaciones monogénicas de diabetes se presentan típicamente a edades de 25 años o menos.<sup>109,113</sup> En esta familia, las edades de diagnóstico son tempranas pero siguen siendo mayores a los 25 años, de igual forma, se observa la presencia de factores descritos como ambientales hipertensión y sobrepeso/obesidad que se presentan típicamente de forma conjunta con la DT2. Mills *et al.* reportaron familias con diagnóstico de DT2 de inicio temprano en individuos con edades menores de 25 años. De igual forma, se observa que la generación III con edades de 22 a 32 años no ha desarrollado la enfermedad y no se observa una alta frecuencia de hipertensión y obesidad. Se ha descrito que los antecedentes familiares de DT2 aumentan el riesgo de ésta a las nuevas generaciones y en conjunto con factores ambientales puede observarse una presentación más temprana de la enfermedad en comparación con las generaciones más antiguas.<sup>25</sup> De forma que en la generación II se observa este inicio temprano y la presencia de dichos factores, y en la III, la falta de los factores ambientales se acompaña con la ausencia de la enfermedad.

Isonimia: Los individuos II-4 y II-5 comparten el segundo y el primer apellido respectivamente.

**Tabla 32.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 2.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-γ</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
I-2	GG	CC	GG	CC	CC	GT
II-4	AG	CT	GG	CC	CC	GT
II-5	GG	CT	GG	CC	CT	GT
II-6	AG	CT	GG	CC	CC	GT
II-9	GG	CT	GG	CC	CT	GT
II-10	GG	CT	GG	CC	CC	GT
III-2	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-4	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-5	GG	CT	GG	CC	CC	GT

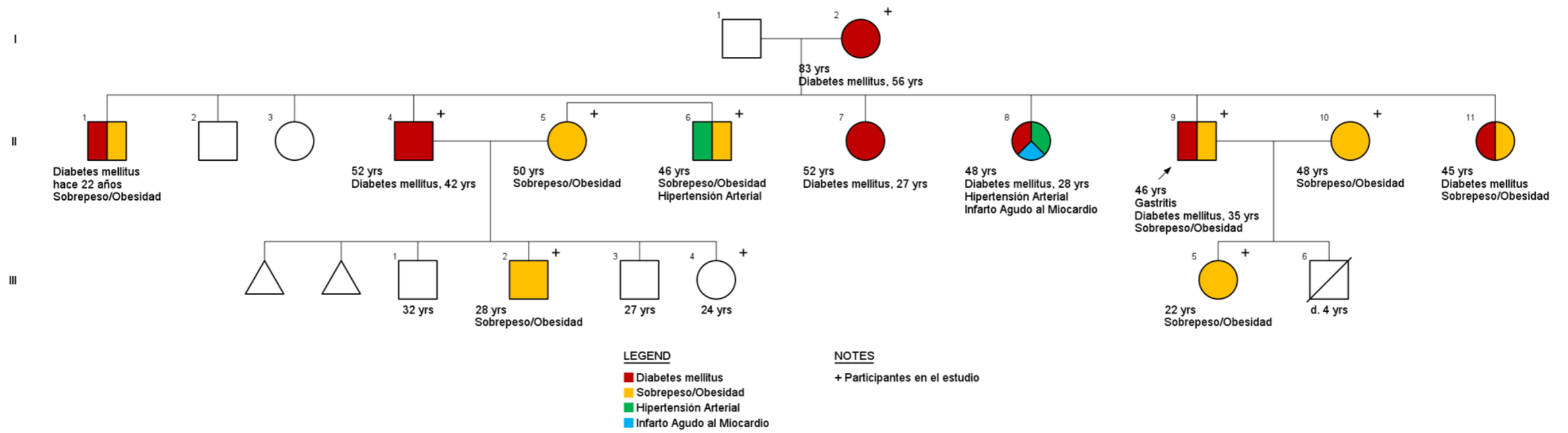


Figura 15. Genealogía 2.



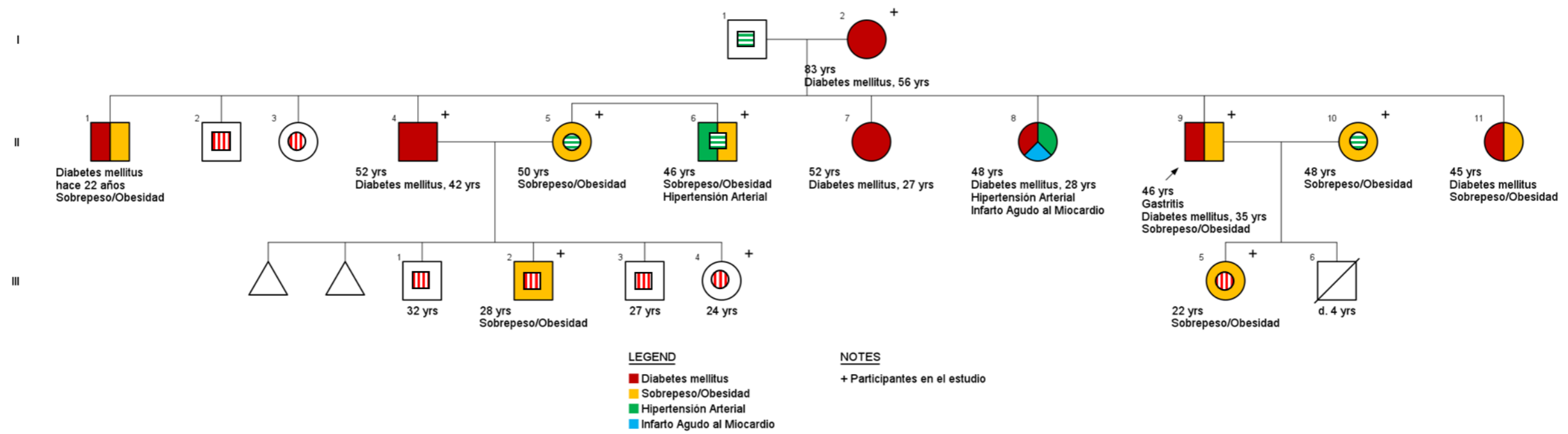


Figura 16. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 2.

### Genealogía 3

El índice presenta diagnóstico menor a los 44 años por lo que se podría considerar DT2 de inicio temprano. En la generación I, se encuentran ambos progenitores del índice afectados, si bien se desconoce la edad de diagnóstico, la carga genética de estos a la generación II, en adición a la presencia de obesidad e hipertensión, entre otros, contribuye al inicio temprano de la enfermedad que va desde los 36 a 45 años. En la generación III se observa un afectado a los 25 años con diagnóstico reciente (hace 6 meses) que adicionalmente presenta obesidad y la madre afectada. Los demás individuos con edades de 14 a 29 años presentan los factores de riesgo ambientales y en conjunto con la carga genética el riesgo de presentar la enfermedad aumenta e incluso podría presentarse de forma temprana.

**Tabla 33.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 3.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-5	AG	CC	TT	CC	CC	GT
II-6	AG	CC	TT	CC	CC	GT
II-8	GG	TT	GG	CC	CT	GT
II-9	GG	CT	GG	CC	CT	GT
III-1	AA	CC	TT	CC	CC	GT
III-2	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-4	GG	CT	GG	CC	CC	GT
III-5	GG	TT	GG	CC	CT	GT

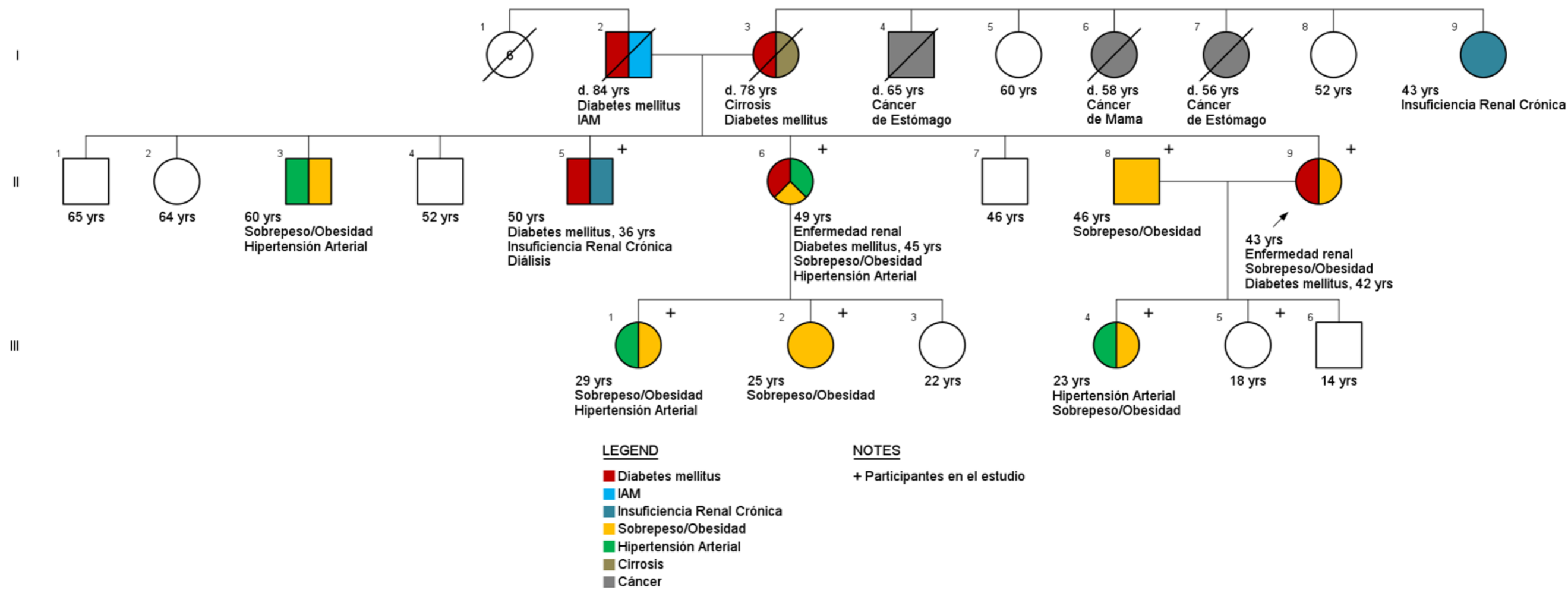


Figura 17. Genealogía 3.

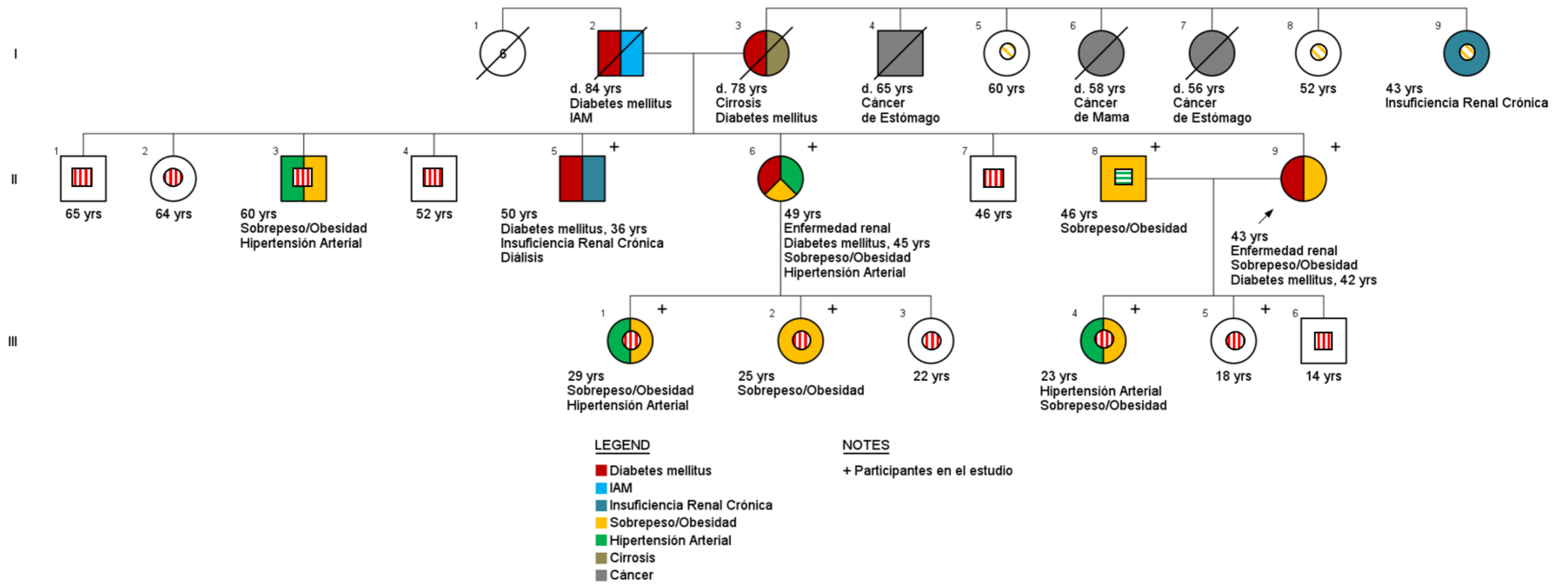


Figura 18. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 3.

## Genealogía 4

El índice presenta inicio temprano de diabetes (diagnóstico a los 35 años), la madre y tíos maternos presentan la enfermedad, sin embargo se desconocen datos con respecto al diagnóstico y presencia de factores ambientales. Igualmente, no se refiere información completa con respecto a los hermanos del índice. En la generación I se presenta a un individuo más con DT2 no relacionado con el índice (I-2), que presenta características típicas de DT2, diagnóstico a los 55 años acompañado de sobrepeso. Si bien en esta familia la información parece no ser suficiente para asignar el patrón; Kee *et al.* Reportan que al evaluar la confiabilidad de los antecedentes familiares referidos de infarto al miocardio no hubo diferencia significativa en la sensibilidad, valor positivo predictivo y especificidad con valores de 67.3%, 70.5% y 96.5% respectivamente en casos; y de 68.5%, 73.8% y 97.7% respectivamente en controles. De forma que los sesgos por clasificación errónea o debido a la falta de memoria no impactan de forma significativa en la medición del efecto de los antecedentes familiares.<sup>104</sup>

**Tabla 34.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 4.

Clave	KCNJ11		ABCC8	PPAR-G	TCF7L2	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
I-2	AG	CC	TT	CC	CT	GT
II-1	AA	CC	TT	CC	CT	GT
II-2	AG	CC	TT	CC	CC	GT
III-1	AA	CC	TT	CC	CC	GT

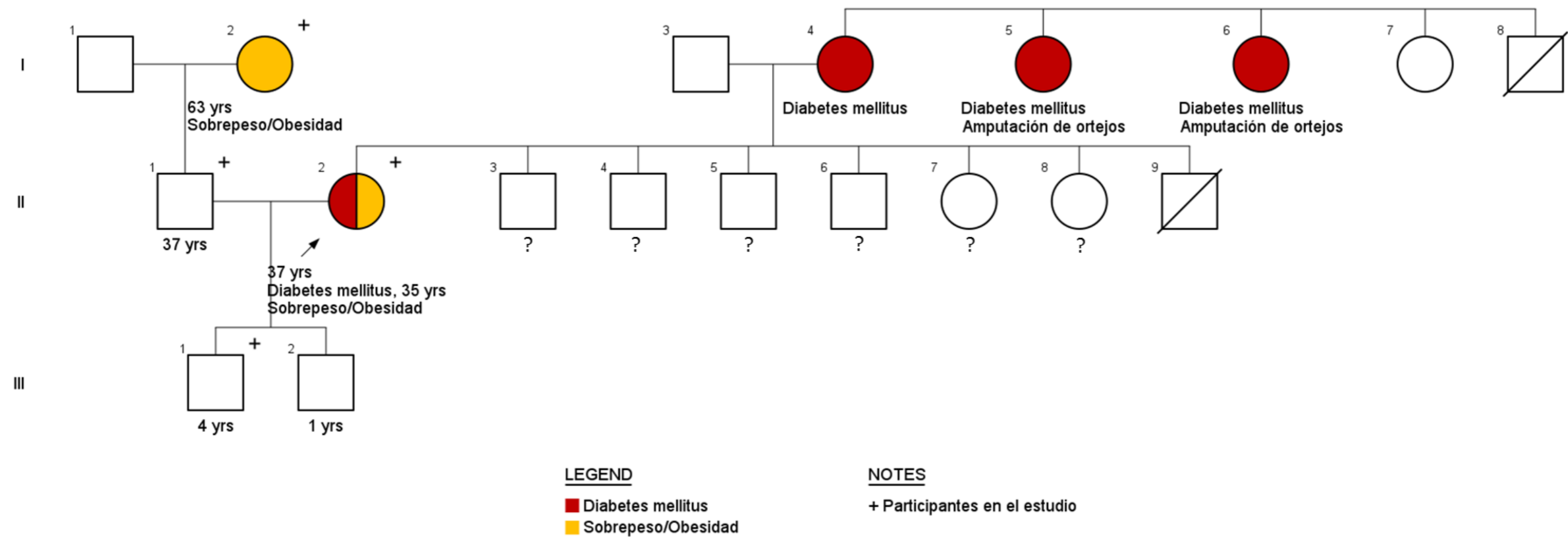


Figura 19. Genealogía 4.

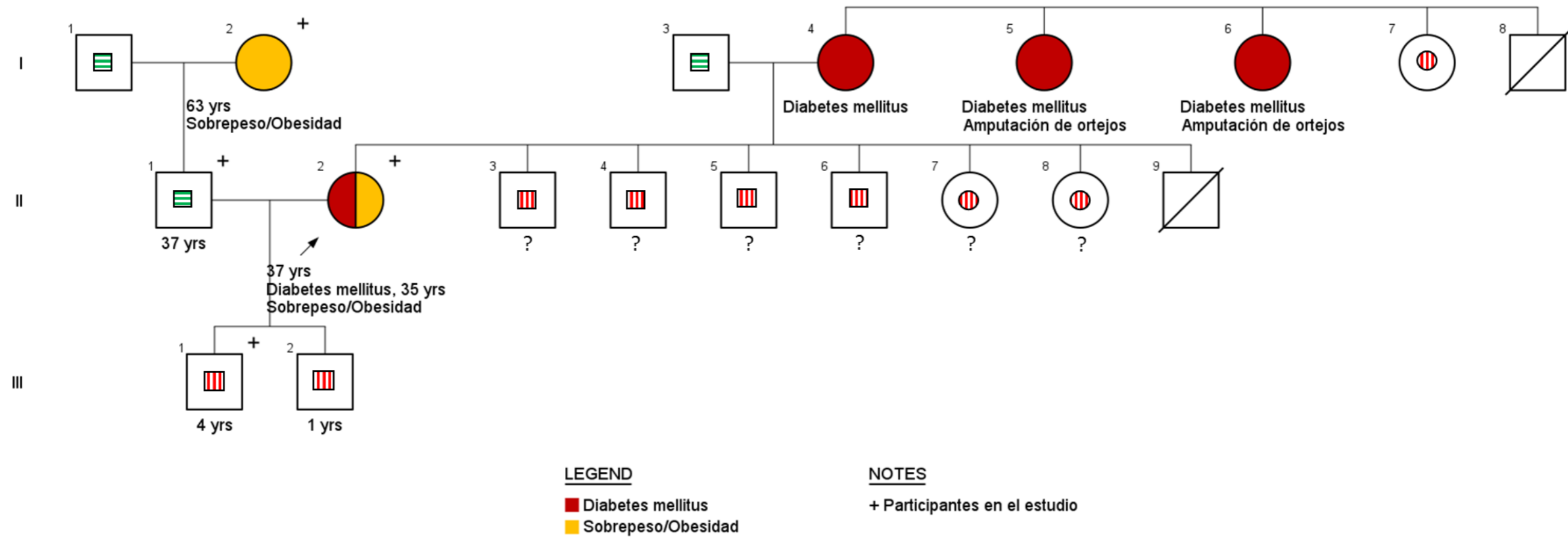


Figura 20. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 4.

## Genealogía 5

El índice presenta un diagnóstico a los 68 años, en conjunto con sobrepeso e hipertensión sugieren presentación típica de DT2. En la generación I, el individuo I-1 es el único que presenta diabetes y corresponde al tío paterno del índice, del cual se desconoce información acerca del diagnóstico y factores ambientales. En este caso no se observa una alta agregación familiar, del 45 a 80% de los pacientes con DT2 de inicio temprano poseen al menos un familiar afectado en una o varias generaciones.<sup>113</sup> En la generación III, ninguno de los hijos del índice presenta la enfermedad, solamente se observa un afectado, con hipertensión y sobrepeso, que corresponde al esposo de una de las hijas del índice. Si bien el individuo III-4 no se encuentra emparentado con el índice, su información es importante para la evaluación del riesgo del individuo en la generación IV, que corresponde al nieto del individuo. Cabe destacar que se observa antecedentes de IAM, el cual es un factor de riesgo para la DT2.

**Tabla 35.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 5.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-1	AA	CC	TT	GG	CT	GT
II-2	AG	CT	GT	CG	CT	GG
III-4	GG	CT	GT	CC	CC	GT
III-5	AG	CC	TT	GG	CC	GG



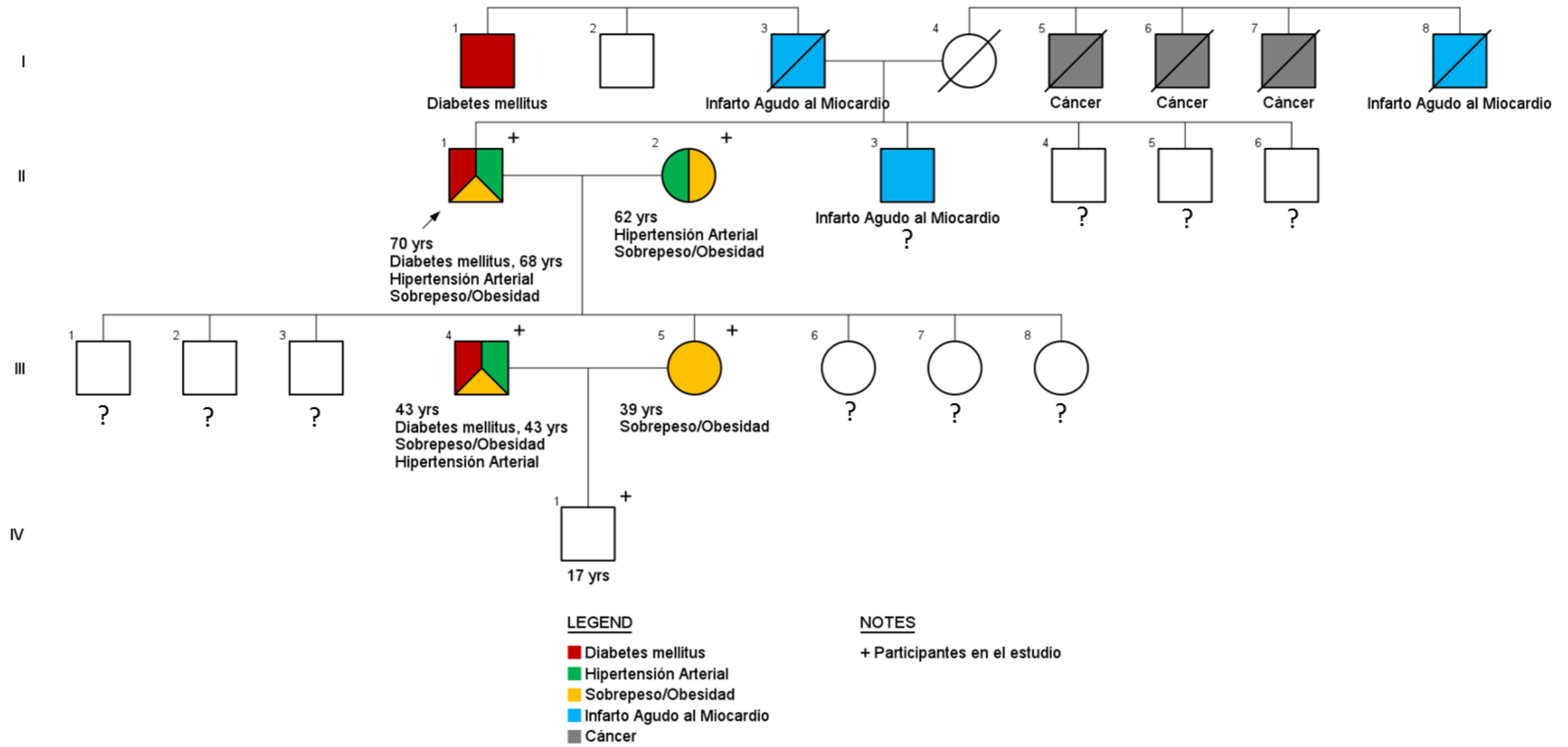


Figura 21. Genealogía 5.

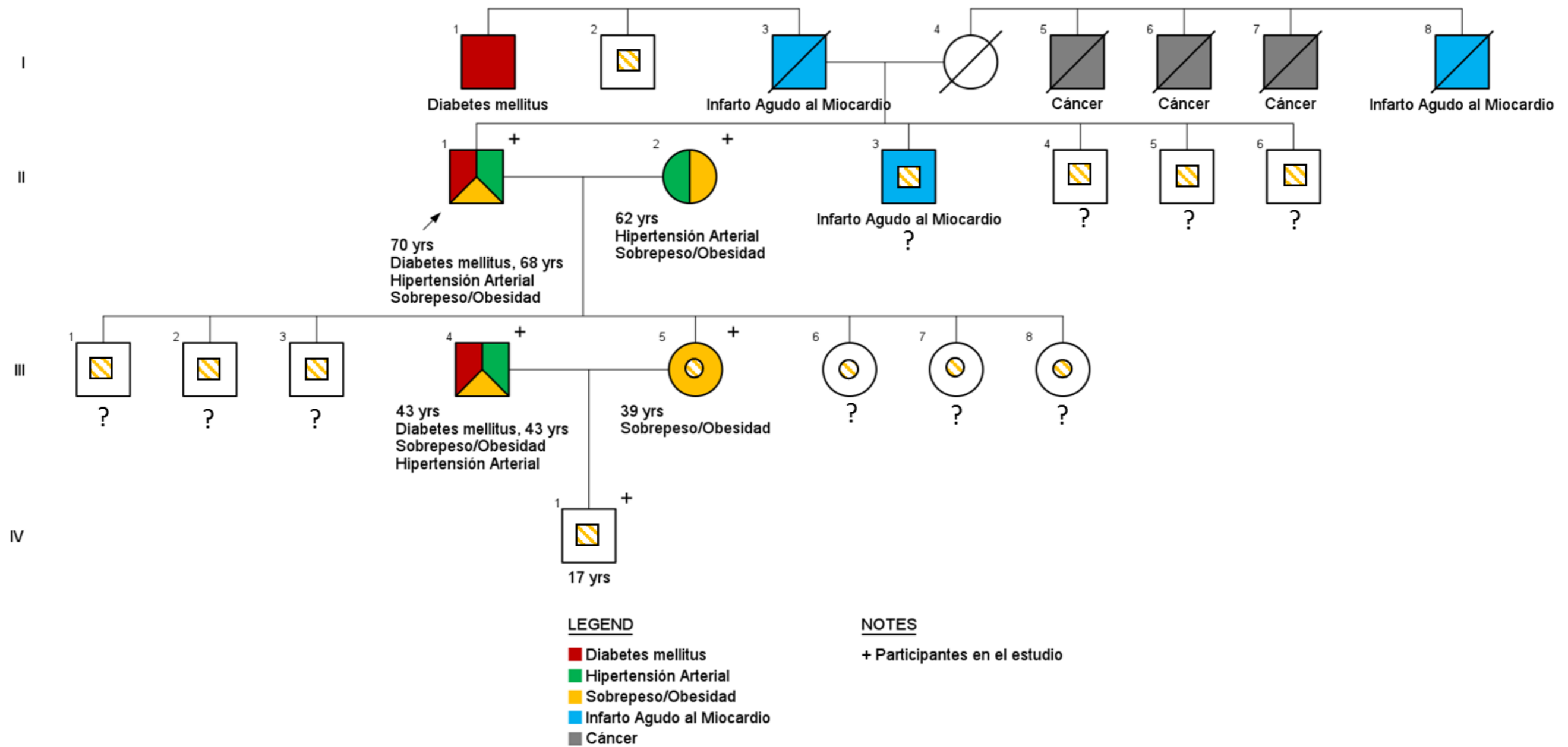


Figura 22. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 5.

## Genealogía 6

El índice presenta diagnóstico de DT2 a los 39 años de edad, todos sus hermanos y la madre presentan diabetes, la falta de manifestaciones clínicas como sordera descartan la posible presencia de diabetes mitocondrial, así como la edad diagnóstica, que si bien es temprana (35 a 43 años), corresponde a DT2 de inicio temprano. Probablemente la ausencia de factores de riesgo de los hermanos se debe a desconocimiento por parte del índice. En la generación II, los individuos II-1 y II-3 son hermanos del esposo del paciente, de los cuales no se refieren detalles acerca de la enfermedad u otros factores pero que pueden contribuir a la carga genética de los hijos del índice en la generación III; los cuales no presentan diabetes, sin embargo aún se encuentran en riesgo de padecer DT2 ya que presentan edades de 23 a 33 años.

**Tabla 36.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 6.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-5	AG	CC	TT	CC	CT	GT
II-6	GG	CT	GT	CC	CT	GT
III-1	AG	CC	TT	CC	CT	GT

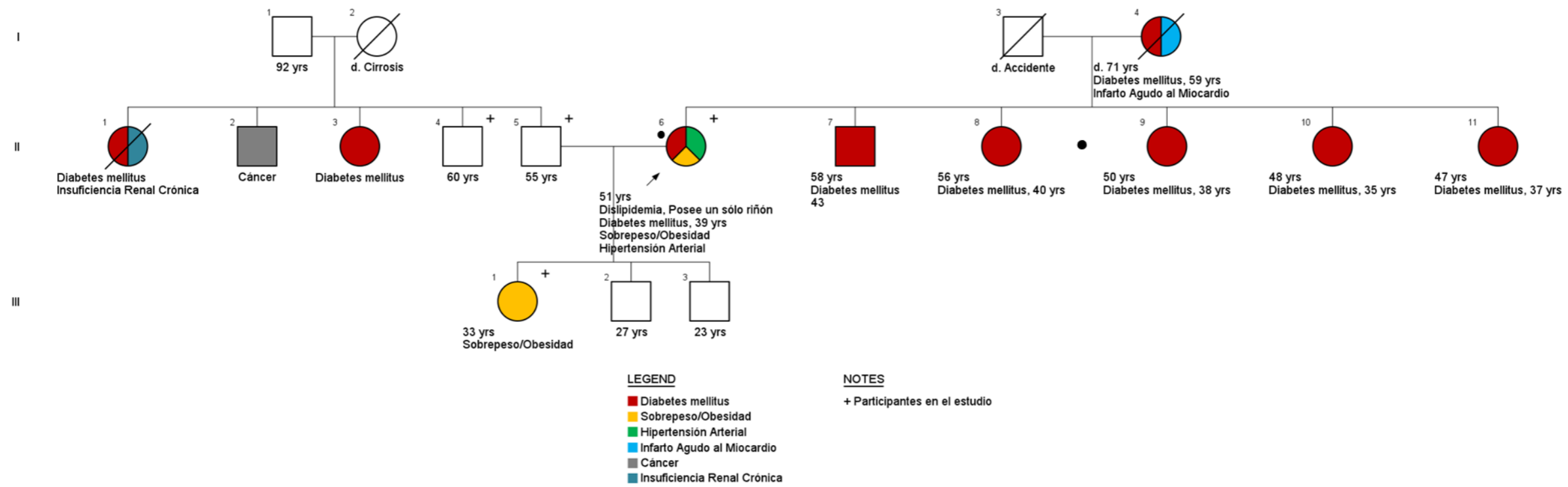


Figura 23. Genealogía 6.

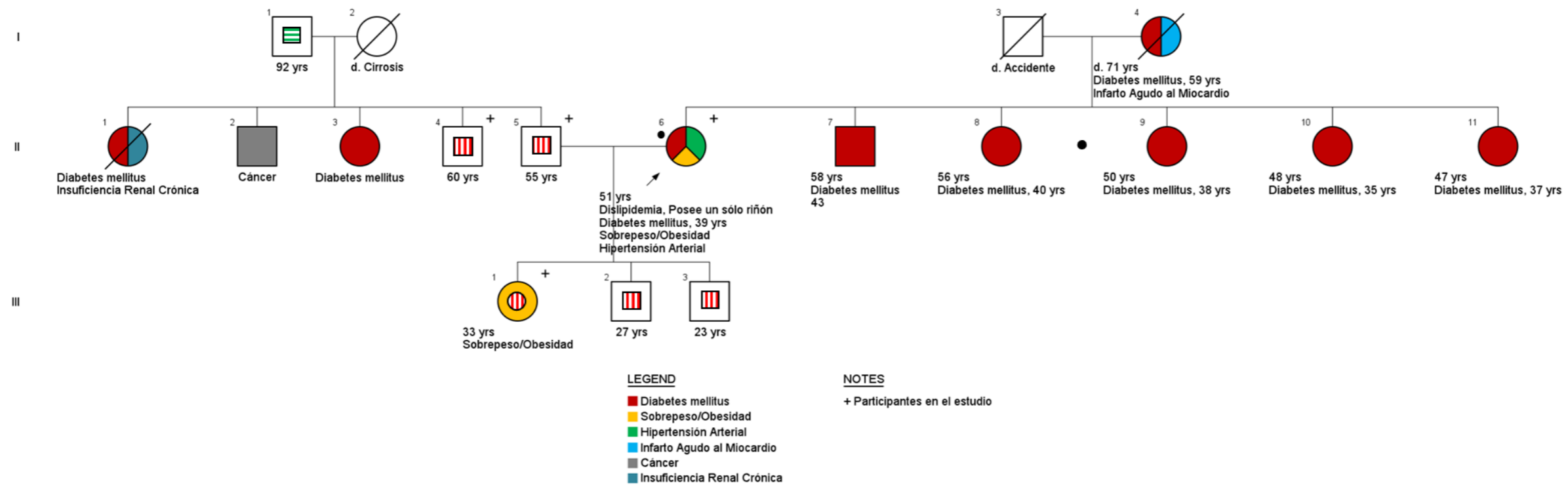


Figura 24. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 6.

## Genealogía 7

El índice presenta diagnóstico temprano (32 años), ambos padres presenta la enfermedad y ellos, junto con los demás individuos de la generación II presenta edad diagnóstico tardía, típica de DT2 acompañada de factores ambientales. En la generación I no hay afectados, solo se observa la presencia de sobrepeso en el 66% de los individuos. La generación IV corresponde a los hijos del índice, los cuales no presentan la enfermedad ni factores de riesgo.

**Tabla 37.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 7.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
I-10	AA	CC	GT	CC	CC	GT
II-9	AG	CT	GG	CG	CT	GT
III-2	AA	CC	GT	CG	CC	GT

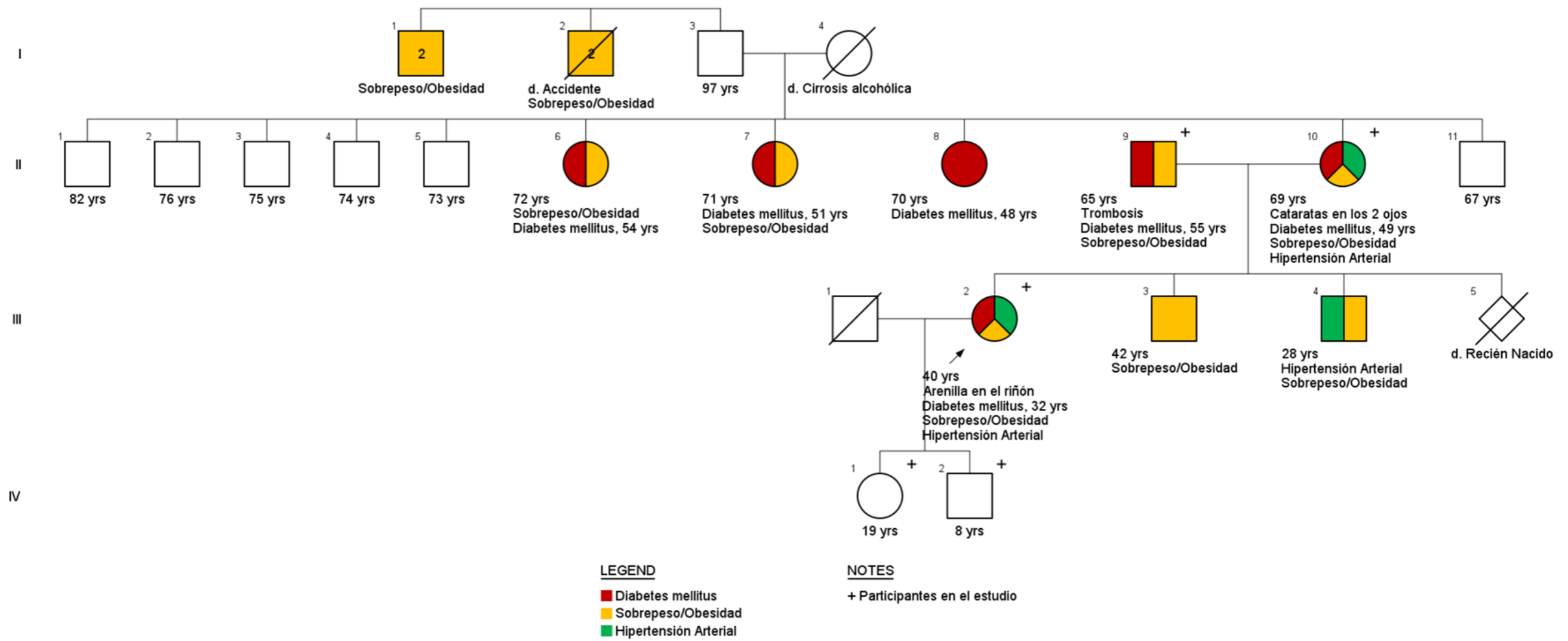


Figura 25. Genealogía 7.

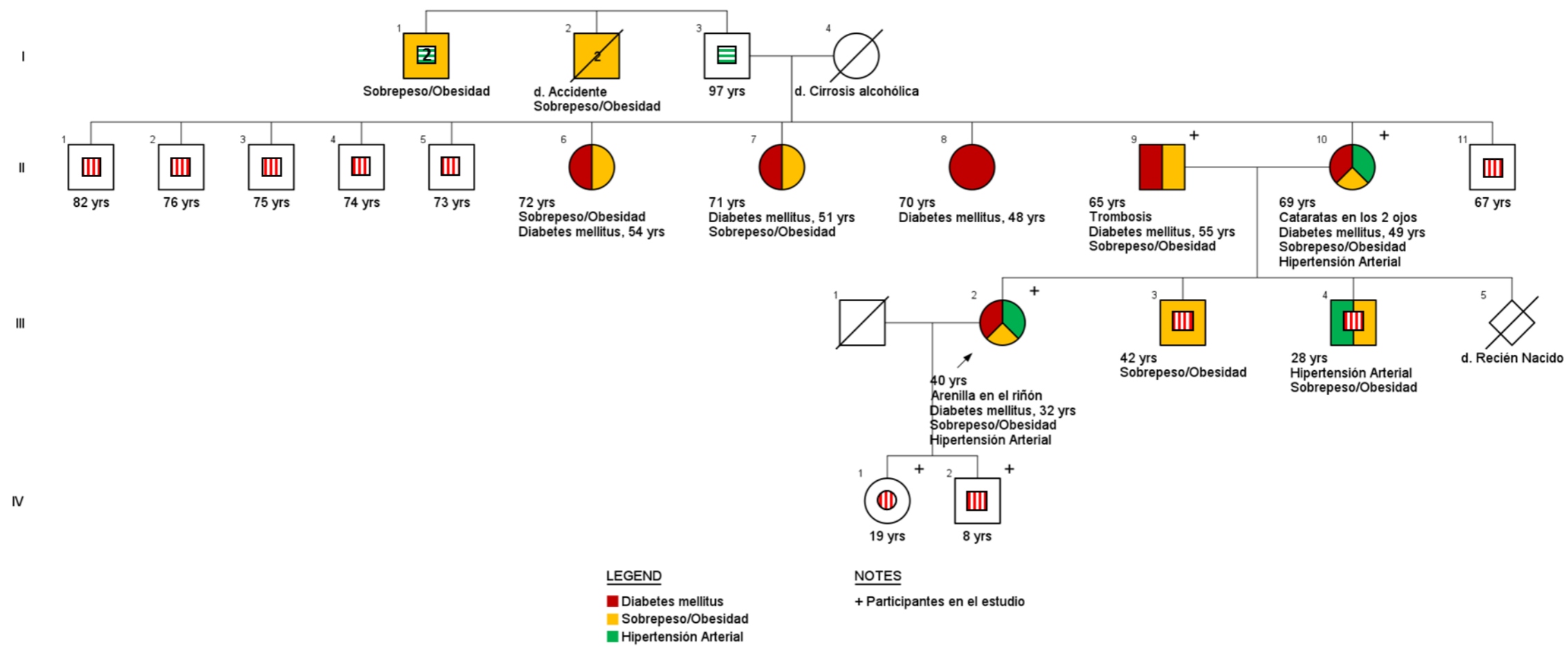


Figura 26. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 7.



## Genealogía 9

El índice presenta diagnóstico tardío de DT2 (73 años), el único antecedente familiar de diabetes es una hermana de la que no se refiere edad de diagnóstico, en esta generación se observa la presencia de obesidad e hipertensión en los individuos afectados, incluida la esposa del índice que también padece diabetes. En la generación III y IV no se observan afectados y solo en la generación III se presentan factores de riesgo dado que los individuos en la IV aún son muy jóvenes.

**Tabla 38.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 9.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-3	AA	CC	TT	CG	CC	GT
II-4	AA	CC	TT	CC	CT	GG
III-1	AA	CC	TT	CC	CC	GT
IV-1	AG	CT	GG	CC	CC	GT
IV-2	AG	CT	GG	CC	CC	GT
IV-4	GG	CC	TT	CC	CC	GT

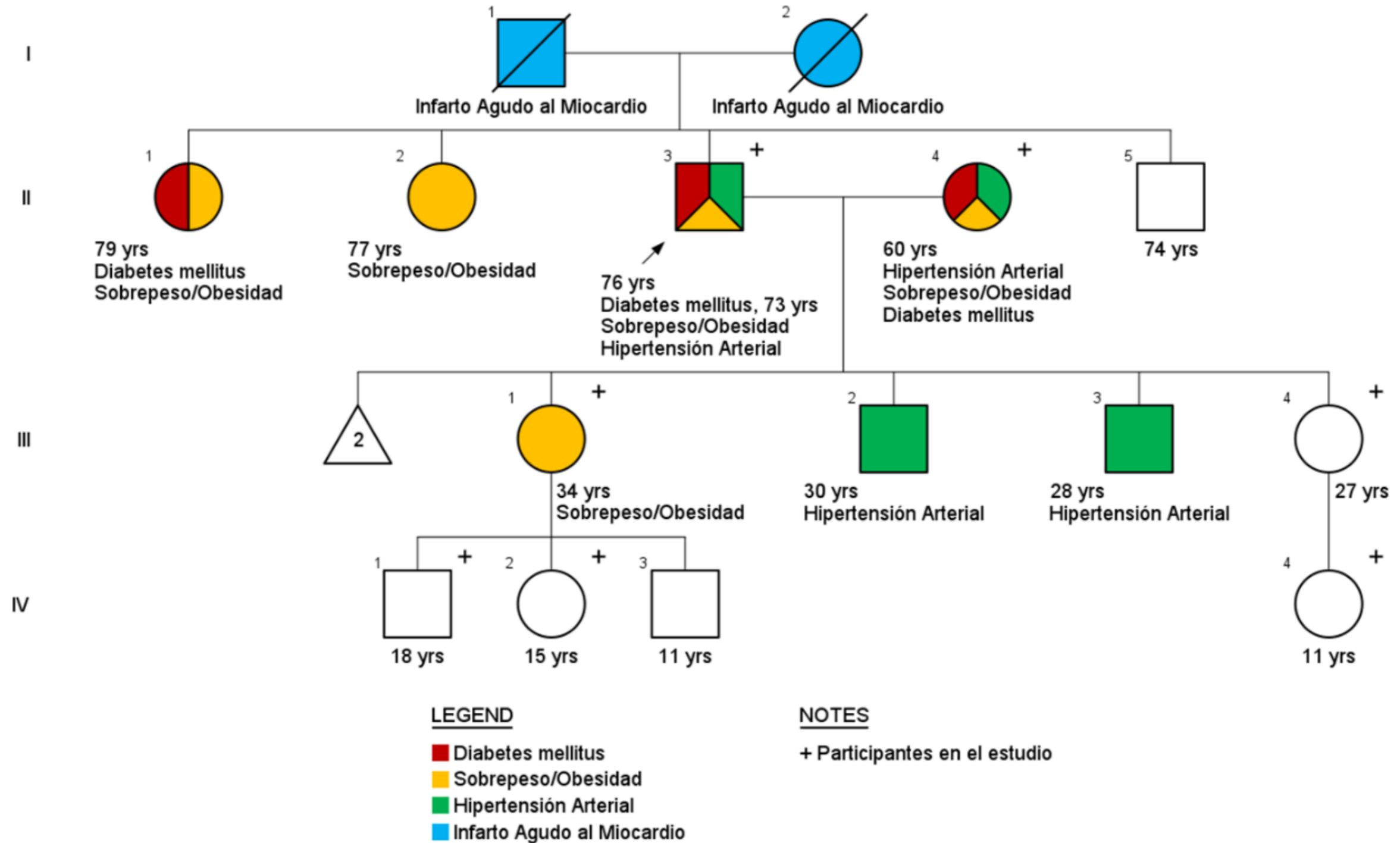
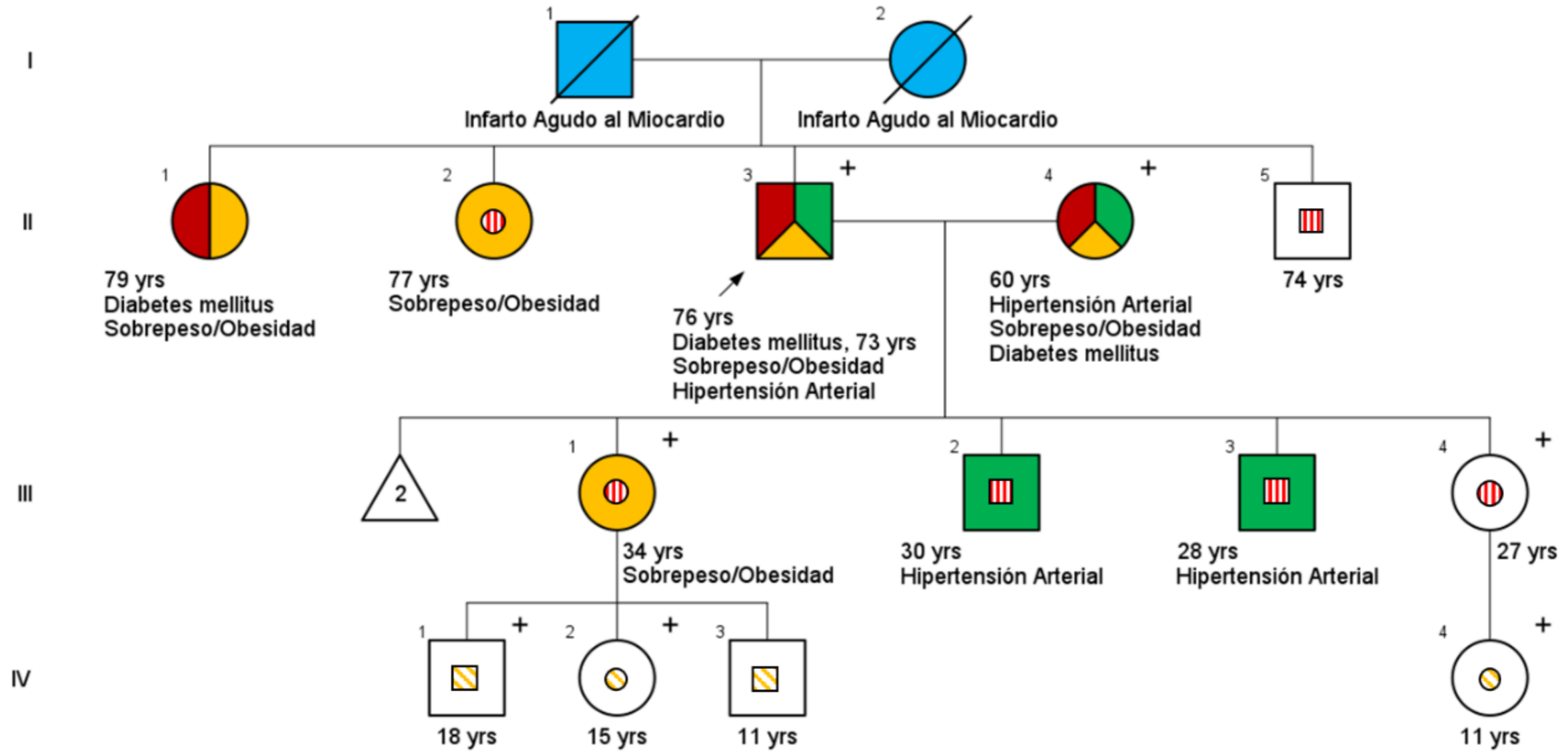


Figura 27. Genealogía 9.



**LEGEND**

- Diabetes mellitus
- Sobrepeso/Obesidad
- Hipertensión Arterial
- Infarto Agudo al Miocardio

**NOTES**

+ Participantes en el estudio

Figura 28. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 9.

## Genealogía 10

El índice presenta diagnóstico de diabetes a los 27 años y presenta hipertensión y sobrepeso además de problemas renales. Presenta 2 hermanos afectados, y en la generación II la madre y hermanos de la madre presentan diabetes. Se desconocen los detalles de diagnóstico y factores de riesgo ambientales, sin embargo la edad de los afectados y la ausencia de complicaciones referidas sugieren que se trate de DT2.

**Tabla 39.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 10.

Clave	KCNJ11		ABCC8	PPAR-G	TCF7L2	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-7	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-1	GG	TT	GG	CG	CC	GT
III-2	GG	TT	GG	CC	CT	GT
III-7	GG	TT	GG	CG	CT	GT
IV-3	GG	TT	GG	CG	CT	GT
IV-4	AG	CT	GG	CC	CT	GT

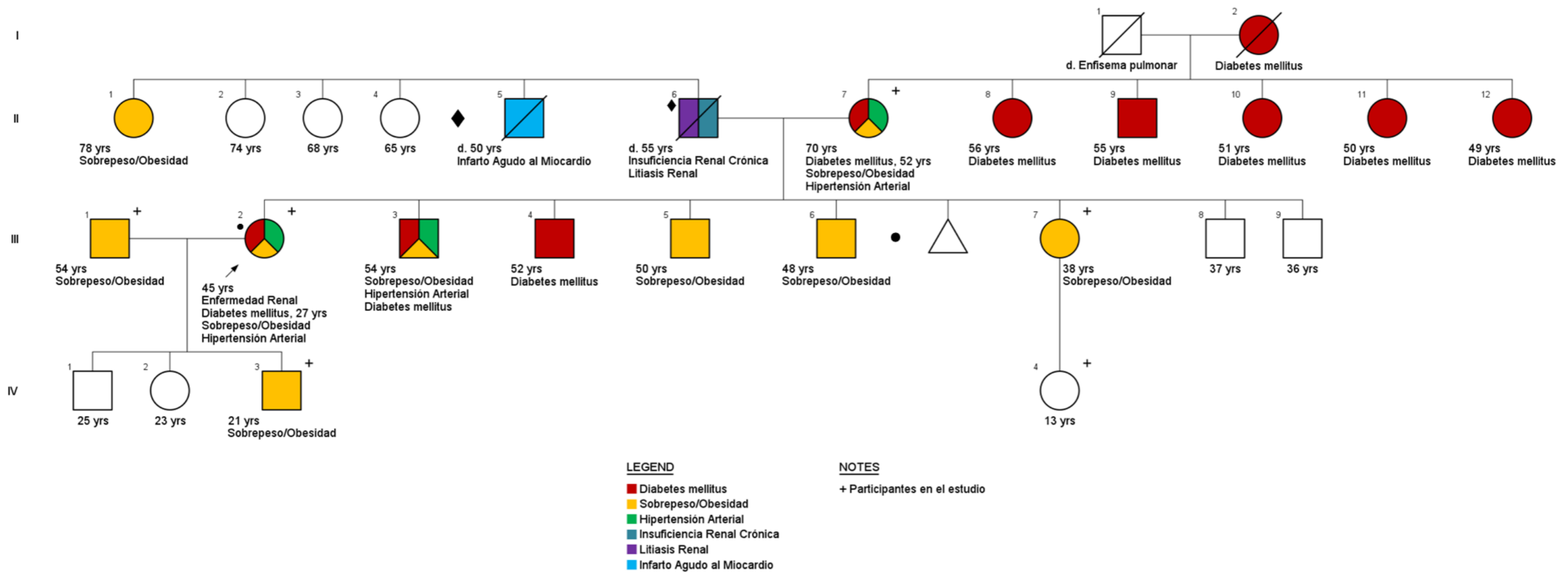


Figura 29. Genealogía 10.

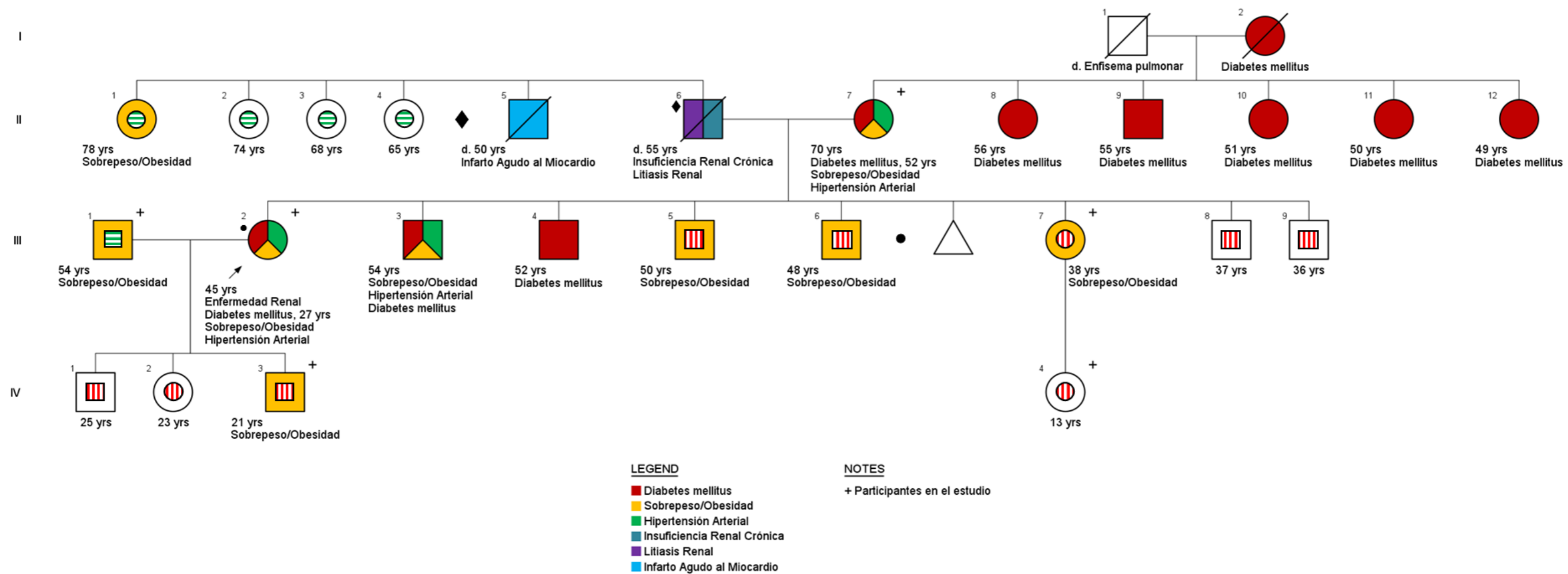


Figura 30. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 10.

## Genealogía 11

El índice presenta diagnóstico típico de DT2 (48 años), posee dos hermanos afectados y se observan factores ambientales en aquellos con DT2 principalmente. Los antecedentes familiares de DT2 se presentan en la línea paterna y no se refieren detalles de edad de diagnóstico. En la generación III y IV no hay afectados probablemente por la edad temprana que presentan.

**Tabla 40.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 11.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-1	GG	TT	GG	CC	CC	GT
II-2	GG	TT	GG	CC	CT	GT
II-3	AA	CC	GT	CC	CT	GT
II-4	GG	TT	GG	CC	CC	GT
II-6	AG	CT	GG	CC	CC	GT
II-9	AG	CT	GG	CC	CC	GT
III-2	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-4	GG	TT	GG	CC	CT	GT
III-6	GG	CT	GG	CC	CC	GT
III-8	AG	CT	GG	CC	CC	GT
III-10	AG	CT	GG	CC	CC	GT
III-11	AG	CT	GT	CG	CC	GT
III-13	AA	CC	TT	CG	CC	GT
IV-1	AG	CT	GT	CC	CT	GT

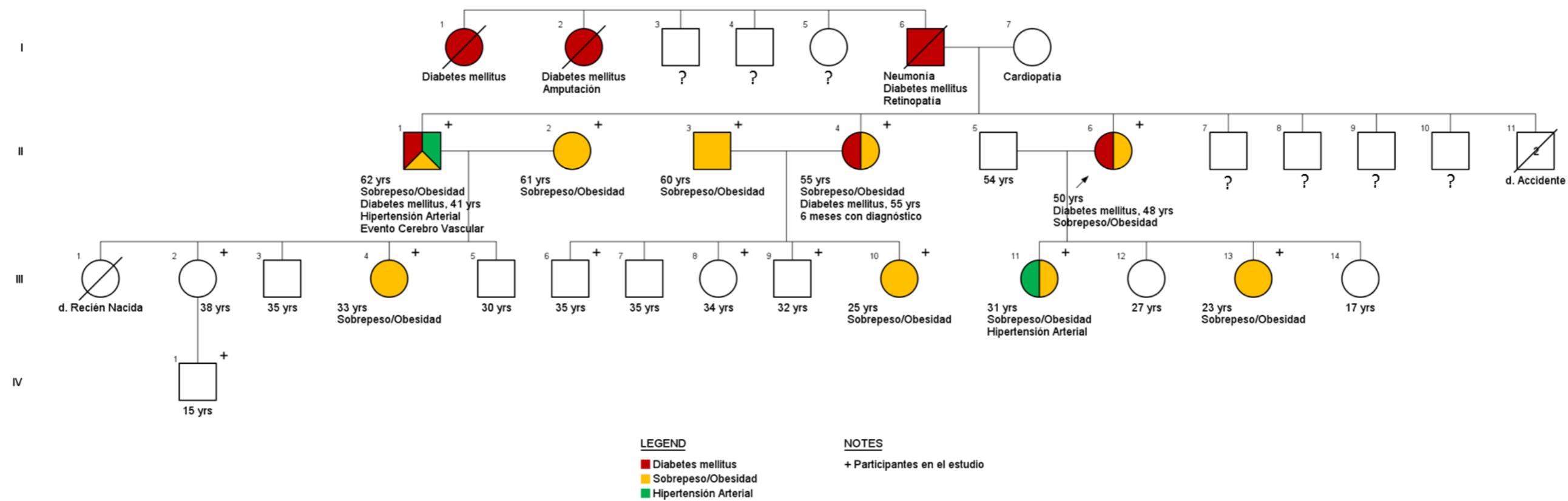


Figura 31. Genealogía 11.



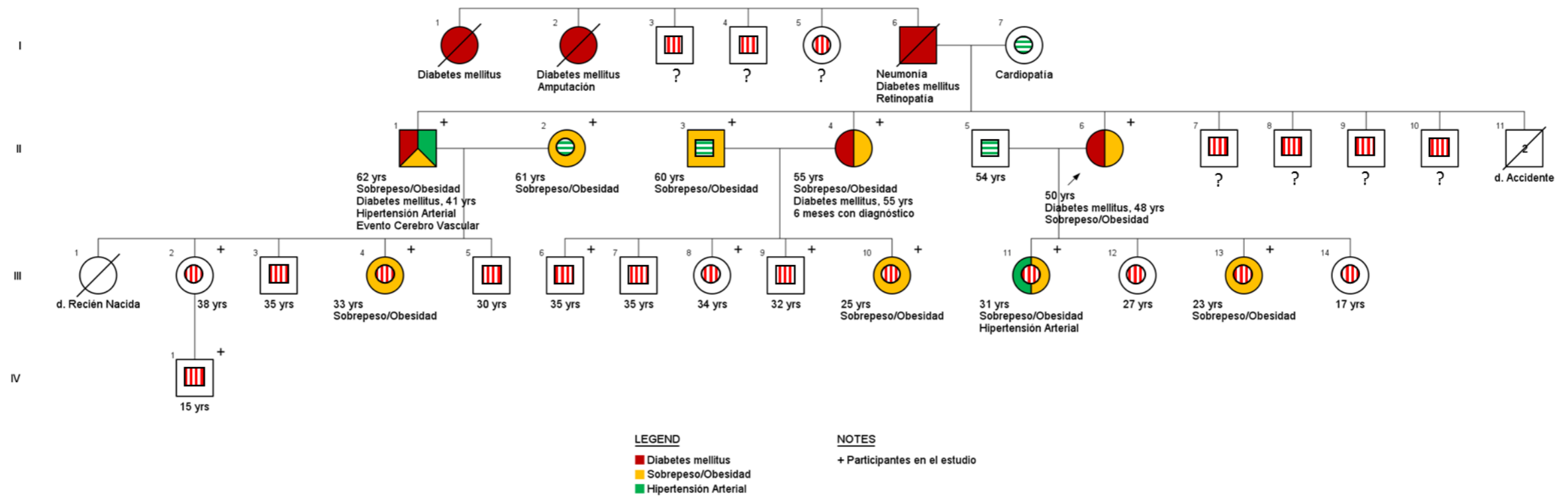


Figura 32. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 11.

## Genealogía 12

El índice presenta edad al diagnóstico de 46 años. No se indican antecedentes de la enfermedad en los progenitores pero 5 de sus 6 hermanos tienen DT2. La edad al diagnóstico referida es consistente con DT2 de inicio tardío. Los afectados en la generación I no se encuentran emparentados con el índice, pero afectan el cálculo del riesgo de los sobrinos del índice en la generación III, de los cuales uno ya presenta diabetes. La presencia de factores ambientales, edad de diagnóstico y agregación familiar de la enfermedad sugieren un patrón multifactorial.

Isonimia: Los individuos II-4 y II-5 comparten el segundo y primer apellido respectivamente.

**Tabla 41.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 12.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
I-1	AG	CC	TT	CC	CC	GT
II-3	AG	CC	TT	CC	CT	GT
II-5	AG	CC	GT	CG	CT	GT
II-9	AA	CC	TT	CC	CT	GT
II-10	GG	TT	GG	CC	CT	GT
II-14	AG	CT	GG	CC	CC	GT
II-15	AG	CT	GT	CC	CT	GT
III-4	GG	CT	GG	CG	CC	GT
III-5	GG	CT	GT	CC	CT	GT
III-10	AG	CT	GT	CC	CT	GT
III-11	GG	TT	CC	CC	CC	GT
III-12	AG	CC	TT	CC	CC	GT
III-14	AG	CC	GT	CC	CT	GT
IV-2	AG	CT	GG	CC	CT	GT

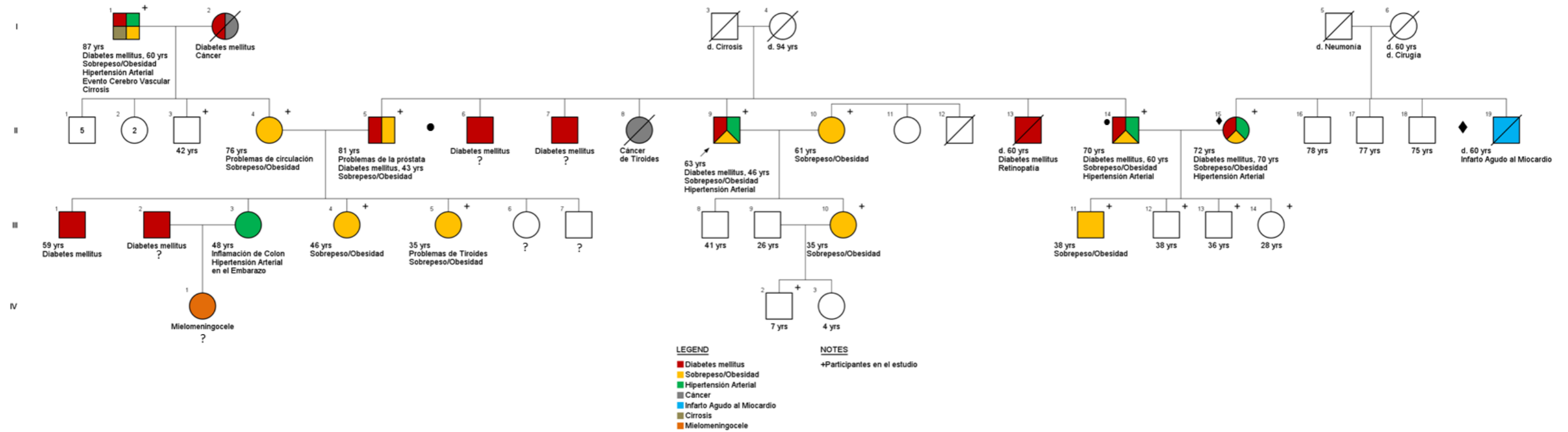


Figura 33. Genealogía 12.

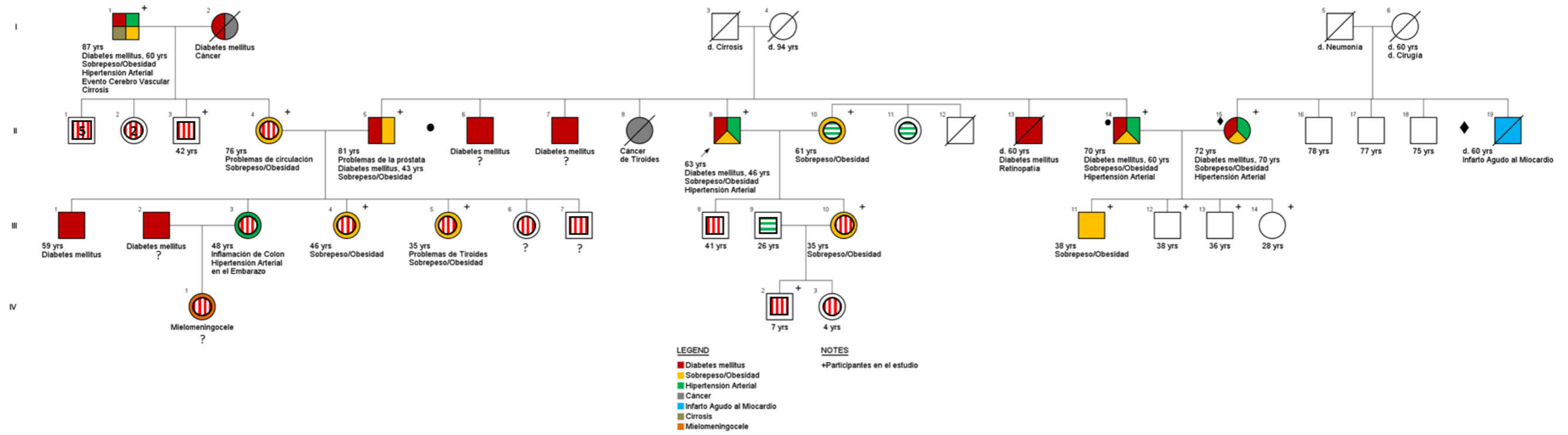


Figura 34. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 12.

### **Genealogía 13**

El índice presenta diagnóstico a los 37 años, dos de sus hermanos afectados, presentan diagnóstico tardío de DT2 en conjunto con sobrepeso además ambos progenitores se encuentran afectados. Por el lado paterno, se observa una alta prevalencia de sobrepeso, hipertensión, IAM y dos casos de litiasis renal, no se refieren las edades diagnóstico de todos los afectados, sin embargo los datos que sí están disponibles presentan diagnósticos con edades igual o mayor a los 40 años. Por el lado materno, en las generaciones III y IV los afectados presentan edad de diagnóstico mayor a 55 años acompañada de sobrepeso e hipertensión. En la generación II, se refirieron afectados ya fallecidos sin datos con respecto al diagnóstico. En la generación IV no hay afectados debido a las edades tempranas de los individuos.

**Tabla 42.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 13.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
III-2	AG	CT	GG	CC	CC	GT
III-3	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-9	AG	CT	GT	CC	CC	GT
III-12	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-13	GG	CC	TT	GG	CC	GT
III-14	AA	TT	GG	CC	TT	GT
III-15	AG	CC	GG	GG	CC	GT
III-18	AA	CC	TT	CC	CT	GT
III-19	AG	CT	TT	GG	CC	GT
III-20	AG	TT	GG	CC	CT	GT
III-21	GG	CT	GG	CG	CC	GG
III-22	GG	CT	TT	GG	CC	GT
IV-1	AG	CC	TT	CC	CC	GT
IV-3	GG	TT	GG	CC	CC	GT
IV-6	AG	CT	GG	CC	CC	GT
IV-9	AG	CT	GG	CC	CC	GT
IV-10	GG	CT	GG	CG	CC	GT
IV-12	GG	CT	GG	CG	CC	GT
IV-16	AG	CT	GG	CG	CT	GT
IV-25	AG	CC	TT	CG	CT	GT
IV-28	GG	TT	GG	CG	CC	GT
V-1	GG	CT	GG	CG	CC	GT
V-2	GG	TT	GG	CC	CC	GT
V-3	GG	CT	GG	GG	CC	GT
V-6	AG	CT	GG	CG	CT	GT

**Figura 35.** Genealogía 13-a.

**Figura 36.** Genealogía 13-b.



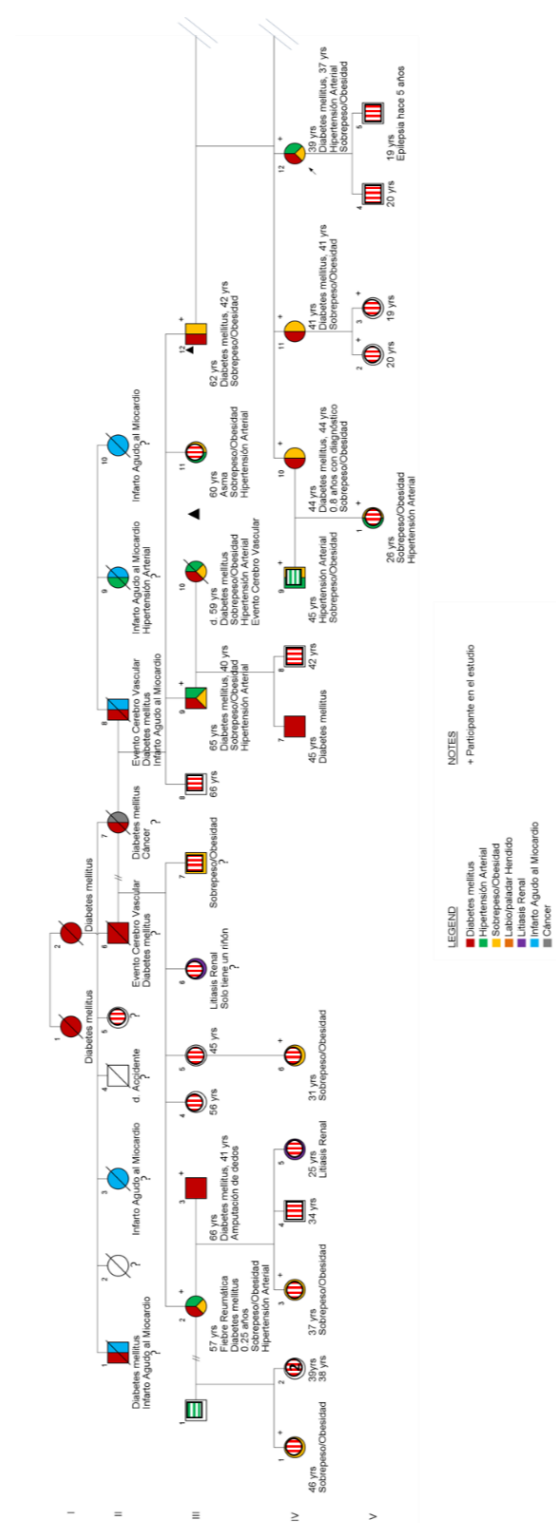


Figura 37. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 13-a.

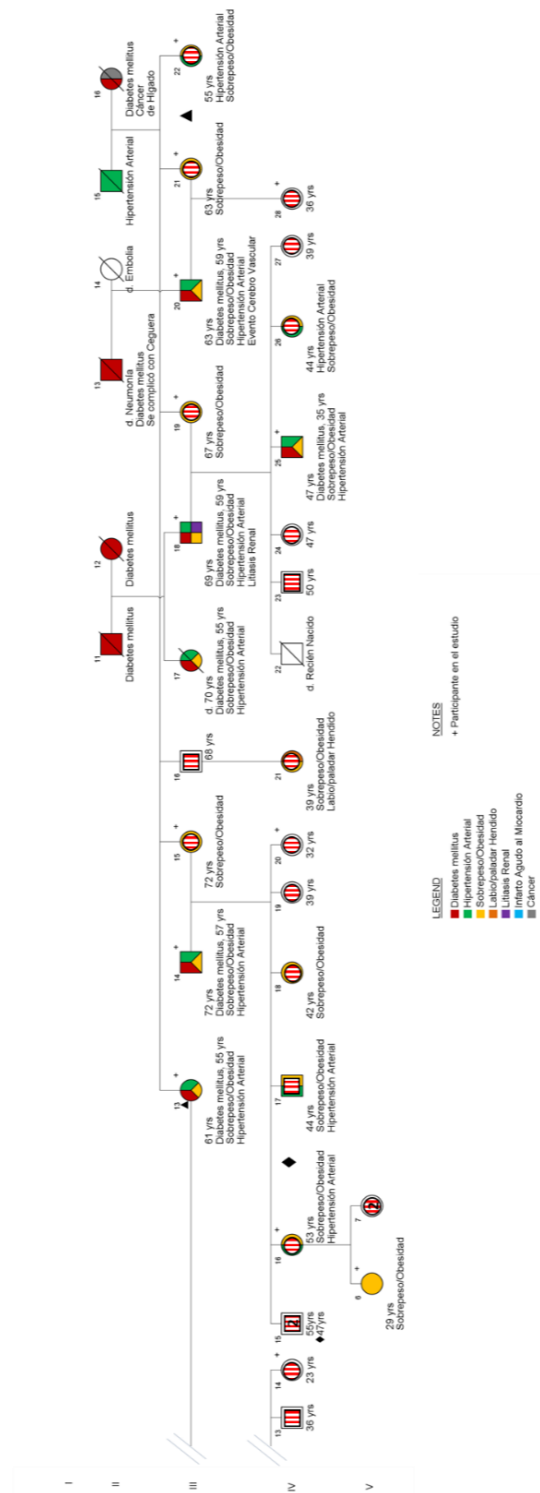


Figura 38. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 13-b.

## **Genealogía 14**

El índice presenta diagnóstico a los 43 años, edad de inicio tardío de DT2. Se observan antecedentes familiares de ambas líneas de progenitores. Por la paterna, el abuelo se encuentra afectado con hipertensión, sobrepeso y diagnóstico a los 63 años; por el lado materno, en la generación I el tatarabuelo tuvo diabetes y un evento cerebrovascular. En la generación II, los tíos abuelos por parte del abuelo materno presentaron diabetes e IAM, la abuela y tíos abuelos maternos presentan diabetes con edad diagnóstica tardía típica y en algunos no se refiere la edad, adicionalmente se presentan IAM en 3 de ellos y en el individuo II-10 que no se encuentra emparentado. En la generación III por el lado materno 2 primos hermanos de la madre del índice presentan diabetes con edad diagnóstico de DT2 de 38 y 53 años además de presentar hipertensión y sobrepeso; adicionalmente el individuo III-9 no emparentado presenta diabetes. En la generación IV ningún individuo además del índice presenta diabetes, si bien se encuentran en edad de riesgo, la ausencia de factores ambientales podría contribuir a retrasar el desarrollo de la DT2.

**Tabla 43.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 14.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-1	GG	CC	TT	CC	CT	GT
II-9	GG	TT	GG	CC	CC	GT
II-12	GG	CT	GG	CG	CC	GT
II-13	GG	TT	GG	CC	CT	GT
II-14	GG	CT	GG	CC	CT	GT
III-1	AG	CT	GT	CC	CT	GT
III-2	AG	CC	TT	CC	CC	GT
III-3	AG	CT	GG	CC	CC	GT
III-4	AG	CT	GT	CC	CT	GT
III-10	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-11	GG	TT	GG	CC	CT	GT
III-12	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-16	GG	TT	GG	CC	CT	GT
IV-3	AA	CC	GT	CC	CC	GT
IV-8	GG	CT	GT	CG	CT	GT
IV-9	GG	TT	GT	CC	CC	GT

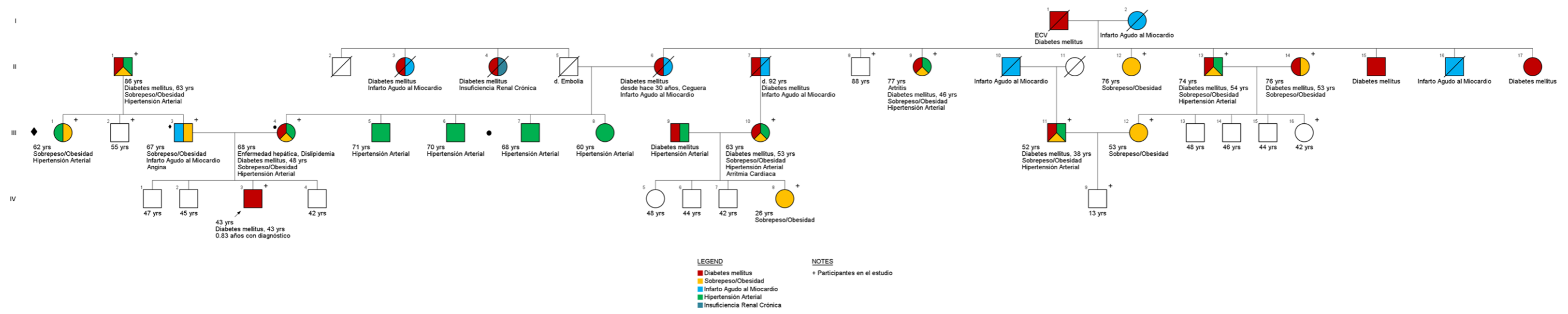


Figura 39. Genealogía 14.

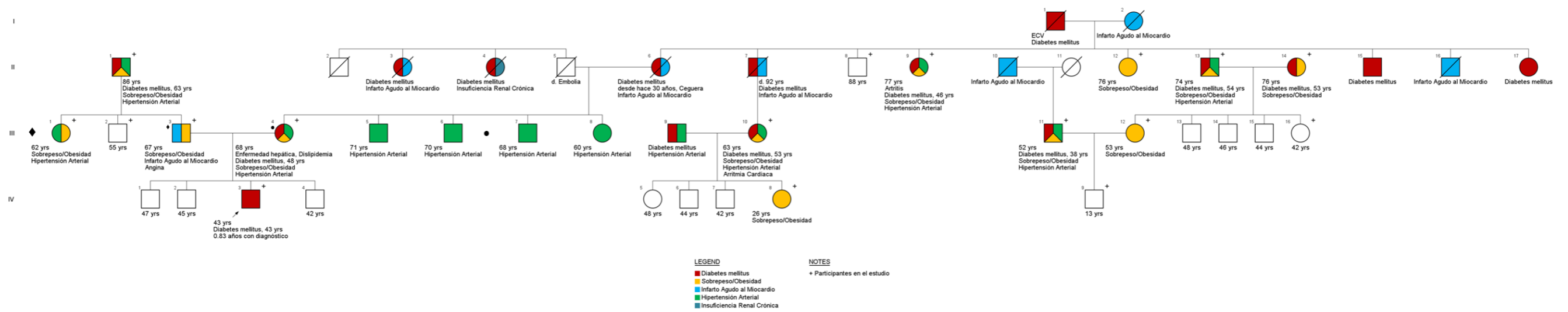


Figura 40. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 14.

## Genealogía 15

El índice presenta edad diagnóstica de 23 años, la cual sugiere que podría tratarse de una diabetes monogénica, sin embargo, además de presentar obesidad, ambos progenitores se encuentran afectados. De la línea paterna, en la generación II, 4 individuos presentan diabetes y dos refieren edades diagnósticas mayores a 40 años además de presencia de obesidad e hipertensión; y en la generación I, 3 tíos abuelos se encuentran afectados. Se observa inicio tardío, del individuo que refiere edad de diagnóstico, de los demás se desconocen comorbilidades. De la línea materna, 7 de los 8 tíos presentan diabetes, se desconocen comorbilidades sin embargo las edades diagnósticas se encuentran entre los 37 y 43 años, además de que en la generación I, un individuo está afectado, indicando antecedentes de la enfermedad, por lo que con las edades diagnósticas y ausencia de manifestaciones clínicas que sugieren una diabetes monogénica, se observa inicio temprano de DT2, resaltando la agregación familiar de la diabetes.

**Tabla 44.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 15.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
I-1	AG	CT	GT	CG	CT	GT
I-2	GG	CT	GT	CC	CT	GT
II-1	AG	CT	GG	CG	CC	GT
II-2	AG	CT	GG	CC	CT	GT
II-6	AG	CC	TT	CC	CC	GT
II-8	GG	TT	GG	CG	CT	GT
II-14	AA	CT	GT	CG	CC	GT
II-15	AG	CT	GT	CG	CT	GT
III-1	AG	CT	GG	CC	CC	GT
III-3	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-5	GG	CC	TT	CG	CC	GT
IV-1	GG	CC	TT	CC	CC	GT

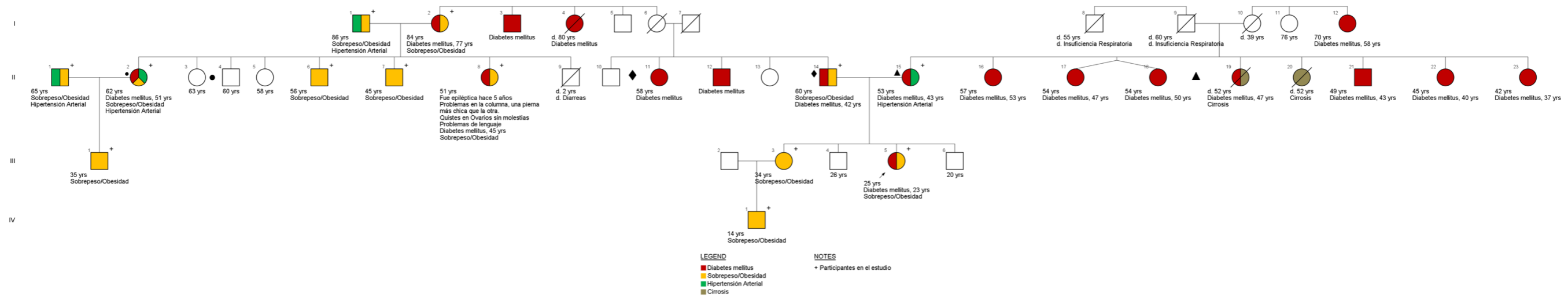


Figura 41. Genealogía 15.

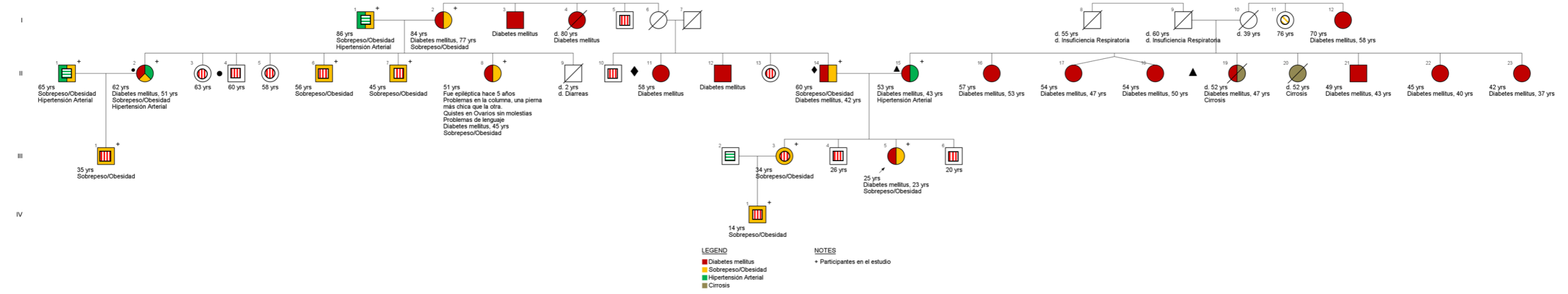


Figura 42. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 15.

## Genealogía 16

El índice presenta edad diagnóstica de 55 años además de presentar hipertensión, obesidad y litiasis renal. Todos sus hermanos se encuentran afectados, en los que la edad de diagnóstico mínima es de 50 años, en algunos se refieren comorbilidades como cáncer, hipertensión y sobrepeso. En las demás generaciones no se encuentran individuos afectados, sin embargo cabe mencionar que todos los hijos de índice presentan sobrepeso.

**Tabla 45.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 16.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-5	AG	CT	GG	CC	CT	GT
II-10	AA	CC	TT	CC	CT	GT
II-11	AG	CT	GG	CC	CT	GT
III-2	AG	CC	GT	CC	CT	GT
III-3	AG	CT	GG	CC	CC	GT
IV-2	AG	CT	GG	CC	CC	GT



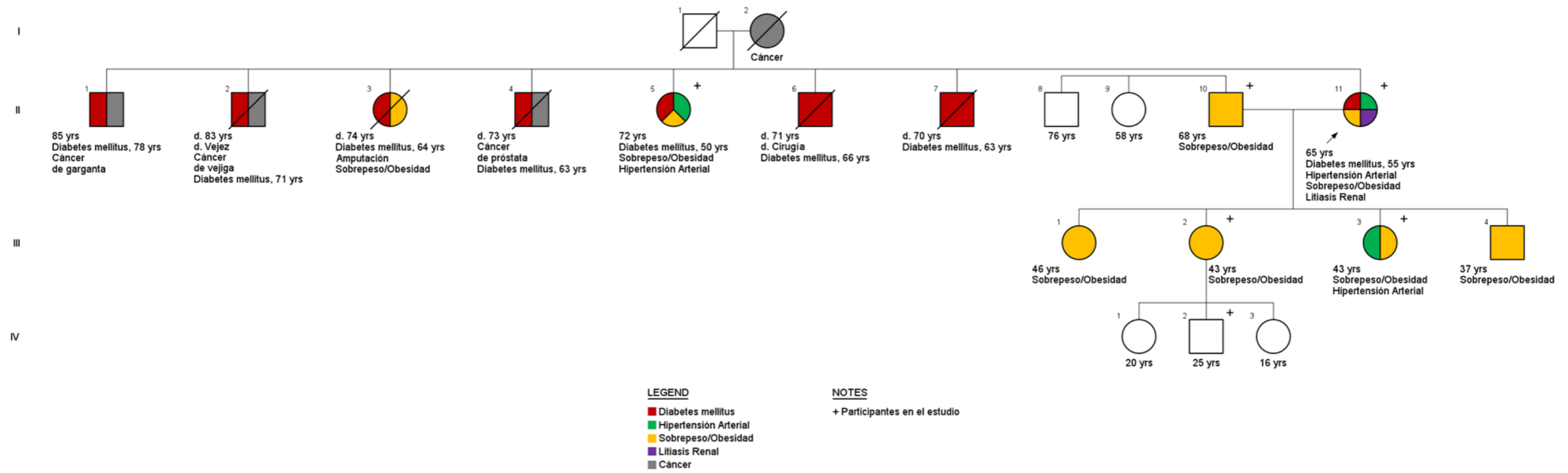


Figura 43. Genealogía 16.

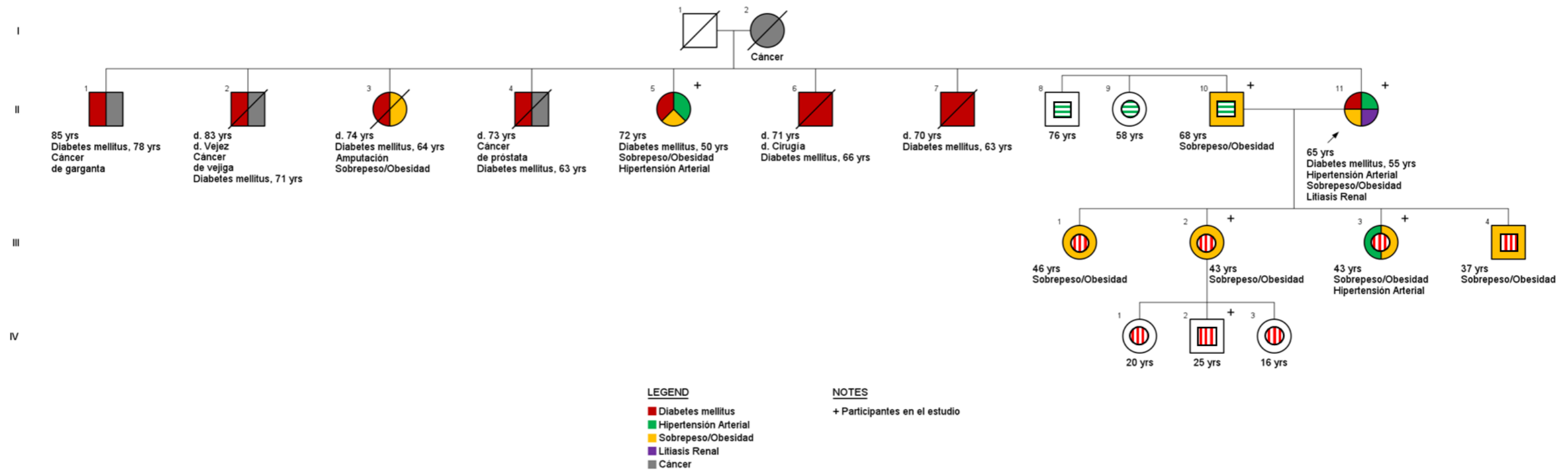


Figura 44. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 16.

## Genealogía 18

El índice presenta edad de diagnóstico de 12 años sugerente de diabetes monogénica, presenta obesidad y ambos progenitores afectados, el abuelo paterno se encuentra afectado con diagnóstico a los 73 años. De lado materno, 5 de los 6 hermanos de la madre presentan diabetes, la edad mínima de diagnóstico es de 26 años y corresponde al individuo III-13 que presenta comorbilidades como hipertensión y sobrepeso. En la generación II, todos se encuentran afectados, de los cuales solo un individuo presenta un inicio temprano (20 años), los demás presentan edad diagnóstica igual o mayor a 40 años; en la generación I, no se refiere información detallada del diagnóstico de los individuos, ya que entre más lejano sea el familiar se dificulta el recordatorio de la historia familiar. Es importante destacar la agregación familiar que se observa de la enfermedad, que con los factores ambientales contribuye a la presentación temprana en las generaciones más jóvenes.

**Tabla 46.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 18.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-1	GG	TT	GG	CC	CT	GT
II-2	GG	TT	GG	CG	CC	GT
III-2	GG	TT	GG	CC	CT	GT
III-7	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-10	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-11	GG	TT	GG	CG	CT	GT
III-12	AG	CC	TT	CC	CC	GT
III-14	AG	CC	TT	CC	CC	GT
III-18	AG	CT	TT	CG	CT	GT
III-19	AG	CT	GT	CC	CT	GT
IV-1	AG	CC	TT	CG	CC	GT
IV-2	GG	CT	GG	CG	CC	GT
IV-4	AA	CC	TT	CC	CT	GT

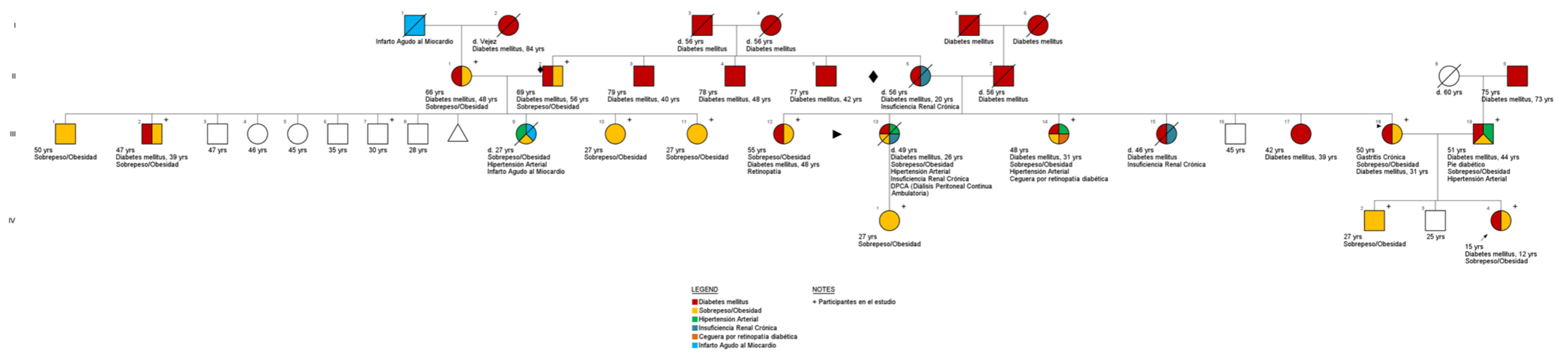


Figura 45. Genealogía 18

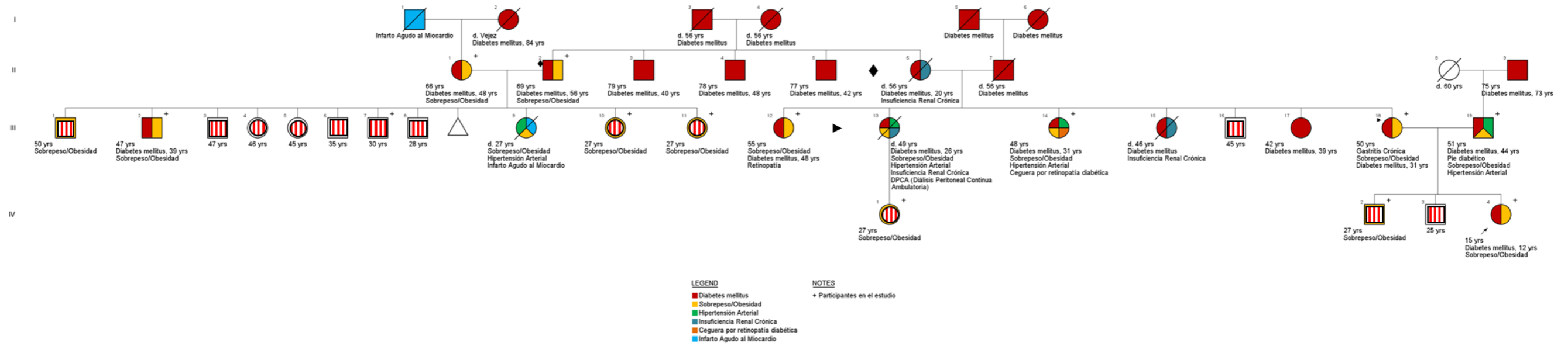


Figura 46. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 18.

## Genealogía 19

El índice presenta una edad de diagnóstico de 33 años congruente con inicio temprano de DT2, dos de sus 3 hermanos presenta DT2 de inicio temprano. Los tres afectados de la generación III presenta hipertensión y sobrepeso, ambos progenitores (generación II) se encuentran afectados, así como 3 tíos paternos del índice y la abuela paterna. Particularmente, en esta familia se observa una alta prevalencia de antecedentes cardiovasculares, los cuales pueden contribuir a la presencia de DT2 de inicio temprano.

**Tabla 47.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 19.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-6	AG	CC	TT	CC	CC	GT
II-7	GG	TT	GG	CC	CC	GT
II-8	GG	CT	GT	CG	CC	GT
II-9	GG	CC	TT	CC	CC	GT
III-3	GG	CC	TT	CC	CT	GT
III-4	GG	CT	GT	CC	CC	GT
III-6	GG	CC	TT	CC	CT	GT
IV-1	GG	CT	GG	CC	CT	GT
IV-3	GG	CT	GG	CC	CC	GT
IV-4	GG	CC	TT	CC	CC	GT

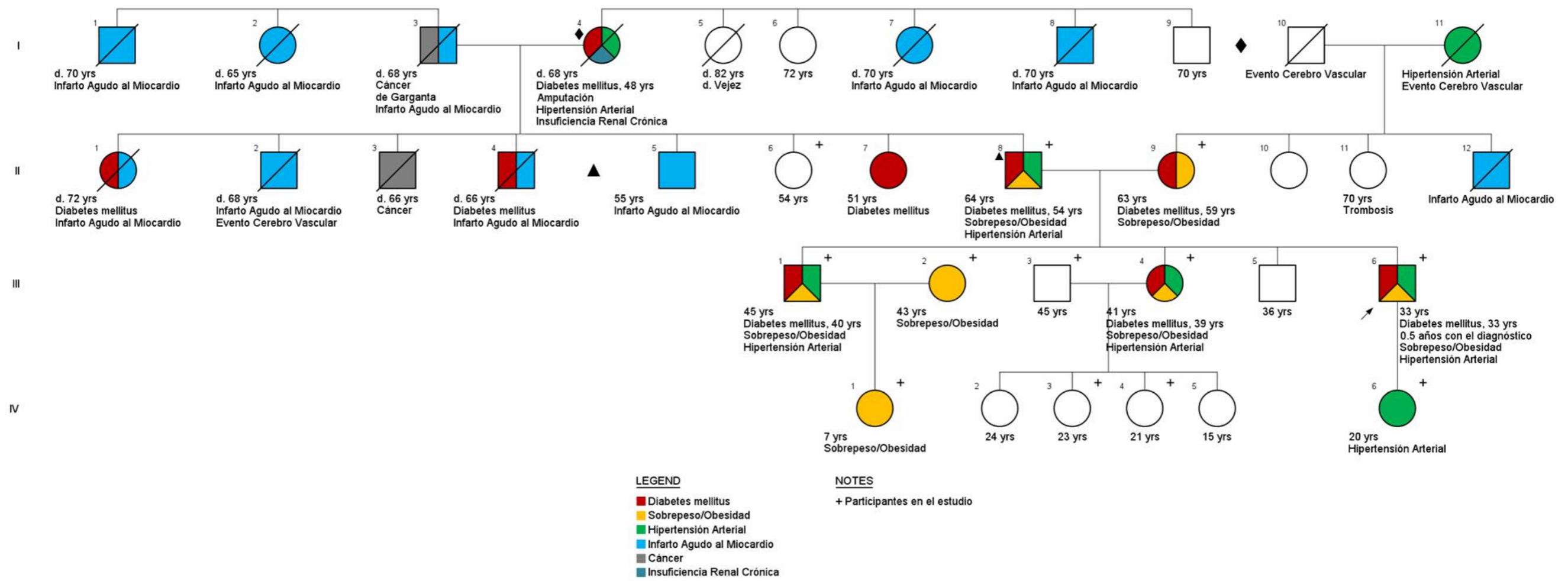


Figura 47. Genealogía 19.

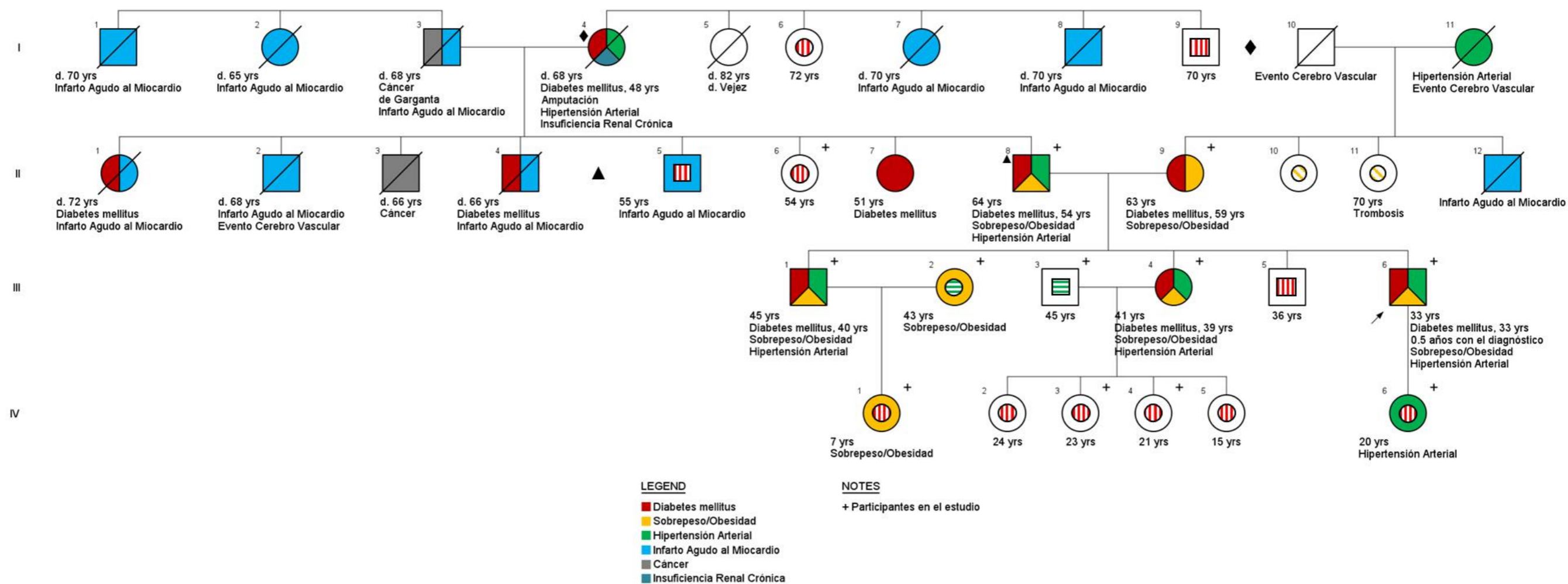


Figura 48. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 19.

## Genealogía 20

El índice presenta edad de diagnóstico de 37 años, es el único individuos de la generación III afectado, adicionalmente presenta sobrepeso e hipertensión; su madre se encuentra afectada así como sus 7 hermanos, los cuales presentan edades diagnóstico compatibles con DT2 de inicio temprano y tardío, además de las comorbilidades frecuentes antes mencionadas como sobrepeso e hipertensión. Se refirió la presencia de diabetes en ambos abuelos maternos así como tíos abuelos (generación I) sin detalles de edad de diagnóstico. Se desconoce los antecedentes familiares del padre.

**Tabla 48.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 20.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-2	AG	TT	GG	CC	CC	GT
II-3	GG	CT	GG	CC	CT	GT
II-4	AA	CT	TT	GG	CC	GT
II-7	GG	CT	GG	CC	CC	GT
II-10	GG	CT	GG	CC	CC	GT
II-11	AG	CT	GG	CC	CT	GT
II-12	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-1	GG	CT	GG	CC	CT	GT
III-4	AA	CT	GT	CC	CT	GT
III-6	GG	TT	GG	CC	CC	GT
III-7	GG	CT	GG	CG	CT	GT
III-11	GG	TT	GG	CC	CT	GT



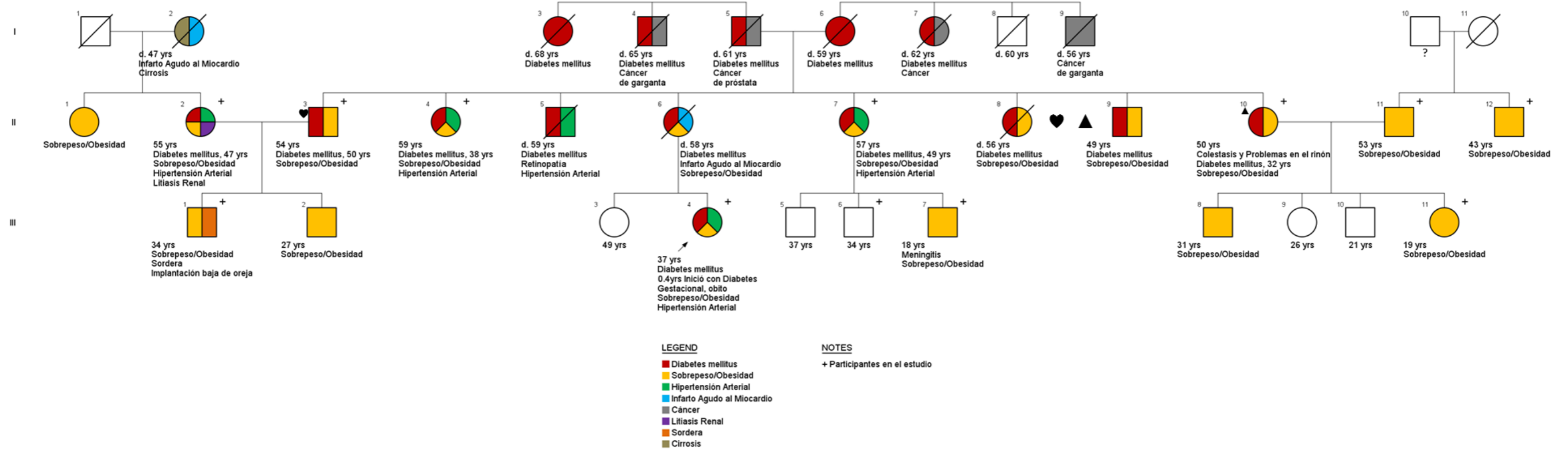


Figura 49. Genealogía 20.

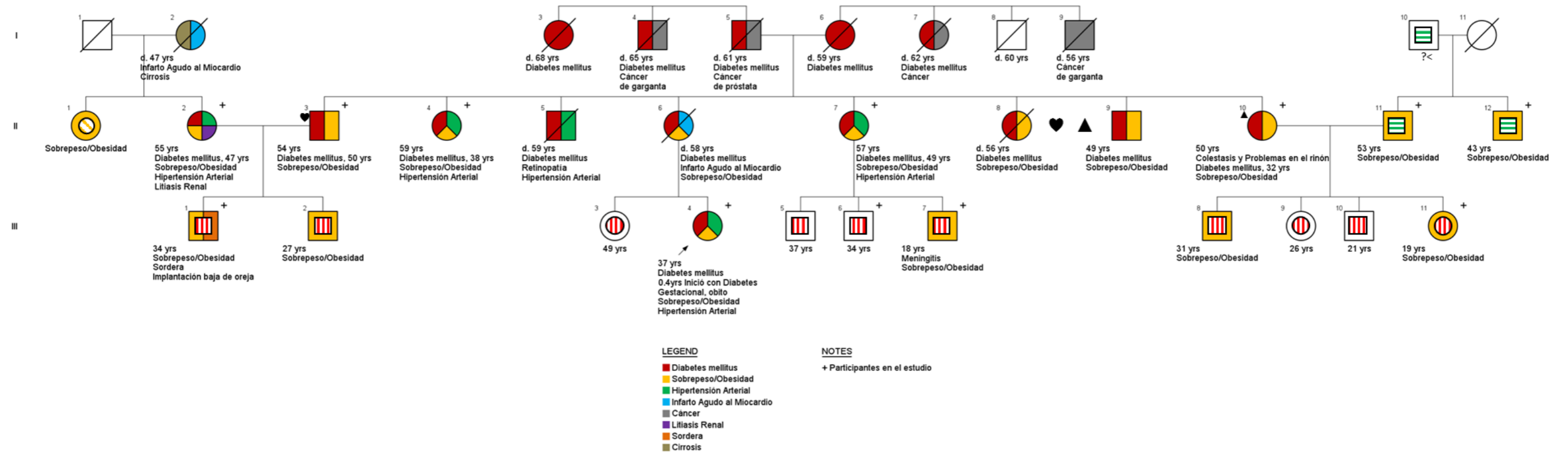


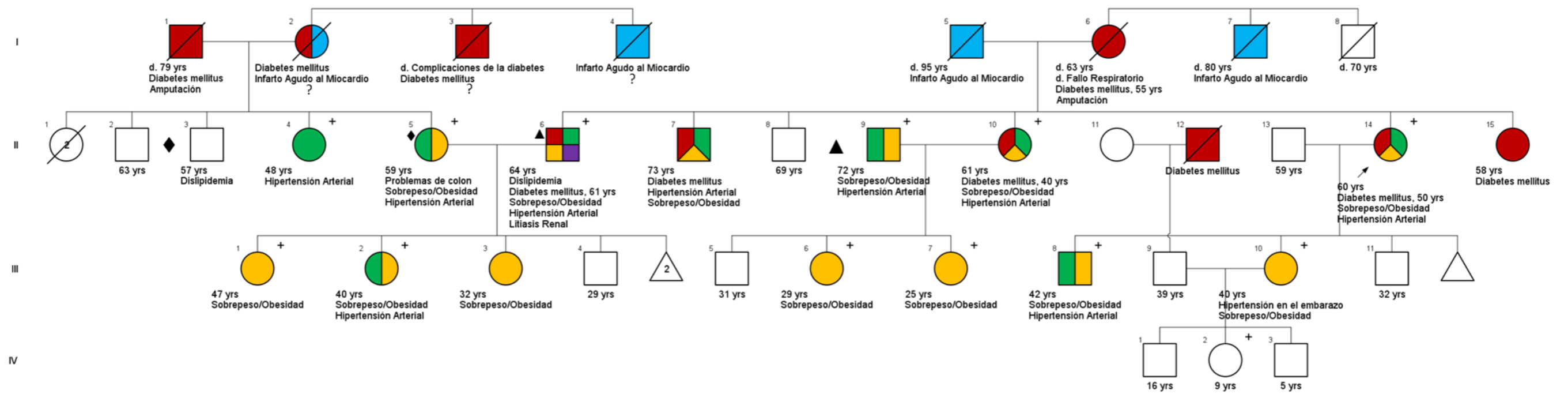
Figura 50. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 20.

## Genealogía 21

El índice presenta diagnóstico a los 50 años. Refiere 4 hermanos afectados de los cuales tres presentan conjuntamente sobrepeso e hipertensión, las edades diagnósticas referidas concuerdan con la presentación de DT2 (40 y 6 años). La madre ya fallecida estaba afectada y con diagnóstico tardío de DT2. En la generación I adicionalmente se presentan tres individuos afectados no emparentados con el índice, pero que proporcionan un panorama general de la carga genética de diabetes en la familia. Es importante señalar la alta prevalencia de sobrepeso e hipertensión en la generación III en la que aún no se observan afectados sin embargo podrían encontrarse en riesgo alto debido a los factores ambientales y los antecedentes familiares.

**Tabla 49.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 21.

Clave	<i>KCNJ11</i>		<i>ABCC8</i>	<i>PPAR-G</i>	<i>TCF7L2</i>	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
II-4	AG	CC	TT	CC	CT	GT
II-5	AG	CC	TT	CC	CT	GT
II-6	AG	CT	GT	CG	CT	GT
II-9	GG	CC	TT	CC	CT	GT
II-10	AA	CC	TT	CC	CT	GT
II-14	AG	CT	GG	CG	CT	GT
III-2	AG	CC	TT	CG	CT	GT
III-6	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-7	AG	CC	TT	CC	CT	GT
III-8	AG	CT	TT	GG	CC	GT
III-10	AG	CT	GG	CG	CT	GT
IV-2	AG	CC	TT	CG	CT	GT



**LEGEND**

- Diabetes mellitus
- Sobrepeso/Obesidad
- Hipertensión Arterial
- Infarto Agudo al Miocardio
- Litiasis Renal

**NOTES**

- + Participantes en el estudio

Figura 51. Genealogía 21.

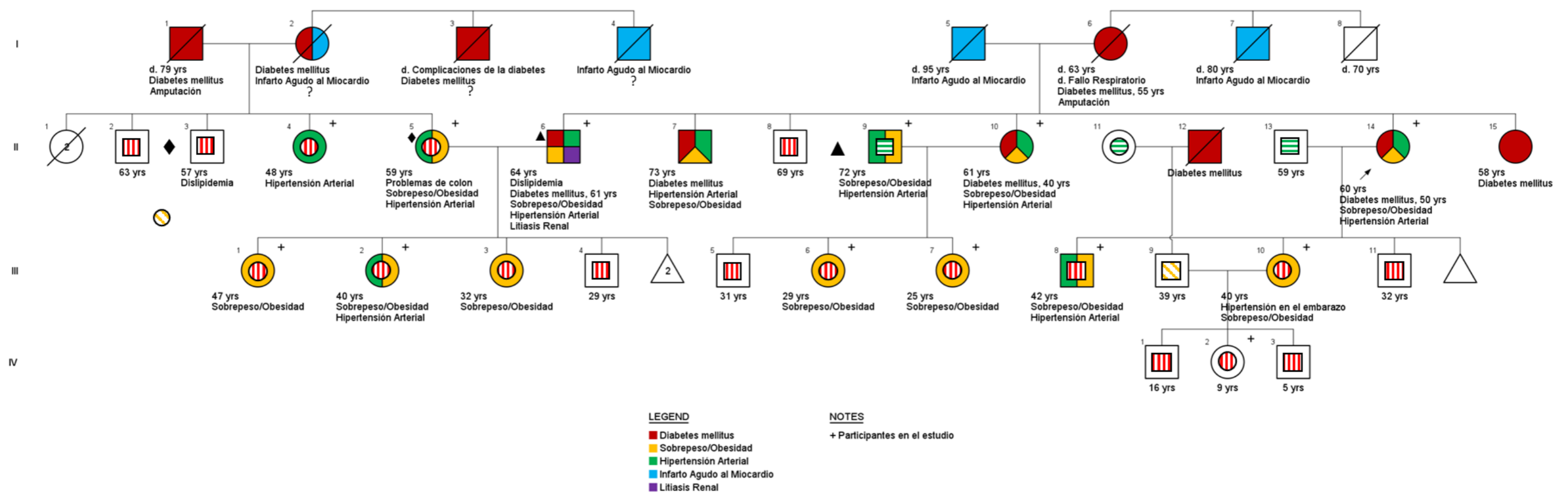


Figura 50. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 21.

### Genealogía 23

El índice presenta edad de diagnóstico de 43 años que con el efecto sumatorio de hipertensión y sobrepeso contribuyen a la presentación de la DT2. Solamente posee un hermano afectado con diagnóstico tardío. Se observan antecedentes de hipertensión importantes. Adicionalmente, la esposa del índice presenta diabetes acompañada de sobrepeso e hipertensión. Los hijos, en la generación III, presentan sobrepeso y no están afectados por la diabetes, sin embargo aún están en riesgo de desarrollarla.

**Tabla 50.** Genotipos de los individuos que participan en el estudio que conforman la familia 23.

Clave	KCNJ11		ABCC8	PPAR-G	TCF7L2	
	rs5210	rs5219	rs757110	rs1801282	rs7903146	rs12255372
I-7	AA	CC	TT	CG	CC	GT
I-8	AA	CC	TT	CG	CC	GT
II-1	AA	CT	GT	CC	CC	GT
II-2	AG	CT	GG	CC	CT	GT
II-3	AG	CT	GG	CC	CT	GT
III-1	GG	TT	GG	CC	CT	GT
III-2	AG	CT	GG	CC	CC	GT

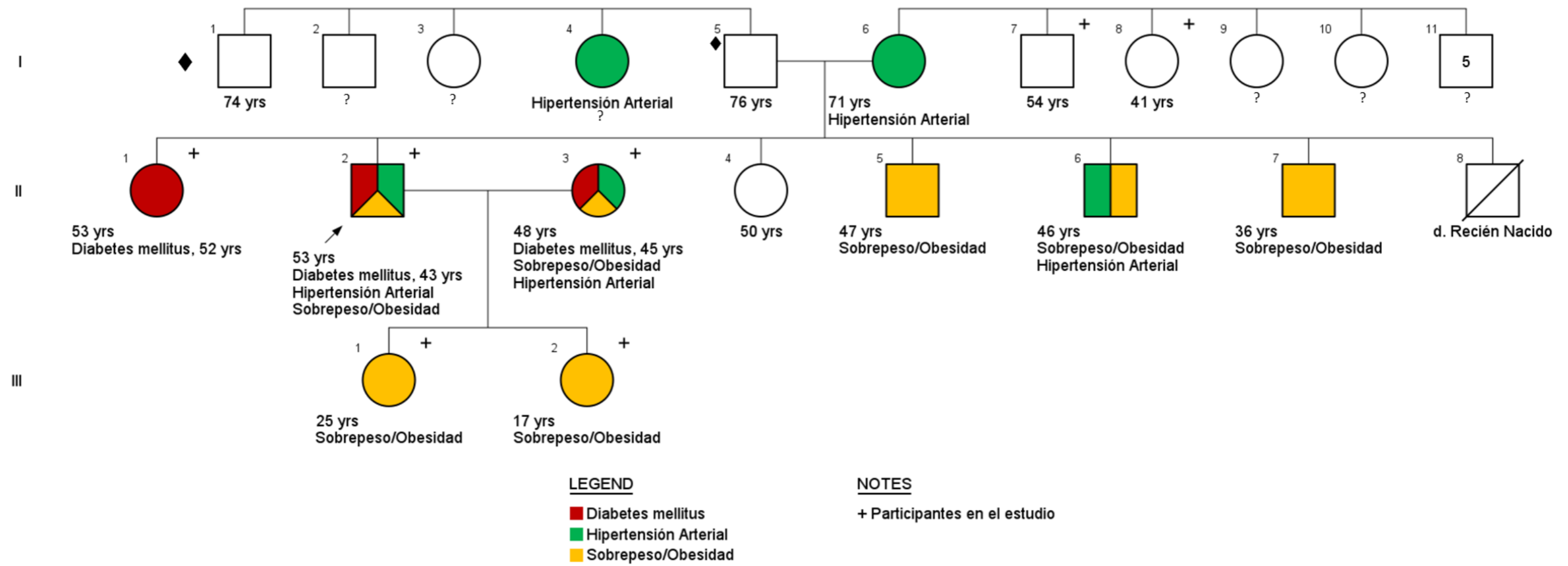


Figura 51. Genealogía 23.

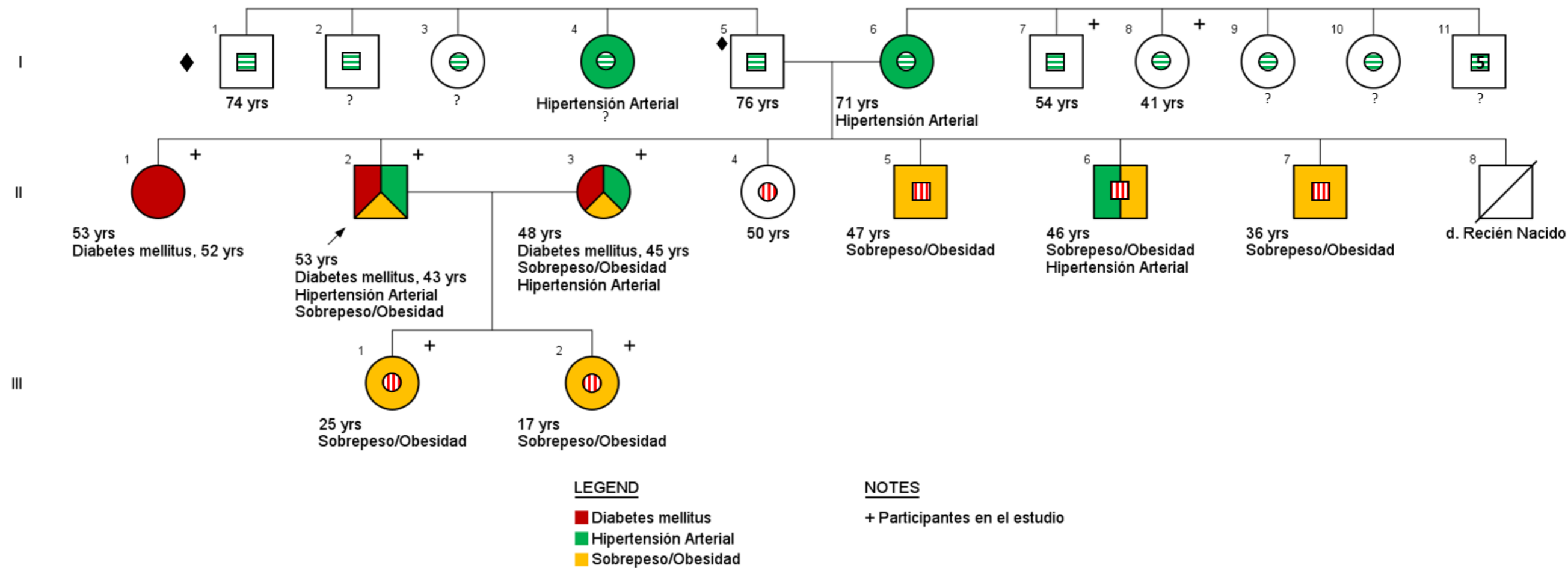


Figura 52. Riesgo de los individuos sanos que pertenecen a la genealogía 23.



## Anexo 5

### Comparación de frecuencias genotípicas por generación

**Tabla 51.** Análisis de  $\chi^2$  de la distribución de las frecuencias genotípicas de los polimorfismos estudiados de acuerdo a la generación.

Gen polimorfismo	Genotipo	Generación					Total	$\chi^2$	p
		I	II	III	IV	V			
<b>KCNJ11</b> rs5210	GG	3 (33.3)	26 (34.7)	39 (40.2)	17 (44.7)	3 (50)	88 (39.1)		
	AG	4 (44.4)	33 (44.4)	47 (48.5)	16 (42.1)	2 (33.3)	102 (45.3)		
	AA	2 (22.2)	16 (21.3)	11 (11.3)	5 (13.2)	1 (16.7)	35 (15.6)	4.612	NS
	<b>Total</b>	9 (100)	75 (100)	97 (100)	38 (100)	6 (100)	225 (100)		
<b>KCNJ11</b> rs5219	CC	6 (66.6)	29 (38.7)	30 (30.9)	13 (34.2)	1 (16.1)	79 (35.1)		
	CT	3 (33.3)	33 (44)	39 (40.2)	18 (47.4)	4 (66.7)	97 (43.1)		
	TT	0 (0)	13 (17.3)	28 (28.9)	7 (18.4)	1 (16.7)	49 (21.8)	10.38	NS
	<b>Total</b>	9 (100)	75 (100)	97 (100)	38 (100)	6 (100)	225 (100)		
<b>ABCC8</b> rs757110	GG	1 (11.1)	36 (48)	46 (47.4)	16 (42.1)	4 (66.7)	103 (45.8)		
	GT	3 (33.3)	14 (18.7)	25 (25.8)	13 (34.2)	1 (16.7)	56 (24.9)		
	TT	5 (55.6)	25 (33.3)	26 (26.8)	9 (23.7)	1 (16.7)	66 (29.3)	9.60	.294
	<b>Total</b>	9 (100)	75 (100)	97 (100)	38 (100)	6 (100)	225 (100)		
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b> rs1801282	CC	6 (66.7)	58 (77.3)	69 (71.1)	26 (68.4)	3 (50)	162 (72)		
	CG	3 (33.3)	15 (20)	22 (22.7)	12 (31.6)	2 (33.3)	54 (24)		
	GG	0 (0)	2 (2.7)	6 (6.2)	0 (0)	1 (16.7)	9 (4)	8.62	.376
	<b>Total</b>	9 (100)	75 (100)	97 (100)	38 (100)	6 (100)	225 (100)		
<b>TCF7L2</b> rs7903146	CC	4 (44.4)	30 (40)	55 (56.7)	22 (57.9)	3 (50)	114 (50.7)		
	CT	5 (55.6)	45 (60)	41 (42.3)	16 (42.1)	3 (50)	110 (48.9)		
	TT	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	7.37	.498
	<b>Total</b>	9 (100)	75 (100)	97 (100)	38 (100)	6 (100)	225 (100)		
<b>TCF7L2</b> rs12255372	GG	0 (0)	3 (4)	4 (4.1)	1 (2.6)	0 (0)	8 (3.6)		
	GT	9 (100)	72 (96)	93 (95.4)	37 (97.4)	6 (100)	217 (96.4)		
	TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.78	.941
	<b>Total</b>	9 (100)	75 (100)	97 (100)	38 (100)	6 (100)	225 (100)		