



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**ASOCIACIONES DE VARIANTES COMUNES EN LOS GENES  
ABCA1, TCF7L2 Y SLC16A11 CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE  
INICIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**Maestría en Ciencias Médicas**

PRESENTA:

**Darío Jorge Mario Molina Díaz**

TUTORES:

**D.C. Juan Garduño Espinosa**

Hospital Infantil De México Federico Gómez

**D.C. Miguel Klünder Klüder**

Hospital Infantil De México Federico Gómez  
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y  
de la Salud

**Ciudad Universitaria, Cd. Mx.      mayo 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

## **DEDICATORIA**

A mi Familia por su apoyo y cariño incondicional.

A América Miranda Lora.

Por su amistad e invaluable apoyo y asesoría durante mi maestría y para la realización de este proyecto.

A Miguel Klünder Klünder. Por la confianza y guía brindada durante este proyecto.

A mi Tutor y profesores de la maestría por todas sus enseñanzas.

## INDICE

1. Resumen.....	4
2. Antecedentes.....	5
3. Planteamiento del problema.....	18
4. Pregunta de investigación.....	19
5. Justificación.....	19
6. Objetivos.....	19
7. Hipótesis.....	20
8. Metodología.....	20
9. Análisis estadístico.....	28
10. Consideraciones éticas.....	28
11. Consideraciones de bioseguridad.....	28
12. Resultados.....	30
13. Discusión.....	34
14. Conclusiones.....	37
15. Bibliografía.....	38
16. Anexos.....	44

Ciudad de México, abril 2019

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un estado de hiperglucemia debido a un defecto en la secreción y/o acción de la insulina, y es la forma más frecuente de Diabetes, representando alrededor del 90% del total de casos de dicha afección. En México, el 9.1% de la población ha sido diagnosticada con esta enfermedad y desafortunadamente se esta extendiendo a la población infantil. La etiología es multifactorial, en donde intervienen diversos factores ambientales y genéticos. Diversos genes han sido asociados con la DM2 y ciertos polimorfismos se han identificado como factores de riesgo en diferentes poblaciones incluyendo a México, pero existe poca información en población pediátrica.

**OBJETIVOS:** Evaluar la asociación entre los Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP's) de los genes *TCF7L2*, *SLC16A11* y *ABCA1* con DM2 de inicio en la edad pediátrica.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio de casos y controles que incluyó un total de 182; 99 niños y adolescentes con DM2 atendidos en la clínica de diabetes del hospital infantil de México Federico Gómez y 83 controles de base poblacional. El protocolo fue aprobado por el comité de Ética e Investigación, Investigación y Bioseguridad (HIM/2011/017). Se realizó somatometría, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, presión arterial y evaluación del desarrollo puberal. Con un ayuno de 12 horas, se midieron en sangre; glucosa, insulina, péptido-C, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos y transaminasas hepáticas. Se realizó la genotipificación mediante sondas Taqman de cuatro polimorfismos de los siguientes genes; *TFC7L2* (rs7903146 y rs12255372), *SLC16A11* (rs13342232) y *ABCA1* (rs9282541).

**RESULTADOS:** El alelo G del gen *SLC16A11/rs13342232* fue asociado con la presencia de DM2 con un OR: 1.89;  $p= 0.009$  y un OR adj: 1.94;  $p= 0.003$  después de ajustarlo por edad, sexo y z score del IMC. Los otros polimorfismos no estuvieron asociados con la enfermedad. En análisis multivariado se observó que en los pacientes con DM2 el SNP del gen *SLC16A11/rs13342232* estuvo asociado niveles de insulina y HOMA- $\beta$  con un  $\beta=-6.01$ ,  $p= 0.033$  y  $\beta=-64.6$ ,  $p= 0.043$  ajustados por edad, sexo y z score del IMC. En el grupo sin DM2 el polimorfismo del gen *TCF7L2/rs12255372* mostró una asociación con la glucosa en ayuno con un  $\beta= 4.01$ ,  $p= .013$  ajustado por edad, sexo y z score del IMC.

**CONCLUSIONES:** Los resultados sugieren que el gen *SLC16A11/rs13342232* podría estar involucrado en el riesgo de DM2 en la edad pediátrica y asociado con la secreción de insulina. Además, el gen *TCF7L2* estuvo asociado con glucosa en ayuno individuos sin diabetes que se corroboró la ausencia de enfermedad mediante curva de tolerancia oral a la glucosa.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica. Puede ser debida a un defecto en la secreción de insulina, en su acción o a ambos.<sup>1</sup>

En el 2019 la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>2,3</sup> clasifica en 4 grandes grupos esta enfermedad:

1.- **Diabetes Mellitus tipo 1.** Destrucción generalmente de origen autoinmune de la célula beta, la cual cursa con una deficiencia absoluta de insulina. Se puede dividir en dos grupos:

- A. Origen autoinmune (anticuerpos IA2, Anti-GAD65, ZnT8, IAA positivos)
- B. Idiopático.

2.- **Diabetes Mellitus tipo 2.** Caracterizada por una resistencia a la acción de la insulina, con un defecto progresivo en la función de la célula  $\beta$ , provocando una deficiencia relativa o absoluta de insulina.

### 3.- Otros tipos específicos de Diabetes

a) *Defectos genéticos de la función de la célula beta.*

Monogénicas. Diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) y Diabetes Neonatal (diabetes que se presenta entre los 6 primeros meses de vida).

b) *Defectos genéticos de la acción de la insulina.*

Síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de resistencia a la insulina tipo 1A

c) *Defectos del páncreas exocrino:*

Pancreatitis, fibrosis quística.

d) *Endocrinopatías:*

Síndrome de Cushing, acromegalia, glucagonoma.

e) *Inducida por drogas o medicamentos:*

Esteroides, quimioterapia.

f) *Infecciones:*

Rubeola congénita, enterovirus y citomegalovirus.

g) *Formas no comunes de diabetes mediada por autoinmunidad.*

Anticuerpos antirreceptor de insulina (síndrome de Hirata), poliglandular tipo 1 y 2.

h) *Síndromes genéticos asociados con diabetes:*

Síndrome de Klinefelter, Turner, Prader-Willi

4.- **Diabetes Gestacional.** Diabetes que se presenta durante el embarazo.

Los criterios diagnósticos de DM de acuerdo con la ADA son:

1. Glucemia  $\geq$  200 mg/dl + síntomas: poliuria, polidipsia, nicturia, pérdida de peso y en las formas más graves cetoacidosis.
2. Glucemia en ayuno  $\geq$  126 mg/dl o glucemia a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa (1,75 g/kg glucosa, máximo 75 g)  $\geq$  200 mg/dl en 2 ocasiones, si no existen síntomas.
3. HbA1c  $\geq$  6,5% (estandarizada), si inferior no excluye el diagnóstico. En pediatría este criterio está en discusión.<sup>3</sup>

### **Diabetes Mellitus tipo 2**

En la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) el estado de hiperglucemia se debe a un defecto en la secreción y/o acción de la insulina, favoreciendo una disminución de la respuesta tisular al efecto de esta hormona que conduce a diferentes anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.<sup>3,4</sup> Se estima que la función de las células beta del páncreas se reduce en un 20% cada año en estos pacientes como resultado del hiperinsulinismo compensador secundario a la resistencia a la insulina.<sup>5</sup>

La DM2 es una de las principales enfermedades crónicas asociada con alta morbilidad y mortalidad, cuya incidencia presenta un alarmante incremento a nivel mundial. Se calcula que 366 millones de personas tenían diabetes en 2011 y que para 2030 esto podría elevarse por encima de medio billón de casos.<sup>6</sup> En población pediátrica la edad al diagnóstico es de 13.5 años, que coincide con el pico de resistencia fisiológico a la insulina durante la pubertad.<sup>6,7</sup>

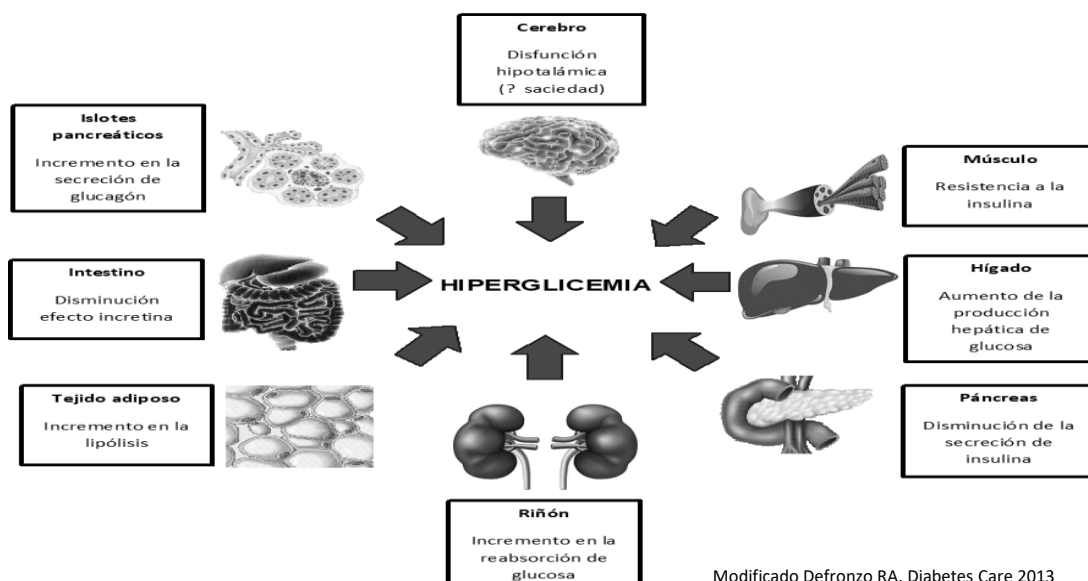
Si bien la DM1 continúa siendo la forma más común de diabetes en personas jóvenes principalmente en algunas poblaciones europeas y países occidentales, su proporción se está modificando. Por mucho tiempo la DM2 se consideró una enfermedad exclusiva de adultos. Sin embargo, el perfil epidemiológico ha cambiado drásticamente afectando cada vez más a población de menor edad. Hasta hace dos décadas, la DM2 en población infantil comprendía solo un 3% del total de casos, sin embargo, el cambio en los estilos de vida que favorecen el desarrollo de obesidad ha ocasionado el incremento en el porcentaje de casos, reportándose hasta en un 45% en Norteamérica

y 80% en Japón.<sup>7</sup> Se estima de forma global que esta patología afecta cerca de 347 millones de personas en el mundo, la mayoría de ellos adultos, no obstante, en los últimos años ha existido un aumento significativo en población infantil asociado principalmente con la creciente epidemia mundial de obesidad. Este aspecto puede verse reflejado en las diferentes estadísticas reportadas a lo largo de los años. Se estimaba que para 1985 alrededor de 30 millones de personas en todo el mundo entre los 20-79 años padecían esta enfermedad, para el 2007 la cifra incrementó a 246 millones (6% de los adultos) y para el 2025 se espera que 380 millones de personas tengan diabetes. Los países en vías de desarrollo han sido los más afectados por esta entidad, encontrándose la mayor prevalencia en América del Norte (9.2%). Pese a todo esto, la incidencia y prevalencia actual de DM2 en población infantil no se conoce con claridad.<sup>8,9</sup> Las estadísticas de los Estados Unidos para el año 2014 documentaron alrededor de 208,000 casos de DM2 en personas menores de 20 años. En el estudio SEARCH se evidenció una tasa anual de 100,000 nuevos casos de DM2.<sup>10</sup>

Los principales mecanismos que han sido descritos para el desarrollo de DM2 son la resistencia a la insulina (RI) y el deterioro de la secreción insulínica secundario a una disfunción progresiva de las células  $\beta$ , los cuales pueden variar entre individuos y convierten a la DM2 en una entidad con una heterogeneidad importante.<sup>11</sup>

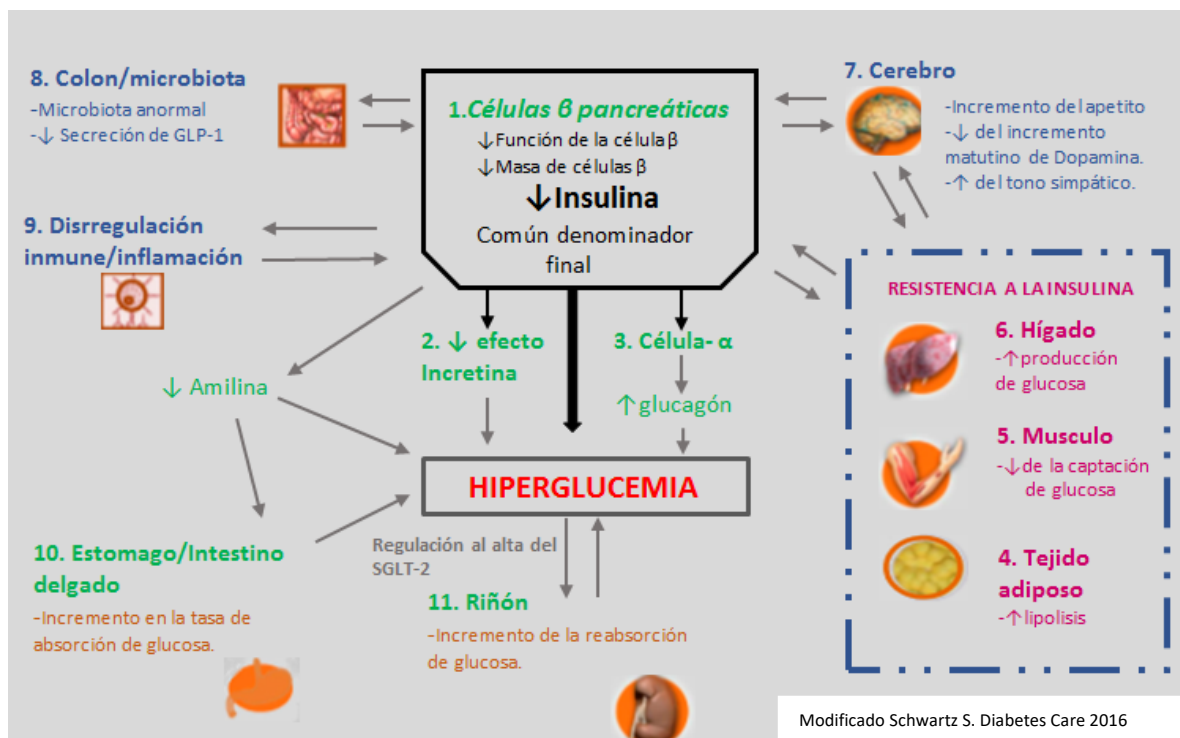
DeFronzo describió una serie de mecanismos adicionales implicados en la fisiopatología de la DM2 y que podrían explicar en cierto modo el estado de hiperglicemia crónica de esta entidad (**Ver figura 1**).<sup>12</sup>

**Figura 1. Octeto Ominoso: Mecanismos implicados en el desarrollo de hiperglicemia**





Schwartz y colaboradores recientemente describen la Oncena atroz (*Egregious Eleven*) u Orquesta ominosa, que es un constructo centrado en la célula  $\beta$ , y su disfunción es el común denominador final en la DM2. Actualmente se conocen once vías metabólicas mediadoras de hiperglucemia, muchas de ellas contribuyen a la disfunción de las células  $\beta$  (a nivel de hígado, musculo, tejido adiposo) Figura 4. Órganos como cerebro, colon/microbiota y disregulación inmunológica/inflamación van a perpetuar la hiperglucemia. Otro resultado de la disfunción de la célula  $\beta$  a través de efectos posteriores es el efecto incretina disminuido, produciendo a su vez una disminución en la producción de insulina, defecto en la célula  $\alpha$ , niveles de amilina disminuidos, por lo que a nivel de estómago/intestino delgado hay un incremento en tasa de absorción de glucosa y en riñón hay un aumento de la reabsorción de glucosa.<sup>13</sup>



A pesar del hiperinsulinismo como mecanismo compensador para mantener la homeostasis glucémica, la hiperglucemia sostenida a lo largo del tiempo favorece el agotamiento de las células  $\beta$  resultado de la toxicidad de la glucosa, lipotoxicidad y otros mecanismos. La hiperglicemia y la RI pueden favorecer un incremento del estrés oxidativo y un aumento de los productos de la glucosilación avanzada que se han asociado con el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Adicionalmente, debido a la creciente epidemia de obesidad en población infantil y la directa relación existente con DM2, debemos recordar el efecto proinflamatorio y de

adipogénesis secundario a la hiperleptinemia del paciente pediátrico con obesidad que asociado con la resistencia a la insulina en el contexto de DM2 contribuye al desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial. La relación recíproca entre RI y disfunción endotelial aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas, renales y cardiovasculares.<sup>13,14</sup> Las evidencias recientes sugieren que la DM2 de inicio temprano corresponde a un fenotipo más agresivo, los pacientes suelen ser más obesos, tienen mayores alteraciones lipídicas, peor control metabólico, mayores complicaciones crónicas y riesgo de muerte significativamente mayor por causas cardiovasculares o eventos isquémicos <sup>15,16</sup>. Por lo anterior, la DM2 en población infantil en definitiva obedece a fenotipo de mayor agresividad y peor pronóstico a lo largo del tiempo.<sup>17</sup>

El diagnóstico de DM2 incluye la confirmación de la presencia de diabetes mellitus de acuerdo a los criterios de la ADA<sup>2</sup> y la posterior determinación del tipo de diabetes, ya que tiene implicaciones relevantes tanto para su abordaje terapéutico como enfoque educativo; sin embargo, los cambios en los estilos de vida han condicionado mayores tasas de obesidad en pacientes pediátricos, por lo que el diagnóstico de DM2 en niños puede no ser del todo sencillo y las características clásicas que distinguían a la DM1 de la DM2 pueden ahora observarse en ambos tipos.<sup>17</sup>

Los datos clínicos que suelen apoyar la presencia de DM2 son: sobrepeso u obesidad, familiares de primer o segundo grado afectados, presencia de *acantosis nigricans*, hipertensión arterial, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, exposición a diabetes gestacional, peso bajo o macrosomía al nacimiento, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovarios poliquísticos o el hallazgo de hiperglucemia en un examen de rutina en un paciente asintomático,<sup>2,3,18</sup> sin embargo, debido a la creciente epidemia de obesidad estos datos pueden encontrarse también en pacientes con DM1 y es la evolución de la diabetes la que en ocasiones define el tipo de diabetes específico en cada individuo. <sup>19</sup>

En un estudio realizado en pacientes pediátricos se encontró que el 40% de los pacientes con DM2 tenían familiares de primer grado afectados y 81.5% de segundo grado. Al diagnóstico, 79% tenían poliuria, 84% polidipsia, 38% polifagia, 50% pérdida de peso y 76% *acantosis nigricans*. En cuanto a la condición nutricia; 11.3% tenían un peso normal, 34% tenían sobrepeso y 54.7% tenían obesidad, reflejando que el fenotipo de DM2 en pacientes pediátricos puede ser muy variable.<sup>19, 20</sup>

La ausencia de anticuerpos pancreáticos también suele orientar hacia la presencia de DM2, sin embargo, se ha reportado que hasta un 10 a 40% de casos con DM2 tienen

anticuerpos pancreáticos positivos, asociándose con una deficiencia más temprana en la secreción insulina y el riesgo latente de desarrollar otros trastornos autoinmunes.<sup>20</sup>

Por otra parte, aunque anteriormente se consideraba a la DM2 como no insulino-dependiente, actualmente se sabe que hasta el 30% de los pacientes pediátricos debutan con cetoacidosis diabética y requieren tratamiento inicial con insulina, la cual puede suspenderse por algún tiempo y reiniciarse nuevamente al agotarse la reserva pancreática<sup>23,24</sup>. Debido a lo anterior, los niveles de péptido C  $\geq 0.5$  ng/dL pueden ser un marcador de forma indirecta, de que todavía existe secreción endógena de insulina y por lo tanto orientan a una DM2, sin embargo, este puede encontrarse disminuido al inicio del diagnóstico y en las etapas finales de la enfermedad.<sup>21,22</sup>

La etiología de la DM2 es de carácter multifactorial y compleja debido a la interacción de factores genéticos, perinatales, medioambientales, dietarios y psicosociales.<sup>23</sup>

### **Factores de riesgo genéticos**

La DM2 es una enfermedad compleja de origen multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales que predisponen al individuo a desarrollar DM2. Cuando los factores genéticos de susceptibilidad se combinan con factores ambientales nocivos se desencadena la expresión de la enfermedad, tal como se ha observado en los indios Pima que al vivir en un medio ambiente adverso, presentan mayor riesgo de desarrollar DM2.<sup>24,25</sup>

La heredabilidad de la DM2 se estima en un rango del 30 al 70% basado en los resultados de estudios entre gemelos monocigotos y dicigotos. Actualmente, con el advenimiento de técnicas de genotipificación de alto rendimiento, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) por sus cifras en inglés, se han identificado más de 70 loci para DM2.<sup>26</sup> Sin embargo, un solo locus tiene un efecto muy modesto en el desarrollo de la enfermedad. Muchas variantes genéticas contribuyen al riesgo de DM2 de acuerdo a la hipótesis de "variante común, enfermedad común", un gran número de variantes (con una frecuencia  $>5\%$ ) con efectos de tamaño pequeño y una baja penetrancia podrían causar la enfermedad, mientras que la hipótesis "de enfermedad común, variante rara", la enfermedad es causada por múltiples variantes raras (frecuencia  $< 0.5\%$ ) con grandes tamaños de efecto y alta penetrancia. La hipótesis anterior encuentra apoyo en la hipótesis del "genotipo ahorrativo", que establece que la variación genética que fue ventajosa durante la evolución (por ejemplo la selección positiva de variantes, aumenta el almacenamiento de energía)

ahora puede conferir un riesgo de la enfermedad debido a cambios en el entorno y el estilo de vida. En contraste, la última hipótesis está de acuerdo con la teoría evolutiva; las variantes de la enfermedad deberían ser raras porque incluso una reducción minuciosa de la aptitud dirige la selección negativa y disminuye las frecuencias de las variantes en una población.<sup>27</sup>

Debido a los complejos patrones de herencia y la interacción con el medio ambiente, la identificación de los genes implicados en la DM2 es un desafío. En los últimos 20 años, se han realizado estudios de asociación de genes candidatos, GWAS y estudios de secuenciación del genoma completo y del exoma.<sup>28</sup>

### **Estudios Genéticos.**

Se han realizado múltiples estudios genéticos en relación a la DM2, postulando más de 200 genes candidatos en diversos estudios familiares y poblacionales. Los estudios GWAS son estudios sin hipótesis a gran escala, que permiten la investigación de la variación genética en todo el genoma humano y la identificación de nuevas asociaciones genéticas. Un paso importante hacia un GWAS efectivo, fue la finalización del Proyecto HAPMAP internacional y el proyecto de los 1,000 genomas, que proporcionó recursos con respecto a la variación genética del genoma humano. Con base a esta información, se han desarrollado matrices de genotipos que incluyen de 300,000 a 1 un millón de SNP's, que representan el 61-89% de la variación común en el genoma.<sup>29,30</sup>

En las últimas décadas se han identificado cada vez más genes que de susceptibilidad para diabetes. El GWAS publicado en el 2007 reportó seis genes (*SLC30A8*, *HHEX-IDE*, *CDKN2A / 2B*, *IGF2BP2*, *CDKAL1* y *FTO*) y replicó la asociación previamente conocida del gen *TCF7L2*.<sup>31-33</sup> El Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), Diabetes Genetics Initiative (DGI) y Finland-United States Investigation of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus Genetics (FUSION) confirmó los loci *PPARG*, *KCNJ11* y *TCF7L2* conocidos también como *SLC30A8* y *HHEX-IDE* e identificaron a *CDKN2A/2B*, *IGF2BP2* y *CDKAL1* como nuevos loci de susceptibilidad para DM2.<sup>34</sup>

En el 2008, se realizó un metaanálisis del DIAGRAM (Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis Consortium), que incluyó los tres GWAS anteriores (WTCCC, DGI y FUSIÓN) e identificó seis loci de susceptibilidad para DM2 (*JAZF1*, *CDC123* /

*CAMK1D*, *TSPAN8* / *LGR5*, *THADA*, *ADAMTS9*, y *NOTCH2*) previamente desconocidos.<sup>35</sup>

El DIAGRAM v2 en el 2011 analizó 8 GWAS que comprenden; 8,130 individuos con DM2 y 38,987 controles, todos con ascendencia europea, y se identificaron 12 nuevos loci de asociación para DM2 (*KCNQ1*, *BCL11A*, *HNF1A*, *HMGA2*, *CENTD2*, *KLF14*, *PRC1*, *TP53INP1*, *ZBED3*, *ZFAND6*, *CHCHD9* y *DUSP9*). En 2012, se realizó un metanálisis integrando datos del DIAGRAM v3 y datos de MetaboChip, que incluyeron 34,840 casos y 114,981 controles en gran parte de descendencia europea, identificando diez loci de susceptibilidad no reportadas previamente (*ZMIZ1*, *ANK1*, *KLHDC5*, *TLE1*, *ANKRD55*, *CILP2*, *MC4R*, *BCAR1*, *HMG20A* y *GRB14*), incluidos dos loci que muestran asociación diferenciada por sexo (*CCND2* y *GIPR*).<sup>36,37</sup>

Las frecuencias de los alelos de riesgo pueden diferir sustancialmente entre poblaciones. Aunque el tamaño del efecto de las variantes comunes asociadas a DM2 es comparable entre poblaciones, la frecuencia del alelo de riesgo (FAR) para las variantes individuales a veces difieren entre poblaciones. Por ejemplo, el FAR de la variante *KCNQ1* entre asiáticos es de 0.640, mientras que en la población europea es de 0.925, esta diferencia causó una asociación más débil en el GWAS de la muestra europea que la asociación estimada en la población asiática.<sup>38</sup>

Existen locus de riesgo para DM2 que son más frecuentes en ciertas poblaciones. En el 2014 se identificó la variante en el *SLC16A11* que está ubicado en el cromosoma 17. El consorcio SIGMA reportó que esta variante es más frecuente en poblaciones nativas americanas (50%), asiáticas (10%), mientras que es rara o ausente en poblaciones de Europa y África.<sup>26,38</sup>

Las variantes rs13342232 del gen *SLC16A11* y el rs9282541 del *ABCA1* se han identificado casi exclusivamente en la población mexicana, este último con una mayor fuerza de asociación en presentaciones tempranas de la enfermedad (<40 años). La mayoría de los estudios de genes de susceptibilidad para DM2 han sido en adultos, mientras que en los estudios en niños y adolescentes son escasos.<sup>39,40</sup>

## Estudios de asociación genómica de rasgos glucémicos

Diversos GWAS en participantes no diabéticos han identificado loci asociados con el metabolismo de la glucosa. El *TCF7L2* fue asociado con glucosa en ayuno y dos loci asociados (*GCKR* e *IGF1*) con elevación de la insulina en ayuno y un incremento en el índice HOMA-IR. A pesar de que algunos de estos loci también se asociaron con DM2, otros loci se asociaron con una modesta elevación en los niveles de glucosa, pero no con una diabetes manifiesta. Esta observación sugiere que los efectos genéticos que regulan la glucemia no son necesariamente idénticos a los que conducen a la conversión a DM2.<sup>37,41,42</sup> Un metaanálisis de 9 GWAS que incluyó 15,234 individuos no diabéticos, identificó 5 loci (*GIPR*, *ADCY5*, *VPS13C*, *GCKR* y nuevamente el *TCF7L2*) que se asociaron con los niveles de glucosa a las 2 horas después de realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En otros estudios se observó que la mayoría de los loci de susceptibilidad para DM2 (*TCF7L2*) eran asociados a defectos en la secreción o procesamiento de la insulina, sin cambios en los niveles de glucosa en ayuno. Estos hallazgos sugieren que la secreción de insulina está más determinada por factores genéticos que, por la resistencia a la insulina, lo que concuerda con las estimaciones de heredabilidad más altas para la secreción de la insulina (0.50-0.58) en comparación con la resistencia a la insulina (0.26-0.37). Estos hallazgos sugieren que la secreción de insulina está más determinada por factores genéticos que la resistencia a la insulina, lo que concuerda con las estimaciones de heredabilidad más altas. Sin embargo, la obesidad es un determinante importante de la resistencia a la insulina y puede modular los determinantes genéticos de la resistencia a la insulina. Un metaanálisis sobre la interacción del IMC y las variantes genéticas en 96,496 individuos, reveló 6 loci asociados con concentraciones de insulina en ayuno (*COBLL1-GRB14*, *IRS-1*, *PPP1R3B*, *PDGFC*, *UHRF1BP1* y *LYPLAL1*) y 7 nuevos loci asociados con niveles de glucosa en ayuno (*ARAP1*, *FOXA2*, *DPYSL5*, *PCSK1*, *PDX1*, *PPP1R3B* y *OR4S1*). La mayor parte de los estudios han sido en población adulta, por lo que se desconoce el comportamiento de las demás variantes comunes con los rasgos glucémicos en población pediátrica.<sup>37,43,44</sup>

## Gen *ABCA1* y *DM2*

El colesterol juega varios papeles metabólicos y estructurales que son vitales en la biología del ser humano. Aproximadamente dos terceras partes del colesterol está conformada por colesterol de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL respectivamente) y una tercera parte por el colesterol de alta densidad (HDL).<sup>45</sup> Las HDL remueven el colesterol celular por múltiples mecanismos en los que intervienen varios transportadores de membrana.<sup>46</sup> Cuatro transportadores han sido identificados que median el eflujo del colesterol desde las células hacia los componentes de las HDL a través de vías metabólicamente activas.<sup>47</sup> Estos transportadores pertenecen a la superfamilia de transportadores cassette de unión al ATP (*ABC*'s). El *ABCA1* media el transporte de colesterol celular, fosfolípidos y otros metabolitos hacia las proteínas de las HDL (apoproteínas).<sup>48</sup>

El *ABCA1* es un gen que codifica una proteína de membrana celular ubicada en el cromosoma 9q 31.1, compuesto de 50 exones, con 147 kb, que consta de 2261 aminoácidos y que está ampliamente expresada en hígado, célula  $\beta$  del páncreas y macrófagos. Este transportador ha sido más estudiado y caracterizado en comparación a los otros tres transportadores restantes. Numerosos estudios en células cultivadas, en pacientes humanos con deficiencias de HDL y en modelos animales han demostrado que el *ABCA1* es el mayor determinante de los niveles de colesterol HDL en plasma, que como sabemos es un potente factor protector contra la aterogénesis.<sup>49,50</sup>

Los pacientes con *DM2* tienen un alto riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, en parte atribuible a bajas concentraciones de colesterol HDL, el cual es un hallazgo común en individuos con resistencia a la insulina. Múltiples variaciones genéticas en *ABCA1* han sido reportadas que se asocian con alteraciones en los niveles de lípidos en suero principalmente de lipoproteínas de alta densidad. Sin embargo, el transportador *ABCA1* tiene un papel muy importante a nivel de la célula  $\beta$  y cierta variabilidad genética ha sido probada con respecto al riesgo de *DM2*. En ratones con mutaciones inactivadoras del gen *ABCA1*, se observa a nivel de la célula un acumulo de colesterol intracelular, con una marcada disminución en la secreción in vivo de insulina y alteración en la tolerancia a la glucosa, estableciendo un papel crucial del *ABCA1* en la función de la célula  $\beta$  del páncreas.<sup>51</sup>

Villarreal-Molina y colaboradores realizaron un estudio en individuos con *DM2* (n=242) pertenecientes a población mexicana-mestiza, y sujetos control (n=225) con las

mismas características. Los genotipos R230/C230C (rs9282541) del *ABCA1* fueron significativamente más frecuentes en individuos con DM2 (24.6%) que sujetos control (11.4%). Después de la estratificación por edad al diagnóstico la asociación fue estadísticamente significativa solo en el grupo de DM2 diagnosticada en edad temprana (edad al diagnóstico  $\leq$  45 años) con un OR de 3.776;  $p= 0.00003$ .<sup>40</sup>

Lara-Riegos en el 2015 estudio en población Maya de los estados de Yucatán, Campeche y Quintana Roo el SNP rs9282541 del *ABCA1*, reportando una asociación con DM2 con un OR=2.015 (IC del 95% 1.010-4.022,  $p= 0.047$ ) bajo un modelo recesivo y un OR= 2.292, (IC del 95% 1.337-3.929,  $p= 0.003$ ) bajo un modelo dominante, y esta asociación permaneció después de ajustarlo por índice de masa corporal.<sup>52</sup>

El fenotipo metabólico de sujetos con DM2 portadores del SNP rs9282541 del *ABCA1* fue asociado con niveles séricos más bajos de C-HDL y una función de la célula beta alterada (medida a través del HOMA- $\beta$ ), siendo estadísticamente significativo ( $p=0.001$  y  $p= 0.015$  respectivamente) así como un incremento significativo de los valores de tensión arterial ( $p= 0.021$ ).<sup>52</sup>

En la correlación genotipo-fenotipo en portadores rs9282541 (CT/TT) no obesos ni diabéticos, mostraron niveles séricos de glucosa en ayuno, triglicéridos y colesterol HDL más bajos comparados con los portadores del genotipo CC, siendo estadísticamente significativo ( $p= 0.033$ ,  $p=0.039$  y  $p=3.4 \times 10^{-6}$ ) respectivamente.<sup>52</sup>

### **Gen *TCF7L2* y DM2**

El gen *TCF7L2* (Transcription factor 7-like 2) está localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q25) y codifica una proteína de 215.9 kb que está implicada en la homeostasis de la glucosa y en la regulación de la secreción de la insulina a nivel de la célula  $\beta$  del páncreas.<sup>60</sup> Es hasta la fecha, el gen más fuertemente asociado con la DM2; dos polimorfismos en dicho gen han consistentemente asociados en varios estudios multiétnicos publicados en los últimos 10 años.<sup>53</sup>

Los SNP's en *TCF7L2* (rs7903146 y rs12235372) fueron estudiados por Dabelea y colaboradores en población blanca no hispana y afro-mericana (240 casos y 999 controles) con una media de edad 15.5 años. Ellos reportan una asociación para el polimorfismo rs7903146 (T/C) para el grupo afroamericano, con un OR= 2.1 (IC del 95% 1.6-2.78) y un ORadj=1.97 (IC al 95% 1.37-2.82,  $p=0.002$ ) después de ajustarlo por índice de masa corporal. En el grupo de población blanca no hispana no hubo una



asociación estadísticamente significativa con un OR=1.09 (IC al 95% 0.7-1.7,  $p=0.70$ ).<sup>54,55</sup>

Wang J y colaboradores realizaron un meta-análisis de la asociación del polimorfismo rs12255372 del *TCF7L2* con el riesgo de DM2. Un total de 42 estudios fueron incluidos; 6 en población europea, 14 en caucásicos, 17 asiáticos, 2 africanos y 3 en población americana. Los resultados identificaron para la variante T el OR= 1.387 con (IC del 95% 1.351-1.424), para la variante TT el OR=1.933 (IC del 95% 1.815-2.057), para el genotipo GT el OR=1.36 (IC del 95% 1.315-1.413), para el modelo dominante un OR=1.425 (IC del 95% 1.344-1.510) y para el modelo recesivo un OR= 1.659 (IC del 95% 1.563-1.760). Con este estudio se confirma que el rs12255375 esta asociado significativamente con el riesgo para DM2 en la población global, sin embargo, en dichos estudios se incluyó población adulta, por lo que se desconoce el riesgo de este SNP en la población pediátrica a nivel global y menos aún en la población mexicana.<sup>56</sup>

Lara-Riegos y colaboradores en el 2015 realizó un estudio en la población Maya en varios estados de México, evaluando la asociación del SNP rs7903146 del *TCF7L2* con el riesgo de DM2, reportando un OR= 0.922 (IC del 95% de 0.492-1.899). No se identificó la asociación, sin embargo, este riesgo de DM2 fue evaluado bajo un modelo dominante y no fue incluida población pediátrica.<sup>52</sup>

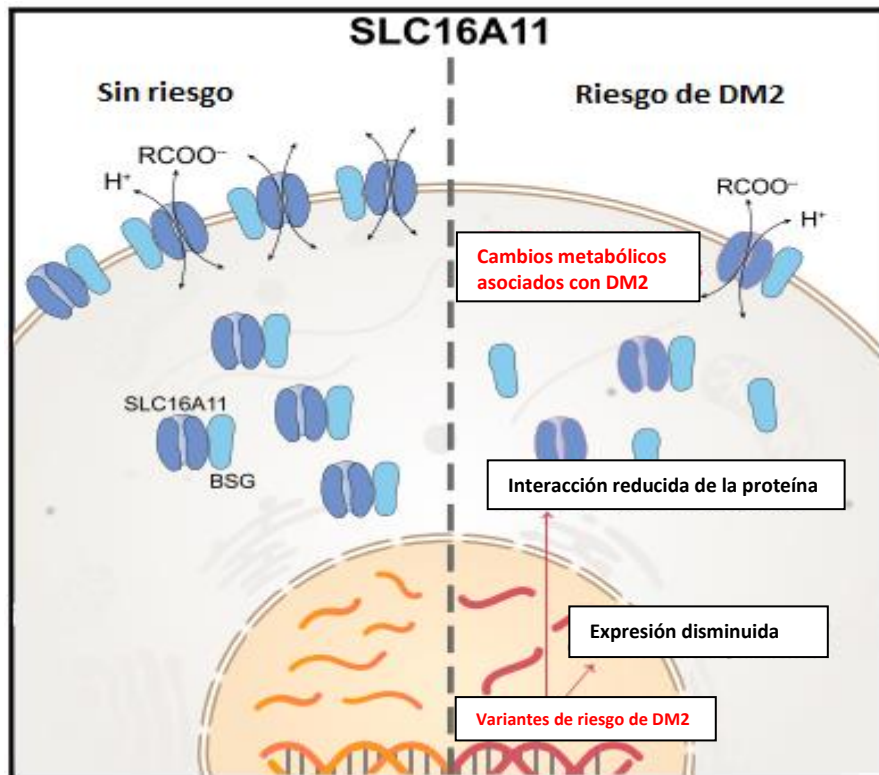
### **Gen *SLC16A11* y DM2**

El gen *SLC16A11* es un gen que pertenece a la familia de los transportadores de ácido monocarboxílico, (MTC), y está localizado en el cromosoma 17q13.1, codifica para una proteína que es el transportador de ácido monocarboxílico tipo 11 (MCT11).<sup>57</sup> Se expresa relativamente en pocos tejidos, los niveles más altos han sido identificados en hígado, tiroides y glándulas salivales.<sup>39,57</sup> El papel del *SLC16A11* en estos tejidos no esta totalmente claro.<sup>39,57</sup>

Rusu y colaboradores trataron de dilucidar las bases funcionales del haplotipo de riesgo de este gen. Ellos describen dos acciones distintas del *SLC16A11*; que pertenece a la categoría I de los transportadores *SLC16* y específicamente algunas variantes (presumiblemente regulatorias sin codificación) en el haplotipo de riesgo de para DM2, puede conducir a una disminución de la expresión génica del *SLC16A11* en el hígado. Las variantes de codificación afectan la interacción del *SLC16A11* con la Basigina (BSG) que es una importante proteína chaperona para la localización plasmática y de membrana de los transportadores, lo que conlleva a niveles reducidos

del transportador a nivel de la superficie celular. Se ha demostrado que la interrupción del *SLC16A11* en los hepatocitos humanos conduce a cambios en el metabolismo de los ácidos grasos con aumento de la concentración de triglicéridos a nivel intracelular y otros efectos similares a los observados en la resistencia a la insulina por lo que se asocia con un aumento de riesgo para DM2.<sup>58</sup>

**Figura 2.** Función de transportador MCT11 (*SLC16A11*) a nivel celular en un individuo sin riesgo y otro con riesgo de DM2



Modificado mercader J. *Frontiers in Public Health* 2017

Este haplotipo tiene una alta frecuencia en la población de origen amerindio (>50%), pero en otras poblaciones es poco frecuente o está ausente. Esta elevada frecuencia podría explicar el incremento del 20% en la prevalencia de DM2 en poblaciones latinoamericanas.<sup>59</sup>

En estudios de asociación de genoma completo, 5 polimorfismos se han asociado con el riesgo de DM2; rs117767867 (G337A), rs13342692 (A380G), rs75418188 (G1018A), rs75493593(C1327A) y el rs13342232 (T561C) en población Nativo-americana con una alta frecuencia (~50%), con una frecuencia intermedia en población asiática (~10%), pero raramente se presenta en población europea o africana, lo que podría explicar en parte la alta prevalencia de DM2 en mexico-americanos.<sup>39</sup>

La iniciativa Carlos Slim en Medicina Genómica para las Américas (SIGMA) y el Consorcio de Diabetes tipo 2 se propuso a caracterizar las bases genéticas de la Diabetes tipo 2 mexicana y otras poblaciones latinoamericanas.<sup>65</sup> Este estudio contempló 3,848 casos de DM2 y 4,366 controles, reportando un OR= 1.29 (IC del 95% 1.20-1.38,  $p= 5.5 \times 10^{-12}$ ). En individuos que tienen el haplotipo de riesgo, desarrollan la DM2 alrededor de 2.1 años antes y con  $-0.9 \text{ kg/m}^2$  del índice de masa corporal comparado con los no portadores. El OR estimado para el haplotipo de riesgo usando los casos jóvenes ( $\leq 45$  años) fue más alto en comparación con los casos de mayor edad (OR=1.48,  $p=,00017$ ).<sup>39,59</sup>

Lara-Riegos en su estudio de susceptibilidad de Diabetes en población Maya, estudio el polimorfismo del gen *SLC16A11/rs13342692*, no encontrando asociación estadísticamente significativa con un OR= 0.732 (IC del 95% de 0.398-1347,  $p= 0.316$ ).<sup>52</sup>

En los rasgos metabólico, buscando la asociación del fenotipo con genotipo en sujetos control, sin DM2 ni obesidad, se reporta que los portadores del genotipo CT/TT del rs13342692 (*SLC16A11*) mostraron niveles más altos de insulina y resistencia a la acción de la misma, medido a través del HOMA-IR comparados con aquellos con genotipo CC ( $p= 0.020$ ).<sup>52</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La DM2 es un problema de salud pública en México que se ha extendido a la población pediátrica. En el desarrollo de la enfermedad interactúan diversos factores genéticos y ambientales, sin tenerse al momento información suficiente de la medida en que participan, para condicionar la enfermedad a edades tempranas.

Existen varios genes candidatos asociados al riesgo de presentar DM2, pero estos no han sido estudiados en la población pediátrica de nuestro país, pudiendo existir una correlación entre el genotipo y el fenotipo más agresivo que esta presentando este grupo etario.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre variantes comunes de los genes *ABCA1*, *TCF7L2* y *SLC16A11* con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes mexicanos?

## **JUSTIFICACIÓN**

El aumento en la prevalencia de la DM2 requiere modelos de predicción diagnóstica y de prevención en etapas más tempranas de la vida, con la finalidad de evitar y/o retrasar la aparición de la enfermedad, acortando el tiempo de exposición y presentación de complicaciones micro y macrovasculares. Por ser la DM2 una enfermedad multifactorial se tiene que incluir en los modelos de predicción a los factores genéticos de riesgo junto con los factores de riesgo ambientales ya identificados.

El no realizar estudios de asociación de polimorfismos de un solo nucleótido de genes relacionados con Diabetes Mellitus tipo 2, deja la incógnita sobre la participación de genes propios de la población mexicana al riesgo de la enfermedad desde etapas más tempranas de la vida.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Evaluar la asociación de las variantes comunes de los genes *ABCA1* (rs9282541), *TCF7L2* (rs7903146 y rs12255372) y *SLC16A11* (rs13342232) con la presencia de DM2 de inicio en la edad pediátrica.

### **Objetivos específicos**

- Comparar la frecuencia alélica y genotípica del rs9282541 del gen *ABCA1*, rs7903146 y rs12255372 del gen *TCF7L2* y rs13342232 del gen *SLC16A11* entre pacientes pediátricos con DM2 y niños y adolescentes sin la enfermedad.
- Describir el perfil metabólico en los pacientes pediátricos con DM2.
- Evaluar la asociación de las variantes comunes con variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa.

## HIPÓTESIS

Con el presente estudio se plantea corroborar las siguientes hipótesis:

El SNP (rs9282541) del gen *ABCA1* se asociará con un riesgo de 3.7 de presentar DM2 en niños y adolescentes.

El SNP rs7903146 y rs12255372 del gen *TCF7L2* se asociará con un riesgo de 1.65 de presentar DM2 en niños y adolescentes.

El SNP rs13342232 del gen *SLC16A11* se asociará con un riesgo de 1.48 de presentar DM2 en niños y adolescentes.

Los SNP's evaluados se podrían asociar con otras variables metabólicas relacionadas en individuos con y sin diabetes.

## MATERIAL Y METODOS.

### Tipo de estudio

Estudio de Casos y Controles

### Población.

Niños y Adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 que asisten a la Clínica de Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los controles se obtuvieron de base poblacional.

### Criterios de inclusión

- **Casos:** pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de DM2 de acuerdo con los criterios de la ADA<sup>1</sup>, (fenotipo clínico y bioquímico, con péptido C al diagnóstico  $\geq 0.45\text{ng/dl}$ ), con edad de 8 a 17 años. Estos pacientes deberán de contar además con el antecedente de origen mestizo en tres generaciones.
- **Control:** Niños y adolescentes sin DM2 (con curva de tolerancia oral a la glucosa  $<200\text{mg/dl}$ ) al momento del estudio, que compartan la edad y sexo del caso índice. Estos niños y adolescentes cuentan además con el antecedente de origen mestizo en tres generaciones.

## **Criterios de no inclusión**

- Mujeres embarazadas.
- Presencia de enfermedades crónicas que puedan modificar las variables de estudio (enfermedades autoinmunes, oncológicas, etc.).
- Sujetos que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes en los que no se obtenga la cantidad adecuada de sangre para realizar los estudios y no sea posible tomar una nueva muestra.

## **Variables de estudio**

Dependiente / resultado: DM2 de inicio en la edad pediátrica.

Variable independiente: SNP (rs9282541) del gen *ABCA1*, (rs7903146 y rs12255372) del gen *TCF7L2*, (rs13342232) del gen *SLC16A11* relacionado con DM2 en la edad pediátrica

## **Definición de las variables.**

### **Diabetes de inicio en la edad pediátrica.**

Definición operacional: Presencia de DM2 de acuerdo a los criterios de ADA, con fenotipo clínico (sobrepeso u obesidad, acantosis nigricans) fenotipo bioquímico (péptido C  $\geq$  0.45ng/dl) <sup>1</sup>.

Tipo de variable: nominal, dicotómica.

### **Polimorfismos del gen *ABCA1*, *TCF7L2* y *SCL16A11***

Definición operacional: Polimorfismos (rs9282541) del gen *ABCA1*, (rs7903146 y rs12255372) del gen *TCF7L2*, (rs13342232) del gen *SLC16A11*, obtenidos mediante sondas Taqman de manera individual.

Escala de Medición. Homocigoto para el ancestro o la variante y heterocigoto.

Tipo de variables: nominal, dicotómica.

### **Edad.**

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la inclusión del estudio.

Escala de Medición: Cuantitativa continua.

## **Sexo.**

Definición operacional: características fenotípicas que clasifican a las personas en hombres y mujeres.

Tipo de variables: nominal, dicotómica.

## **Peso**

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo, determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

## **Talla.**

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo y es la distancia entre el vértice y el plano de sustentación, obtenido mediante un estadiómetro y ajustado al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

## **Índice de masa corporal (IMC)**

Definición operacional: Índice que representa la proporción de grasa corporal, se expresa como el peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado, expresada en metros.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

## **Estado nutricional**

Definición operacional: percentil del índice de masa corporal de acuerdo con las gráficas de CDC para edad y sexo:

-Obesidad: Aumento del IMC mayor o igual al percentil 95th

-Sobrepeso: Aumento del IMC mayor al percentil 85th y menor al percentil 95th

-peso normal: IMC entre el percentil 25-84th.

Escala de medición: ordinal.

## **Sobrepeso.**

Definición operacional: aumento del índice de masa corporal > percentil 85 y < percentil 95 tomando como referencia las tablas de la CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

### **Peso normal.**

Definición operacional: Índice de masa corporal entre el percentil 25 y 75 ajustado para la edad y sexo, tomando en cuenta como referencia las tablas de la CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

### **Circunferencia de cintura**

Definición operacional: Medición con cinta métrica flexible a la mitad de la distancia de la última costilla y la cresta iliaca en espiración, realizada por un solo observador.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

### **Estadio de Tanner**

Definición operacional: escala de valoración clínica de la evolución de los caracteres sexuales secundarios.

Tipo de variable: ordinal.

### **Presión arterial.**

Definición operacional: posterior a 5 minutos de encontrarse el paciente en sedentación con un brazaete que cubra 2/3 de la longitud del brazo y utilizando baumanómetro anerode calibrado, se determinó las cifras de tensión arterial en tres ocasiones, y el promedio fue considerado como la cifra de tensión arterial.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

### **Acantosis nigricans.**

Definición operacional: de acuerdo con la escala de Burke, se determinó por un solo observador.

Definición conceptual: hiperpigmentación y engrosamiento de la piel (a nivel del estrato espinoso de la dermis, que se presenta en pliegues (axilas, ingles, cuello, pliegue cubital) asociada con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Grado 0. Ausente, no detectable a la exploración.

Grado 1. Presente, detectable a la exploración, no visible a simple vista.

Grado 2. Leve, limitada a la base del cráneo, no se extiende a los pliegues laterales del cuello.

Grado 3. Moderado, se extiende a bordes laterales del cuello, posterior al músculo esternocleidomastoideo.

Grado 4. Grave, se extiende a la cara anterior del cuello.



Tipo de variable: Ordinal.

### **Colesterol HDL (c-HDL)**

Definición operacional: cantidad de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad, determinado mediante espectrofotometría con técnica policromática en punto final (452, 540, 700 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Colesterol LDL (c-LDL).**

Definición operacional: Cantidad de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad, calculado mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

### **Triglicéridos.**

Definición operacional: cantidad de grasa formada por una molécula de glicerol y 3 ácidos grasos, determinados mediante espectrofotometría con técnica de cinética bicromática (340,383 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua.

### **Glucosa.**

Definición operacional: cantidad de glucosa circulante en el plasma, determinada mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

### **Insulina**

Definición operacional: concentración sérica de insulina en uU/ml determinada mediante quimioluminiscencia con analizador Inmulite®.

Escala de medición: cuantitativa, continua

### **Péptido C**

Definición operacional: concentración sérica de péptido C en ng/ml determinada mediante quimioluminiscencia con analizador Inmulite.

Escala de medición: cuantitativa, continua

## Hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c).

Definición operacional: Porcentaje de unión de la hemoglobina con moléculas de glucosa a nivel sanguíneo y por la vida de la vida de los eritrocitos (120 días) nos indica el promedio de glucosa en los últimos 3 meses.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

## MUESTRA

### Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el programa Quanto versión 1.2, diseñado para el cálculo del poder o del tamaño de muestra para estudios de asociación de genes, factores ambientales, interacciones gen-ambiente o interacciones gen-gen, considerando de forma individual cada uno de los SNP's incluidos. El programa utiliza un modelo logístico basado en la siguiente fórmula:

$$\text{Pr}(D = 1 | G, E) = \frac{e^{\alpha + \gamma_g G + \gamma_e E + \gamma_{ge} GE}}{1 + e^{\alpha + \gamma_g G + \gamma_e E + \gamma_{ge} GE}}$$

En este modelo logístico se consideró un tipo de herencia multifactorial, una prevalencia de la enfermedad de 14.5%, alfa de 0.05, poder de 0.8 y la frecuencia de la variante génica reportada en el Hapmap. Se identificó además la estimación del riesgo (OR) de cada uno de los polimorfismos reportado en la literatura ya sea para DM2 o para alteraciones metabólicas relacionadas. Para los polimorfismos rs9939609, rs10938397, rs6905288, rs4607517 y rs13342232 se obtuvieron tamaños de muestra menores a 100. De acuerdo a lo anterior y a la factibilidad de alcanzar el tamaño de la muestra se planteó estudiar 99 casos y 83 controles. A pesar de que el número de casos de pacientes con DM2 en la edad pediátrica ha incrementado, no era factible incluir a un número mayor de participantes debido a que la prevalencia de la enfermedad en estas edades continúa siendo baja. Considerado el tamaño de muestra propuesto, se realizó el cálculo del poder utilizando el programa Quanto (v 1.2.4). El poder que tenía nuestra muestra para detectar marcadores en el análisis de casos-contrroles, asumiendo un modelo aditivo y una probabilidad de error tipo 1 de 0.05 considerando un  $OR \geq 1.4$  fue de 19, 29 y 38% para marcadores con 10, 20 y 50% de frecuencia del alelo menor respectivamente; para un  $OR \geq 1.6$ , el poder fue de 34, 51 y 63% para frecuencias de 10, 20 y 50% del alelo menor respectivamente; y para un OR

$\geq 1.9$ , el poder de detección fue de 58, 79 y 87% para marcadores con 10, 20 y 50% de frecuencia del alelo menor respectivamente. El cálculo del poder para variables cuantitativas relacionadas con DM2 (glucosa, insulina basal, insulina de 2 horas, péptido C, HOMA-Ir y HOMA-B) se estimó de 0.10 a 0.80 con un  $\alpha = 0.05$  en participantes sin DM2 y de 0.10 a 0.99 para aquellos participantes con DM2.

### **Procedimientos**

La entrevista, revisión de los pacientes y toma de muestras se realizó en la Clínica de Diabetes del HIMF. Se interrogó a los padres de los participantes y se obtuvo información de ellos y los abuelos (edad, sexo e historia de DM2 y otras enfermedades crónicas). Se les explicaron las características del estudio, objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios. Se solicitó la firma de las cartas de consentimiento informado, asentimiento y autorización para guardar muestras de sangre en un banco de ADN a cada uno de los participantes (Anexos 2, 3 y 4).

Las mediciones antropométricas, pruebas bioquímicas y la genotipificación fueron obtenidas. Los participantes acudieron en dos ocasiones para la realización del estudio. En la primera visita se obtuvieron los antecedentes heredofamiliares y perinatales de los participantes y se realizaron las mediciones de presión arterial y antropometría (Anexos 5 y 6), con un ayuno de 12 horas, se tomó una muestra de glucemia capilar, así como muestras de sangre venosa para la determinación de las pruebas bioquímicas y los estudios genéticos. En una segunda visita programada 1 a 2 semanas después se entregó por escrito un resumen de la valoración de su condición nutricia y de los exámenes de laboratorio. Asimismo, los pacientes recibieron asesoría sobre los estilos de vida para disminuir el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. En los casos en los que se encontraron alteraciones que requerían de atención médica, los pacientes fueron referidos al servicio de endocrinología del hospital infantil de México Federico Gómez para su manejo multidisciplinario.

#### **Antropometría y presión arterial.**

Los participantes fueron medidos sin zapatos y utilizando la menor cantidad de ropa posible. El peso fue determinado en una báscula digital (Seca® 884, Hamburgo, Alemania) con una exactitud de 0.1 kg. La talla fue determinada mediante un estadímetro (Seca® 225, Hamburgo, Alemania) con una exactitud de 0.1 cm. Se calculó el IMC utilizando estas dos mediciones. La circunferencia de cintura (CC) fue medida al final de la espiración con una cinta flexible no elástica con una exactitud de

0.1 cm (Seca® 200, Hamburgo, Alemania) en posición de pie, en el punto medio entre el borde costal inferior y la cresta iliaca. La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro de mercurio en el brazo derecho sostenido a nivel del corazón posterior a un reposo de 5 minutos en sedestación, con un brazalete de tamaño adecuado el paciente. Se realizaron tres mediciones utilizando el primero y quinto ruido de Korotkoff con la lectura más cercana cada 2 mmHg y finalmente se calculó el promedio de las mediciones.

### **Pruebas bioquímicas**

El procesamiento de las pruebas bioquímicas se realizó en el Laboratorio Central del HIMFG. Los participantes acudieron con un ayuno de 12 horas y se obtuvieron muestras de sangre periférica (10 mL en total) para la medición de: glucosa (mg/dL, hexocinasa Dimension RXL.MAX, Siemens®), insulina (mU/mL, quimioluminiscencia IMMULITE 1000, Siemens®, Euro, DPC, Llanberis, Reino Unido), péptido-C (ng/dL, quimioluminiscencia IMMULITE 1000, Siemens®, Euro, DPC, Llanberis, Reino Unido), hemoglobina A1c (HbA1c % y mmol/mol, Dimension RXL.MAX Siemens® inmunoensayo), colesterol total, colesterol HDL (c-HDL) y triglicéridos (Hitachi 902 analyzer®, Hitachi, LTD., Tokio, Japón). En los participantes sin el diagnóstico de diabetes y en quienes la glucemia en ayuno fue < 126mg/dl, se realizó CTOG con 1.75g/kg de peso de glucosa anhidra, máximo 75 g. Se midió glucosa e insulina a las 2 horas posteriores a la administración de la glucosa.

El índice HOMA-IR se calculó a través de la siguiente fórmula ( $[\text{glucosa en ayuno en mg/dl} \times \text{insulina en ayuno } \mu\text{UI/ml}] / 405$ ). La reserva pancreática se evaluó por el índice HOMA- $\beta$  ( $[\text{insulina en ayuno en } \mu\text{UI/ml} \times 20] / [\text{glucosa en ayuno en mmol/L} \times 3.5]$ ). Adicionalmente se determinó la sensibilidad a la insulina por el índice QUICKI ( $1 / [\log \text{ de insulina en ayuno } \mu\text{UI/ml}] + [\log \text{ de glucosa en ayuno en mg/dl}]$ ). La medición del colesterol-LDL fue calculada a través de la fórmula de Friedewald (colesterol total en mg/dl - c-HDL en mg/dl - triglicéridos en mg/dl /5).

### **Estudios genéticos**

El procesamiento de los estudios genéticos se realizó en el Laboratorio de genética del HIMFG. El aislamiento del DNA se hizo de las células mononucleares de sangre periférica por el método basado en la separación en columnas (QIAamp DNA Blood Midi/ Kit, Qiagen, Alemania). La integridad, pureza y concentración se evaluó por espectrofotometría a 260/280 nm (Epoch, Biotek, Winooski, Vermont) y

fraccionamiento electroforético en geles de agarosa al 1.0 % teñidos con bromuro de etilio. Los polimorfismos de una sola base en los alelos del gen *ABCA1*, *TCF7L2* y *SLC16A11*, se detectó a través de los ensayos de genotipificación 5'Taqman (Applied Biosystems, Foster City, California) realizado con un sistema PCR en tiempo real rápido Applied Biosystems 7900HT de acuerdo con las instrucciones del producto. Los datos se analizaron por medio del software del equipo para obtener frecuencia de homocigotos para alelo 1 ó 2 o heterocigotos.

### **Análisis estadístico.**

Se realizó estadística descriptiva (medidas de concentración y dispersión) de las variables demográficas, clínicas y bioquímicas. Las variables con distribución normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov se expresó en medias y desviación estándar y las variables sin distribución normal se expresaron en medias e intervalos intercuantiles. Las frecuencias genotípicas y alélicas fueron determinadas y el equilibrio de Hardy-Weinberg de los 4 polimorfismos fue confirmado en los controles.

En el análisis inferencial se utilizó *t* de Student para variables continuas y  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas, las medianas fueron evaluadas usando la prueba de U de Mann-Whitney.

Se realizó análisis de regresión logística para la asociación entre cada uno de los polimorfismos y la presencia de Diabetes Tipo 2. se utilizó el paquete estadístico STATA v 11.0 y considerando una significancia estadística con un  $p < 0.05$ .

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Dado que se requirió la determinación de muestras de sangre con un máximo de 22 mL, se consideró un estudio con riesgo mínimo de acuerdo con el artículo 17, título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación, por lo que se solicitó cartas de asentimiento y de consentimiento informado (ver anexos).

El riesgo consiste en dolor, equimosis y mareo de los pacientes y en caso de presentarse se dará apoyo al paciente para la recuperación de los síntomas. Dado que se realizó estudios genéticos y se planeó guardar muestras para estudios futuros se solicitó una la firma de autorización para guardar las muestras de sangre en un banco de ADN. Los resultados se analizaron de manera grupal, por lo que no se publicarán

resultados individuales y se mantendrá la confidencialidad. Los participantes tendrán la opción de conocer los resultados de la valoración realizada, se les otorgó por escrito un resumen sobre los aspectos relevantes de la valoración médica y copia de los resultados de exámenes de laboratorio, así mismo, todos los pacientes recibieron orientación en cuanto a la prevención de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, y de requerirlo serán referidos al servicio de salud correspondiente.

Este trabajo forma parte de un proyecto más grande que lleva por título "Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos" y fueron aprobados por el Comité de investigación del hospital Infantil de México Federico Gómez, registro HIM 2011-29, HIM 2013/014, HIM 2014/041.

Conto con Fondos Federales para su realización.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

Dado que el estudio involucra la toma de muestras sanguíneas, se realizó el manejo de las mismas de acuerdo a las normas para el tratamiento de residuos biológico-infecciosos.

## **RESULTADOS**

Un total 99 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y 83 sujetos del grupo control fueron incluidos en el estudio. La media de edad del grupo con DM2 fue de  $12.9 \pm 2.6$  años, siendo el grupo control con una media de edad similar de  $12.5 \pm 2.9$  años. El sexo femenino predomina en 54.6% del grupo índice vs 47% del grupo control. Los datos demográficos, clínicos y bioquímicos se muestran en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas.**

<b>Variable</b>	<b>Pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 n= 99</b>	<b>Sujetos no diabéticos n= 83</b>	<b>P</b>
Sexo (H [%])	45(45.4)	44(53.0)	
Edad (años) <sup>a</sup>	$12.9 \pm 2.6$	$12.5 \pm 2.9$	0.20
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	$25.3 \pm 5.3$	$24.4 \pm 6.7$	0.17
Z score IMC <sup>a</sup>	$1.44 \pm 0.78$	$1.03 \pm 1.15$	<b>0.002</b>
Cintura (cm) <sup>a</sup>	$86.2 \pm 15.0$	$83.0 \pm 19.4$	0.20
C-HDL (mg/dl) <sup>a</sup>	$36.19 \pm 5.5$	$41.85 \pm 5.8$	<b>0.049</b>
C-LDL (mg/dl) <sup>a</sup>	$128.14 \pm 35.5$	$89.71 \pm 9.9$	<b>0.043</b>
Triglicéridos (mg/dl) <sup>a</sup>	$248.50 \pm 105.2$	$114.85 \pm 23.7$	<b>0.020</b>
TGO (U/L) <sup>a</sup>	$40.40 \pm 1.2$	$26.42 \pm 7.5$	<b>0.041</b>
TGP (U/L) <sup>a</sup>	$59.0 \pm 2.6$	$27.85 \pm 8.9$	<b>0.015</b>
Glucosa ayuno (mg/dl) <sup>b</sup>	119.0 (93-192)	88.0 (84-95)	<b>0.031</b>
Glucosa 2 horas (mg/dl) <sup>b</sup>		97.0 (81-110)	
HbA1c (%) <sup>b</sup>	9.4 (6.4-12.1)	5.6 (5.4-5.7)	<b>0.001</b>
Insulina ayuno (mUI/ml) <sup>b</sup>	19.4 (9-38)	9.3 (3.62-15.6)	<b>0.001</b>
Insulina 2 hrs (mUI/ml) <sup>b</sup>		45.2 (23.9-80.3)	
Péptido-C (ng/dl) <sup>b</sup>	2.1 (1.0-3.4)	2.3 (1.6-3.9)	0.45
TAS (mmHg) <sup>b</sup>	110.0 (90-120)	100.0 (95-115)	0.74
TAS (mmHg) <sup>b</sup>	70.0 (60-90)	60.0 (60-75)	0.69
HOMA-IR <sup>b</sup>	3.2 (1.5-5.2)	1.6 (0.8-3.8)	<b>0.04</b>
HOMA-β <sup>b</sup>	69.4 (27.2-138.4)	103.0 (62.1-187.9)	<b>0.001</b>
QUICKI <sup>b</sup>	0.3 (0.3-0.4)	0.4 (0.3-0.4)	0.61

*a. Medias ± DE.*

*b. Mediana (rangos intercuartiles)*

IMC: Índice de masa corporal, HbA1c: Hemoglobina glucosilada, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-β: Homeostatic Model Assessment of beta-cell function

El tratamiento en el grupo de pacientes diabéticos fue distinto. El 29% de los pacientes solo se trataba con dieta y ejercicio, mientras que el 70% restante se encontraba además con tratamiento farmacológico como es metformina sola en un 20.2%, insulina

en 30.3% y combinado en el 20.2% de los casos.

En el cuadro 2 se presentan las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNP's estudiados. El alelo G del gen *SLC16A11* /rs13342232 fue asociado con la presencia de DM2 con un OR: 1.94 ajustado para la edad, sexo, e índice de masa corporal con una  $p=0.003$ .

**Cuadro 2.** Frecuencias genotípicas y alélicas.

<b>Genotipos/ Alelos</b>	<b>Pacientes con DM n= 99</b>	<b>Sujetos sin DM2 n= 83</b>
<b>rs7903146</b>		
CC	72.7	75.7
CT	25.0	20.3
TT	2.3	4.1
T	14.8	14.2
<b>rs12255372</b>		
GG	80.2	72.4
GT	18.7	23.7
TT	1.1	4.0
T	10.4	15.7
<b>rs13342232</b>		
AA	31.9	41.3
AG	38.5	49.3
GG	29.7	9.3
G	48.9	34.0
<b>rs9282541</b>		
CC	75.8	77.3
CT	23.1	22.7
TT	1.1	0
T	12.6	11.3

Se observa un gran efecto en el alelo G del gen *SLC16A11* /rs13342232 en el modelo recesivo con OR adj 5.53 con una  $p=3.6e-04$ . Los otros polimorfismos analizados no estuvieron asociados a la enfermedad como podemos ver en el cuadro 3.



**Cuadro 3.** Asociación del rs13342232, rs7903146, rs12255372 y rs9282541 con DM2

Gen rs	RA /OA	Modelo	Niños / Adolescentes		
			n= 182		
			OR adj	(IC del 95%)	p
<b>TCF7L2</b>					
rs7903146	C / T	Add	0.92	(0.49-1.74)	0.650
<b>TCF7L2</b>					
rs12255372	G / T	Add	0.74	(0.39-1.43)	0.377
<b>SLC16A11</b>	G / A	Add	<b>1.94</b>	<b>(1.25-3.0)</b>	<b>0.003</b>
rs13342232		Rec	<b>5.53</b>	<b>(2.16-14.16)</b>	<b>3.60E-04</b>
<b>ABCA1</b>					
rs9282541	C / T	Add	1.05	(0.52-2.14)	0.887

Add: Aditivo, Rec: Recesivo, RA: Alelo de riesgo, OA: Otro alelo, OR adj: OR ajustado por edad, sexo y z score del IMC.

En el análisis de regresión lineal mostró en los pacientes con DM tipo 2; que el *SCLA16A11*/rs13342232 fue asociado con los niveles insulina y HOMA- $\beta$ , después de ajustar por edad, sexo, y z score del índice de masa corporal con un  $\beta=-6.01$ ,  $p=.033$  y  $\beta=-64.6$ ,  $p=.043$  respectivamente. Cuadro 4.

**Cuadro 4.** Asociación del rs13342232, rs 7903146, rs12255372 y rs9282541 con los rasgos glucémicos en niños y adolescentes con y sin DM2.

Rasgo	rs7903146		rs12255372		rs13342232		rs9282541	
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
Pacientes con Diabetes n=99								
Glucosa	0.94	.952	-5.20	.776	5.41	.595	7.92	.640
HbA1c	0.18	.782	0.21	.809	-0.21	.661	0.11	.891
Insulina	-1.34	.763	-4.48	.355	<b>-6.01</b>	<b>.033</b>	0.20	.968
Péptido-C	0.19	.687	-0.93	.086	-0.53	.093	-0.40	.477
HOMA-IR	0.09	.944	-1.33	.353	-1.47	.079	-0.36	.806
HOMA- $\beta$	-54.1	.282	-47.1	.397	<b>-64.6</b>	<b>.043</b>	16.60	.768
QUICKI	0.02	.750	0.04	.661	0.02	.642	-0.012	.230
Sujetos sin DM2 n=83								
Glucosa Ayuno	0.16	.923	<b>4.01</b>	<b>.013</b>	2.61	.066	-0.68	.746
Glucosa 2hrs	-0.37	.923	-2.93	.437	2.21	.491	-6.85	.147
HbA1c	-0.101	.169	-0.04	.557	0.04	.498	0.02	.981
Insulina ayuno	3.341	.127	2.56	.223	-0.42	.817	1.56	.521
Insulina 2hrs	6.867	.678	13.94	.380	13.2	.326	5.12	.779
Péptido-C	0.177	.796	0.845	.193	0.06	.915	-0.46	.538
HOMA-IR	0.892	.100	0.796	.126	-0.07	.875	0.44	.465
HOMA- $\beta$	21.42	.397	-8.00	.743	-14.1	.494	8.16	.769
QUICKI	0.002	.844	0.004	.644	-0.03	.944	0.07	.545

Los datos son expresados como coeficientes  $\beta$  bajo un modelo aditivo ajustados por edad, sexo y z score del IMC.

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of insulin resistance, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of beta-cell function. QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

## DISCUSION.

Nuestro estudio revela la existencia de asociación entre rs13342232 del gen *SLC16A11* con la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2; sin embargo, la comparación de estos resultados con estudios previos en población adulta revela el papel de esta variante afectando el riesgo, cuando la enfermedad se presenta en edades "ultra tempranas" (<19 años). Hasta donde sabemos, no hay reportes anteriores publicados de la asociación de este gen con la DM2 en la edad pediátrica.

La mayoría de los estudios que involucran la susceptibilidad genética con la DM2 incluyeron individuos con edad promedio de 50 años. Y aunque la incidencia de esta enfermedad está aumentando en grupos de menor edad, la prevalencia de DM2 sigue siendo baja. Por lo tanto, los datos de este grupo de 99 pacientes con DM2 son de particular interés.

Analizamos 4 polimorfismos que han sido asociados con DM2 en estudios anteriores: 2 SNP's del gen *TCF7L2*, que han mostrado la mayor consistencia en diferentes poblaciones<sup>60,61</sup> y 2 variantes (*SCL16A11/rs13342232* y *ABCA1/rs9282541*) que han sido descritas específicamente en la población mexicana, aunque las edades de esos pacientes fueron mayores comparadas con los participantes de nuestro estudio.<sup>39,40</sup>

En nuestro estudio identificamos la asociación que existe entre el polimorfismo del gen *SCL16A11/rs13342232* con la DM2 en población pediátrica a través de un modelo aditivo. Este modelo supone que el riesgo de enfermedad en individuos heterocigotos es exactamente la mitad del individuo homocigoto. Sin embargo, el 18% de los participantes portaban 2 copias del alelo de alto riesgo, y en este grupo de niños y adolescentes portadores homocigotos tenían más del doble de probabilidades esperadas para DM2 de lo que se habría esperado bajo un modelo puramente aditivo. Hasta el momento ningún estudio previo ha mostrado la asociación de este polimorfismo bajo un modelo recesivo.

La frecuencia global del alelo G en el proyecto de los 1000 genomas se reportó igual a 0.16,<sup>63</sup> sin embargo, las frecuencias más altas han sido reportadas en personas de ascendencia mexicana (0.28)<sup>63</sup>, y una frecuencia similar a lo observado en nuestro estudio (0.43) fue encontrada en la población mestizo-mexicana (~0.48)<sup>39</sup>. La alta frecuencia del alelo G apoya el papel de este SNP como un importante marcador de riesgo en nuestra población independientemente de las covariables de edad, sexo y

presencia de sobrepeso u obesidad. Otros investigadores han descrito que los haplotipos con esta variante confieren un riesgo más temprano de 2 años aproximadamente para DM2 ( $p=3.1 \times E-4$ ) y un IMC más bajo de  $0.9 \text{ kg/m}^2$  ( $p=5.2 \times E-4$ ) comparado con los no portadores.<sup>39</sup> La hipótesis biológica de para esta asociación podría ser el hecho de que la expresión del gen *SLC16A11* resulta en un aumento de triglicéridos a nivel intracelular, que podrían participar en el metabolismo de los lípidos a nivel hepático.<sup>39</sup> Esta acumulación intracelular de lípidos ha estado involucrado en el proceso de resistencia a la insulina, que a su vez es el prelude para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2.<sup>62</sup>

El *SCL16A11/rs13342232* en pacientes con DM2 se asoció con niveles de insulina y HOMA- $\beta$ , con un ( $\beta = -6.01$ ,  $p = .033$ ) y ( $\beta = -64.6$ ,  $p = .043$ ) respectivamente.

Los polimorfismos de *ABCA1* se han asociado con una disminución de los niveles séricos de c-HDL. Se considera que esta afección esta involucrada en la en la resistencia a la insulina y en el colesterol de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que podría contribuir a su disfunción celular.<sup>64,65</sup> Villarreal-Molina y cols, que analizaron individuos mexicanos de 20 a 69 años, identificaron una asociación entre el polimorfismo rs9282541 del gen *ABCA1* y el riesgo de DM2 de inicio temprano en un modelo dominante (OR:2.75;  $p=9.4 \times E-8$ ), siendo esta asociación algo menor en la DM2 de inicio tardío (OR: 1.82;  $p= 0.010$ ).<sup>40</sup> Hallazgos similares fueron reportados por Lara-Riegos en Mayas con un OR: 2.29 (IC del 95%: 1.33-3.92,  $p= 0.003$ ); sin embargo este estudio no considero la edad de presentación en el análisis.<sup>59</sup> A diferencia de estos resultados, Campbell y colaboradores no identificaron una asociación para esta variante en adultos con una ascendencia nativa americanas de Colombia.<sup>66,70</sup> La frecuencia de esta variante en nuestro estudio es mucho mayor a la obtenida en el proyecto de los 1000 Genomas (0.12 vs  $<0.01$ ).<sup>63</sup> Sin embargo, no identificamos una asociación con este polimorfismo, pero no podemos concluir una falta de asociación por el bajo poder estadístico de nuestro estudio.

Observamos frecuencias más bajas en las variantes del gen *TCF7L2* en comparación con el proyecto de los 1000 Genomas (0.13 vs 0.28 para el rs7903146 y 0.13 vs 0.21 para el rs12255372).<sup>63</sup> Los SNP's del *TCF7L2* se asociaron de manera consistente con la DM2 (rs7903146 con un OR: 1.38 (IC del 95% 1.34-1.42) en diferentes poblaciones.<sup>56,60</sup> Otros estudios ya han reportado esta asociación en población

mexicana<sup>67,68</sup>, sin embargo, algunos otros estudios realizados en poblaciones diferentes a la mexicana no se identificó esta asociación.<sup>52,68</sup> Con respecto a la edad de presentación de la DM2, esta asociación se ha reportado en las poblaciones caucásicas, mexicanas y mexico-americanas de EE. UU a una edad más temprana.<sup>69-</sup>  
<sup>71</sup> En población pediátrica, Dabalea y colaboradores identificaron la asociación del rs7903146 con el riesgo de DM2 en población afroamericana con un OR =1.97 (IC del 95% 1.37-2.82, p= 0.0002), pero esta asociación no se observó en blancos no hispanos, y no se encontró una asociación con el rs12255372<sup>55</sup>. Esta falta de asociación podría explicarse por el tamaño pequeño de la muestra, similar al de este estudio, que revelo una potencia inferior al 60% para los SNP's del *TCF7L2*. Sin embargo, en pacientes diabéticos, observamos que el *TCF7L2*/rs12255372 muestra una tendencia a niveles más bajos de péptido C, independientemente de la edad, sexo y z score del IMC, pero no es estadísticamente significativo. La DM2 es una enfermedad progresiva caracterizada por una pérdida continua de la función de las células  $\beta$ . Estas células sintetizaron la prohormona pro-insulina, que es procesada por las proteasas para formar insulina madura tras la remoción del péptido C. este péptido se secreta en una proporción equimolar a la insulina y refleja la secreción endógena de insulina.<sup>72</sup> En este sentido, los SNP'S del gen *TCF7L2* pueden modificar el procesamiento de la proinsulina en la célula beta<sup>75</sup>, y se han asociado a una función perjudicial en la célula beta en casos de DM2 recién diagnosticados.<sup>73</sup>

En individuos sin diabetes encontramos que el rs12255372 en el gen *TCF7L2* se asoció con niveles más altos de glucosa en ayuno ( $\beta$ = 4.01, p= .013), independientemente de la edad, el sexo y la presencia de sobrepeso u obesidad. Otros investigadores han observados resultados similares para estos y otros rasgos de glucosa e insulina,<sup>74,76</sup> y también los han observado en niños.<sup>77</sup> Los hallazgos con respecto a la función de las células  $\beta$  en los individuos sin DM2 podrían explicarse por la participación del gen *TCF7L2* en el eje Entero-insular, en la expresión del gen en los islote y secreción de insulina,<sup>78</sup> y aunque este gen no aumenta el riesgo de obesidad, el IMC puede modular su efecto en la DM2.<sup>80</sup> Otros estudios también han identificado la asociación de estos SNP's con variables cuantitativas relacionadas con la glucosa e insulina en individuos sin diabetes,<sup>74,79</sup> sin embargo, se necesitan estudios prospectivos para corroborar su asociación con la DM2.

Aunque el número de casos de DM2 de inicio temprano está aumentando, la baja prevalencia de DM2 en pacientes pediátricos ha dificultado el reclutamiento de pacientes; por lo tanto, el tamaño pequeño de la muestra es la principal limitación de este estudio. Además, el papel de las variantes en la fisiopatología de la enfermedad necesita ser confirmado por estudios prospectivos. Además, los métodos utilizados para medir la resistencia, la secreción y la sensibilidad a la insulina, se evaluaron a través de variables sustitutivas, por lo que tiene una interpretación limitada.

## **CONCLUSION**

El SNP rs13342232 del gen *SCL16A11* se asoció con el riesgo de DM2 de inicio temprano en la edad pediátrica en población mexicana. Además, se encontró que el SNP rs12255371 del gen *TCF7L2* está asociado con reserva pancreática en pacientes con DM2 y con el metabolismo de la glucosa y función de las células beta en ayunas en individuos sin diabetes.

Se requiere realizar estudios de seguimiento, con la finalidad de tener una visión más clara de la participación de estos genes en los desenlaces metabólicos de las personas portadoras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am* 2015; 99:1-16.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(suppl 1): S3-S3.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis: Standars of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42 (suppl 1): S13-S28.
4. Mayer DE, Kahkoska A, Jefferies C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2018;19 (suppl 27):7-19.
5. World Health Organisation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland; 2006.
6. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* 2014;14(8):508.
7. Song SH, Hardisty CA. Early onset Type 2 diabetes mellitus: an increasing phenomenon of elevated cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6:315-322.
8. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2014;5(suppl 20):26-46.
9. Mayer-EJ, Lawrence JM, Dabelea, et al. Incidence trends of type 1 diabetes and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017;376(15):1419-1429.
10. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133(4):1258-1266.
11. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes Care* 2016;39(9):1635-1642.
12. DeFronzo RA, Eldar R, Muhammad AG. Pathophysiology Approach to Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(suppl2): s127-s138.
13. Schwartz S, Epstein S, Corkey B, et al. The Time Is Right for a New Clasification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 2016;39:179-186.
14. Fu JF, Liang L, Gong CX, et al. Status and trends of diabetes in Chinese children; analysis of data from 14 medical centers. *World J Pediatr* 2013;9(2):127-134.

15. Zeitler P, Arskanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatric Diabetes* 2018;19(suppl27):28-46
16. Gungor N, Bacha F, Saad R, et al. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes care* 2005;28(3):638-644.
17. Druet C, Tubiana RN, Chevenne D, et al. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):401-404.
18. Dabela D, Stafford M, Dayer-Davis EJ, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA* 2017;317(8):825-835.
19. Copeland KC, Zeitler P, Gefner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type2 diabetes. The TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):159-167.
20. TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and beta-cell function in TODAY. *Diabetes Care* 2013;14(2):106-111.
21. Sabauste A, Giani R, Chang AM, et al. Islet Autoimmunity Identifies a Unique Pattern of Impaired Pancreatic Beta-cell Function, Markedly Reduce Pancreatic Beta-cell Mass and Insulin resistance in Clinically Diagnosed Type 2 Diabetes. *Plos One* 2014; 9(9):1-10.
22. Badaru A, Pihoker C. Type 2 Diabetes in Childhood: Clinical Characteristics and Role of  $\beta$ -Cell Autoimmunity. *Curr Diab Rep* 2012; 12:75-81.
23. Cruz M, Torres M, Aguilar-Herrera B, et al. Type 2 Diabetes Mellitus in Children-An Increasing Health Problem in Mexico. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:183-190.
24. McCarthy M, Zeggini E. Genetics of Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2006;6:147–154.
25. Pratley RE. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc* 1998; 57:175-181.
26. Hara K, Shojima N, Hosoe J, et al. Genetic architecture of type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2014;452:213-220.
27. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich T, The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016;536 (7614):41-47.
28. Sun X, Yu W, Hu C, Genetics of type 2 Diabetes: Insights into the Pathogenesis and Its Clinical Application. *BioMed Res Inter* 2014;926713;1-15
29. International HapMap Consortium: The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426:789-796.



30. International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437:1299-1320.
31. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signal in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007;316:1336-1341.
32. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331-1336.
33. Scott L, Mohlke KL, Bonnycastle L, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316:1341-1345.
34. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445:881-885.
35. Zeggini E, Scott L, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40:638-645.
36. Morris A, Voight BF, Teslovich RM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012; 44:981-990,
37. Stancakova A, Laakso M. Genetic of Type 2 Diabetes. *Endocr Dev* 2016; 31:203-220.
38. Hara K, Fujita H, Johnson T, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2014; 23:239-246.
39. Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macias H, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 2014; 506:97-101.
40. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, et al. Association of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant With Early-Onset Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Diabetes* 2008; 57:509–513.
41. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42:105-116.
42. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet* 2010; 42:142-148.
43. Sánchez-Pozos K, Menjivar M. Genetic Component of type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Arch Med Res* 2016;47(7):496-505.

44. Todd J, Srinivasan S, Pollin T. Advances in the Genetic of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2018;18:57.
45. Oram J, Heinecke J. ATP-Binding Cassette Transporter A1: A Cell Cholesterol Exporter That Protects Against Cardiovascular Disease. *Physiol Rev* 2005; 85:1343-1372.
46. Saleheen D. ABCA1, ApoA-I and type II DM. *Bioch Biophys Res Comm* 2005;334:971–972.
47. Oram J, Vaughan A. ATP-Binding Cassette Cholesterol Transporters and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2006; 99:1031-1043.
48. Mauldin J, Nagelin M, Wojcik A, et al. Reduced Expression of ATP-Binding Cassette Transporter G1 Increases Cholesterol Accumulation in Macrophages of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2008; 117:2785-2792.
49. Daimona M, Kidob T, Babab M, et al. Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Bioch Biophys Res Comm* 2005; 329:205–210.
50. Porchay-Baldérellia I, Péana F, Emerya N, et al. Relationships between common polymorphisms of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 and high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in a population with type 2 diabetes mellitus, the DIABHYCAR Study Group. *Metab Clin Exp* 2009; 58:74–79.
51. John F, Herinecke W. ATP-Bindig Cassette Transporter A1: A Cell Cholesterol Exportes That Protects Against Cardiovascular Disease. *Physiol Rev* 2005; 85:1343-72.
52. 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; 565:68-75.
53. Adams JD, Vella A. What Can Diabetes-Associated Genetic Variation in TCF7L2 Teach Us About the Pathogenesis of Type 2 Diabetes? *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16(8):383-389.
54. Giannini C, Dalla Man C, Groop L, et al. Co-occurrence of risk alleles in or near genes modulating insulin secretion predisposes obese youth to prediabetes. *Diabetes Care* 2014;37(2):475-482.
55. Dabelea D, Dolan LM, D'Agostino R Jr, et al. Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth. *Diabetologia* 2011.;54:535-539.

56. Wang J, Zhang J, Li L, et al. Association of rs12255372 in TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46:382-393.
57. Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MTCs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Eur J Physiol* 2004; 447:619-628.
58. Rusu V, Hoch E, Mercader JM, et al. Type 2 Diabetes Variants Disrupt Function of SLC16A11 through Two Distinct Mechanism. *Cell* 2017; 170:199-212.
59. Mercader J, Florez J. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes in Hispanics and Latin Americans: Challenges and Opportunities. *Front Public Health* 2017; 11:327-334.
60. Peng S, Zhu Y, Lu B, et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and update meta-analysis involving 121,174 subjects. *Mutagenesis* 2013; 28:25-37.
61. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies Loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331-1336.
62. Savage DB, Semple RK. Recent insights into fatty liver, metabolic dyslipidaemia and their links to insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:329-336.
63. Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012; 491:56-65.
64. Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, et al. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2008; 118:403-408.
65. Sturek JM, Castle JD, Trace AP, et al. An intracellular role for ABCG1-mediated cholesterol transport in the regulated secretory pathway of mouse pancreatic B cells. *J Clin Invest* 2010;120:2575-2589.
66. Campbell DD, Parra MV, Duque C, et al. Amerind ancestry, socioeconomic status and the genetics of type 2 diabetes in a Colombian population. *Plos One* 2012;7: e33570.
67. Cruz M, Valladares-Salgado A, Garcia-Mena J, et al. 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.
68. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 2007; 71:359-366.
69. Silbernagel G, Renner W, Grammer TB, et al. Association of TCF7L2 SNPs with age at onset of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio but not with glucagon-like peptide 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:499-505.

70. Lehman DM, Hunt KJ, Leach RJ, et al. Haplotypes of transcription factor 7-like (TCF7L2) gene and its upstream region are associated with type 2 diabetes and age of onset in Mexican Americans. *Diabetes* 2007;56:389-393.
71. Gamboa-Melendez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macias H, et al. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes* 2012;61:3314-3321.
72. Saisho Y. Postprandial C-peptide to glucose ratio as a marker of B cell function: implication for the management of type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2016; 17:744.
73. Bonetti S, Trombetta M, Malerba G, et al. Variants and haplotypes of TCF7L2 are associated with beta-cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: E389-E393.
74. Dimas AS, Lagou V, Barker A, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes* 2014; 63:2158-2171.
75. Loos RJ, Franks PW, Francis RW, et al. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and beta-cell function in a British European population. *Diabetes* 2007; 56:1943-1947.
76. Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. Common variants in TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia* 2007; 50:63-67.
77. Roth CL, Hinney A, Reinehr T, et al. TCF7L2 polymorphism rs 7903146 and predisposition for type 2 diabetes mellitus in obese children. *Horm Metab Res* 2008;40:713-717.
78. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117:2155-2163.
79. Kovac J, Sutus Temovski T, Rozmaric T, et al. DEPTOR promoter genetic variants and insulin resistance in obese children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2017;18(2):152-158.
80. Cauchi S, Choquet H, Gutierrez-Aguilar R, et al. Effects of TCF7L2 polymorphism on obesity in European populations. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:476-482.

## ANEXOS



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio: Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos.**

Su hijo(a), ha sido considerado (a) para realizar un estudio de investigación en el que se busca la presencia de factores que predisponen al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en niños.

Se sabe que existen factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y tanto usted como su familia cuentan con uno o más de éstos como son: ser mexicanos, familiares de primer o segundo grado con la enfermedad, tener sobrepeso u obesidad, datos de resistencia a la insulina, inactividad física, diabetes durante el embarazo, hijos con peso mayor a 4kg al nacimiento, presión arterial alta y dislipidemia (alteraciones en las grasas de la sangre), entre otros.

En el estudio requerimos que su hijo(a) acudan en dos ocasiones al Hospital Infantil de México Federico Gómez, para llevar a cabo una serie de estudios, que a continuación le explicamos:

#### **Visita 1**

- a. Usted y su hijo(a) deberán acudir el día de la cita a la Clínica de Atención al Niño Diabético del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con un ayuno como mínimo de 12 horas (deberá cenar el día anterior a las 19:00 horas, posteriormente sólo podrá ingerir agua simple).

- b. El día de la cita, se tomará una muestra de glucemia capilar que consiste en dar un piquete en una de las yemas de los dedos y colocarla en un aparato que mide la cantidad de glucosa (azúcar) en la sangre. Posteriormente se obtendrá una muestra de sangre de su antebrazo con un volumen total de 22 mL para la determinación de exámenes de laboratorio.
- c. En caso de que su hijo(a) no sea diabético y haya tenido un nivel de glucosa <126 mg/dL en la muestra de sangre de la yema de su dedo, se procederá a realizar la prueba de tolerancia a la glucosa, la cual consiste en que usted beba un agua dulce y dos horas después se tome una segunda muestra de sangre de 2mL.
- d. Durante el tiempo de espera entre la toma de las muestras, será valorado por un endocrinólogo pediatra quien realizará una historia clínica que consiste en un interrogatorio sobre sus antecedentes médicos y una exploración física completa.
- e. Se le aplicará una prueba para medir su condición física la cual consiste en que suba y baje un escalón de 30.5 cm de altura a una velocidad de 30 veces por minuto durante 5 minutos. Antes y durante tres minutos posteriores a la prueba se medirá su frecuencia cardíaca.
- f. Se le solicitará que conteste unos cuestionarios sobre hábitos de alimentación y actividad física.

## *Visita 2*

- a. En esta cita se le entregará por escrito un resumen de la valoración realizada, así como de los resultados de laboratorio (glucosa, perfil de lípidos, ácido úrico, insulina, péptido C, transaminasas). Así mismo recibirá las recomendaciones para disminuir el riesgo de

desarrollar diabetes y en caso de requerirlo serán referidos al servicio de salud correspondiente.

Los riesgos de este estudio surgen de la necesidad de obtener muestras de sangre. Las punciones venosas pueden causar dolor y posiblemente moretones. La extracción de muestras de sangre puede causar ligero mareo que puede remediarse con bajar la cabeza y alzar las piernas.

Puede haber varios beneficios para usted y su familia por su participación con este estudio. La identificación de alguna alteración en la glucosa, grasas de la sangre y presión arterial entre otras, nos permitirá valorar el inicio de tratamiento para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones. Por participar en este estudio usted y su familia no recibirán ninguna compensación monetaria.

Durante el estudio, el médico responsable del mismo responderá a cualquier duda que usted o su hijo tengan acerca del procedimiento, los riesgos y beneficios, así como los resultados del estudio. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y una vez aceptada su participación, ésta se puede cancelar en cualquier momento sin que por ello se afecte la atención de usted o su familia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Por medio de la presente, aceptamos en forma voluntaria que nuestro hijo (a) participe en el estudio de investigación. Hemos leído de forma cuidadosa este documento y entendemos todo lo que implica, además se nos ha asegurado que las muestras de sangre que se tomen serán utilizadas únicamente con los fines propuestos en esta investigación y que los resultados nos serán notificados y serán totalmente confidenciales. En caso de que el paciente y/o el tutor no sepan escribir se colocará la huella digital.

ACEPTAMOS: \_\_\_\_\_ SÍ \_\_\_\_\_ NO

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del padre*

\_\_\_\_\_  
*Nombre firma de la madre*

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del testigo 1*

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma de testigo 2*

*Dirección* \_\_\_\_\_

*Dirección* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del investigador*

Fecha: \_\_\_\_\_

***Responsable***

*Dr. Mario Molina Díaz*

*Hospital Infantil de México Federico Gómez*

*Dr. Márquez # 162. Col. Doctores. CP 06720. México DF.*

*Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2167*





## **CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**Estudio: Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos.**

Estamos realizando un estudio de investigación en familias mexicanas para evaluar el riesgo de tener diabetes mellitus tipo 2. El realizar estudios de investigación es una forma de aprender más sobre las enfermedades. Te estamos invitando a participar en este proyecto para evaluar la condición actual de tu enfermedad en caso de que ya tengas diabetes y en caso de que no seas diabético, se valorará el riesgo que tienes de presentar la enfermedad.

Si decides participar en el estudio, deberás asistir para que se te tomen muestras de sangre en ayuno en la primera cita. Se te picará la yema de tu dedo con una aguja pequeña y se pondrá una gota de tu sangre en un aparato que mide la glucosa (azúcar). Posteriormente se tomará una muestra de sangre de tu brazo. En caso de que no seas diabético, se te dará a beber una bebida azucarada y se te tomará otra muestra de sangre a los 120 min. Además serás valorado por un médico para que contestes algunas preguntas acerca de tus antecedentes de salud. El médico te realizará un examen físico y medirá tu peso, estatura, presión arterial y cintura.

Se te citará nuevamente en otro día en donde contestarás unos cuestionarios sobre tu alimentación y tus actividades. Además se te aplicará una prueba para medir tu condición física que consiste en que subas y bajes un escalón durante 5 minutos mientras nosotros medimos los latidos de tu corazón. Al final de esta visita tus papás y tú recibirán los resultados de las pruebas que se te realizaron.

Los riesgos de este estudio están dados porque se necesita tomar muestras de sangre, lo cual puede ser doloroso o causarte moretones. Este estudio nos proporcionará más conocimientos acerca de la diabetes mellitus en niños, los cuales podemos utilizar para transmitirlos a otros médicos y ayudar a otros niños para prevenir que padezcan esta

enfermedad. Además, si encontramos alguna alteración en el azúcar o en las grasas de tu sangre, recibirás el tratamiento adecuado para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados y lo que hemos aprendido. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo. Nosotros seguiremos dándote la atención. Si decides participar en el estudio escribe tu nombre y firma.

**Estoy de acuerdo en participar:**    **Sí** \_\_\_\_\_    **No** \_\_\_\_\_

Nombre con letra de molde \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del testigo 1*

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma de testigo 2*

*Dirección* \_\_\_\_\_

*Dirección* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del investigador responsable*

Fecha: \_\_\_\_\_

*Dr. Mario Molina Díaz.*

*Hospital Infantil de México Federico Gómez*

*Dr. Márquez # 162. Col. Doctores. CP 06720. México DF.*



## **CARTA AUTORIZACIÓN PARA CONSERVAR MUESTRAS DE SANGRE EN UN BANCO DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN GENÉTICA**

**Título del estudio: Polimorfismos de un solo nucleótido asociados con diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos.**

La Diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que afecta cada vez más a nuestra población. Los familiares de pacientes que ya presentan la enfermedad tienen mayor riesgo de desarrollarla, por lo que se ha sugerido que factores que tienen que ver con la herencia puedan estar involucrados. Se han realizado múltiples estudios en diversas partes del mundo con el fin de investigar causas genéticas de la enfermedad, es decir, la información hereditaria que los padres transmiten a sus hijos y que los pueden predisponer o proteger de presentar diabetes. Sin embargo, estos mecanismos no están del todo identificados y resulta difícil indagar todos ellos en un mismo tiempo. Conforme avanza el conocimiento científico, se van descubriendo nuevas alteraciones que pueden afectar a nuestra población y quizá en un futuro logremos conocer cuáles son exactamente los mecanismos hereditarios que intervienen en el desarrollo de la enfermedad.

Los estamos invitando a participar en este estudio, en donde se realizarán pruebas para detectar si tienen en su herencia riesgo para desarrollar diabetes y solicitamos su autorización para guardar una muestra de sangre en un banco diseñado para tal objetivo, lo cual permitirá seguir realizando investigaciones a futuro sobre la enfermedad.

El tipo de estudios que se realizarán con dichas muestras serán únicamente relacionados con la búsqueda de factores genéticos de riesgo para el desarrollo de enfermedades. Durante los estudios genéticos en este proyecto **NO SE MANIPULARÁ LA INFORMACIÓN DE SU HERENCIA, NI SE REALIZARÁN MODIFICACIONES A SU MATERIAL GENÉTICO**, únicamente pretendemos buscar los factores ya existentes que puedan ser de protección o de riesgo para desarrollar la enfermedad. Toda información es confidencial y en caso de alguna duda por favor diríjase con nosotros

Acepto donar mi sangre para el banco de ADN para los estudios de Diabetes mellitus tipo 2.

**ACEPTO:** \_\_\_\_\_ **SI** \_\_\_\_\_ **NO**

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del padre*

\_\_\_\_\_  
*Nombre firma de la madre*

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del testigo 1*

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma de testigo 2*

*Dirección* \_\_\_\_\_ *Dirección* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
*Nombre y firma del investigador*

Fecha:

\_\_\_\_\_  
*Dr. Mario Molina Díaz.*

*Hospital Infantil de México Federico Gómez*

*Dr. Márquez # 162. Col. Doctores. Delegación*

*Cuauhtémoc. CP 06720. México DF. Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2167*