



**Universidad Nacional Autónoma de
México**

Facultad de Medicina



Facultad de Medicina

**Asociación entre la presencia del haplotipo de riesgo en el gen
SLC16A11 y la presencia de complicaciones micro y
macrovasculares en individuos con diabetes tipo 2**

TESIS

Para obtener el título de:

Especialista en Endocrinología

PRESENTA

Dr. César Ernesto Lam Chung

Director de Tesis

Dra. Paloma Almeda Valdés

Ciudad de México, Febrero 2020





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.

INDICE

1. Antecedentes	3
2. Definición de problemas.....	3
3. Justificación.....	4
4. Hipótesis	9
5. Objetivos	9
6. Metodología	10
7. Análisis y resultados	12
8. Discusión.....	19
9. Conclusiones.....	20
10. Bibliografías	20

1. Antecedentes

Antecedentes: El Consorcio SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) por medio de estudios de genotipificación en diferentes cohortes mexicanas y latinas ha identificado la asociación de la presencia de polimorfismo del gen SLC16A11 y diabetes mellitus tipo 2. El gen SLC16A11 es el responsable de codificar para un transportador de monocarboxilatos localizados en el retículo endoplásmico del hígado, tiroides y glándulas salivales. Con este estudio, buscamos encontrar alguna correlación existente entre la presencia de polimorfismo del gen SLC16A11 (homocigoto protector, homocigoto de riesgo y heterocigoto de riesgo) y complicaciones macro y microvasculares de la diabetes tipo 2. La comprensión de la contribución genética a la biología de la enfermedad ayuda a identificar los individuos en riesgo y, al mismo tiempo, guía de manera más efectiva y personalizada el enfoque del tratamiento. Hipótesis: Existe asociación directa entre la presencia del polimorfismo SLC16A11 y complicaciones macro y microvasculares de la diabetes tipo 2. Objetivo general: Conocer la asociación entre los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 portador y no portador del gen SLC16a11 y las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2. Metodología: Realizaremos un estudio observacional, transversal, comparativo y ambispectivo. Se incluirán pacientes adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con presencia y ausencia del polimorfismo del gen SLC16A11 desde Mayo 2018 a Diciembre 2018 atendido en la Unidad Ambulatoria del Paciente en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ). Se les tomará muestras sanguíneas a los pacientes para evaluar la presencia o ausencia de la misma. Se evaluará la presencia o ausencia de complicaciones macro y microvasculares mediante un cuestionario.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Se estima que para el año 2030, habrá unos 366 millones de personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el mundo (1). Para el 2012, un 9,2% de la población mexicana ha sido diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2 representado por unos 6.4 millones personas (2). Además, desde hace más de una década existen publicaciones que reportan la aparición de DM2 antes de los 45 años (3) e inclusive en poblaciones pediátricas (4). Esto trae como consecuencia mayores efectos adversos en la población secundario a la exposición prolongada de hiperglicemia y otras anormalidades que conducen a complicaciones crónicas (5).

El incremento de la prevalencia global de DM2 va acompañada del aumento de la tasa de obesidad. Esto es, en parte, como consecuencia de la tendencia hacia a la ingesta de alta caloría y reducción del gasto de energía (6). Sin embargo, las diferencias individuales que predisponen a la obesidad aún están sin dilucidarse (7). Por otra parte, numerosos avances se ha tenido en cuanto al estudio de la interacción genética y estilo de vida para el riesgo del desarrollo de DM2 (7). La identificación de variantes de ADN que influyen en la predisposición de esta enfermedad permite conocer pistas de algunos procesos que están involucrado en la patogénesis de la DM2. Al mismo tiempo, ofrece oportunidades para la medicina personalizada por medio de la estratificación de riesgo del paciente (7).

Actualmente en México carece de estudio de investigación acerca de este tema. Por lo cual surge una importante interrogante: ¿Existe alguna correlación entre la presencia del polimorfismo SLC16A11 y la presencia de complicaciones macro y microvasculares de la DM2?

3. JUSTIFICACIÓN

Importancia de la investigación

La DM2 representa un enorme impacto social y económico en México (8). De acuerdo a las cifras de la organización mundial de la salud, mundialmente existe unos 442 millones de personas con DM2 y se proyecta que dentro de 25 años halla un poco más del doble de esta cifra. Se estima que el aumento será casi del 40% en los países desarrollados mientras que en los países en vía de desarrollo, como México, se incrementará un 70% .

La comprensión de la contribución genética a la biología de la enfermedad ayuda a identificar los individuos en riesgo y, al mismo tiempo, guía de manera más efectiva y personalizada el enfoque del tratamiento.

Con este estudio, buscamos encontrar alguna correlación existente entre la presencia de polimorfismo del gen SLC16A11 (homocigoto protector, homocigoto de riesgo y heterocigoto de riesgo) y complicaciones macro y microvasculares de la diabetes tipo 2.

FUNDAMENTO TEÓRICO

Numerosos estudios de Asociación del Genoma Completo a gran escala (GWAS, por sus siglas en inglés) para identificar múltiple locus que se asocian a la DM2 se han llevado a cabo desde más de una década (9-12). Aunque la contribución genética a T2D es bien reconocida, el conjunto actual de 56 locus de susceptibilidad establecidos, identificados principalmente a través de GWAS a gran escala, captura en el mejor de los casos el 10% de la agregación familiar de la enfermedad (13-22). Aún no está todo dilucidado en cuanto a las contribuciones de las variantes. Al mismo tiempo, existe dificultades en interpretar los mecanismos biológicos de estas variantes identificados por GWAS (23).

Unos de los primeros descubrimientos en cuanto a la asociación genética y la DM2 es la identificación de los variantes en el gen TCF7L2 (factor de transcripción 7-tipo 2) (24). En el trabajo de Lyssenko V, et al (25), se demostró que el TCF7L2 modula la función de los islotes pancreáticos. El TCF7L2 codifica algunos factores de transcripción que participa en la señalización de Wnt (26). La heterodimerización del TCF7L2 con las beta cateninas induce la transcripción de un número de genes que incluyen aquellos que codifican a los proglucagon intestinal y GLP-1 y -2 (péptido parecido al glucagón-1 y -2)(27). En los pacientes con DM1, la secreción del GLP-1 está alterada, mientras que la del GIP (péptido inhibidor gástrico) está normal (28). Sin embargo, el efecto del GLP-1 a la insulina está conservada, mientras que el efecto de la GIP a la insulina está menos activo. Además, la supresión de la glucosa por el glucagón en los diabéticos tipo 2 está alterado (29).

Los estudios de asociación genética y la diabetes mellitus tipo 2 va en aumento. Se han publicados numerosos estudios en la población asiática (30-36) y caucásica (10, 25, 37-39) acerca de esta asociación. Al mismo tiempo, ya existen varios estudios en la población mexicana y latinoamericanas (40-42).

Publicaciones en población asiáticas

Yasuda, K. et al (43), por medio del estudio de asociación del genoma completo en la población japonesa, identificó que la variación en el gen KCNQ1 estaba asociado a la diabetes tipo 2. Unoki, H. et al (44) halló que la presencia del polimorfismo en un solo nucleótido en KCNQ1 estaba asociado a la población europea y del este asiático con DM2. El gen KCNQ1 se expresa en el corazón, páncreas y, en menor cantidad, en la placenta, pulmón, hígado y riñón (44). El gen KCNQ1, localizado en el 11p15.5, codifica para la subunidad alfa del canal $I_{Ks}K^+$, expresado principalmente en el corazón y en menor concentración en el oído interno, estómago, intestino, hígado y riñón (45). Este canal permite que ocurra la corriente de potasio luego de que ocurra la despolarización en la

membrana del miocardio (46, 47). Por otro lado, el gen KCNQ1 también codifica para el canal Kv7.1 de potasio controlado por voltaje en las células beta del páncreas. Yamagata, K. et al (48), demostró que la sobreexpresión del KCNQ1 disminuye la secreción de insulina inducida por la glucosa; por lo tanto, incrementando su función aumentaba la susceptibilidad a la DM2. Además, la inhibición del canal Kv7.1 en las células beta ha demostrado que incrementa la exocitosis y secreción de la insulina (49) y en los pacientes con mutaciones que ocasionan pérdida de la función del KCNQ1 presentaban mayor secreción de la insulina (50).

En la publicación de Tan (30), con una muestra de 1102 chinos con diagnóstico de DM2 y 743 sujetos sanos, cuyo objetivo era determinar si la presencia de polimorfismo en el gen de la resistina puede ser asociado con la DM2. Se encontró por medio de PCR que el polimorfismo +62G-->A del gen de la resistina está asociado a la patogénesis de la DM2, insulinoresistencia e hipertensión. El trabajo de Yang (31), quien se estudió en 397 pacientes con DM2, se encontró que la presencia de polimorfismo rs8052394 del gen de la metionina A se asociaba con significancia estadística a la incidencia de la DM2.

Koo B., et al (34), en la población coreana, encontró que los participantes con polimorfismos g.67G>A y g.1009A>G del gen KCNJ11 (gen Kir6.2) presentaron mayor riesgo de presentar diabetes. Por otro lado, estudios realizados en la población hindú por Achyut (35), se determinó que la presencia de polimorfismos -511C/T del gen de la interleucina 1B y el polimorfismo VNTR de la IL-1RN estaba asociado con mayor riesgo de DM2. Vasudevan (51), en la población malayo, se encontró que el polimorfismo G2350A del gen de la enzima convertidora de angiotensina presentaba relación con la DM2.

Publicaciones en población caucásicas

En el trabajo de Bento (52), se determinó que la presencia del polimorfismo del gen PTPN1 contribuye de manera importante la predisposición a la DM2 en la población caucásica. Estos polimorfismos incluían rs2206656, rs1570179, rs3787345, rs754118, rs3215684, rs2282147, rs718049 y 1484insG del gen PTPN1 (Protein tyrosine phosphatase 1B). Se han reportado evidencia del vínculo entre la diabetes y trastorno de la homeostasis glicémica con el locus en el cromosoma 1q21-24 en la población de adultos mayores Amish en los Estados Unidos de América (53). Fu et al (54), se detectó que polimorfismos rs2275703 y rs617698 en los intrones 4 y 2 del gen de la Calsequestrina estaba asociado a la DM2 en esta misma población. Otros polimorfismos encontrados que se asocian a la DM2, publicado por Harding et al (55), podemos señalar rs11868035, rs2236513, rs6502618 y rs1889018 de

la región 5' del gen de los factores que enlazan el elemento regulatorio del esterol (SREBFs, por su siglas en inglés). Por otro lado, tanto en canadienses aborígenes y caucásicos, el polimorfismo en el promotor -232C→G, del gen de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PCK1, por siglas en inglés), estuvo asociado con la diabetes en ambas poblaciones (56).

Estudios realizado en el norte de Europa por Das (57), se encontró asociación entre DM2 y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en regiones no codificables del gen de la calsequestrina 1 (CASQ1). El hallazgo de esta publicación sugirió que los SNPs en regiones no codificables in el gen de CASQ1 altera la susceptibilidad a la DM2 ya sea por efecto directo de la expresión génica del CASQ1 o regulando genes cercanas tales como PEA 15. En las poblaciones de Finlandia y Latvia, se encontró que polimorfismo “microsatélite” en el núcleo del gen del proteosoma humano (HSMS006) y en otros cuatros “microsatélite” localizado “corriente arriba” del cromosoma 14q13.2 estaban mayormente asociado a DM2 (58).

Publicaciones en población mexicana y latinoamericana

En el trabajo de Sánchez (42), con una muestra de 163 individuos en la península de Yucatán con alta prevalencia de obesidad, DM2 y dislipidemia, se examinó ocho polimorfismos en los genes INS, INSR y IRS1 considerados como “diabetogenes” (59, 60). Se encontró que la hipertrigliceridemia y que al menos una anormalidad asociada con el síndrome metabólico estuvo asociada con polimorfismo PstI del gen de la insulina. En ese mismo estudio, se identificó que la hiperinsulinemia estuvo asociado con el polimorfismo MaeIII del gen de la insulina.

El Consorcio SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) por medio de estudios de genotipificación en 9.2 millones de polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP, por su siglas en inglés) en cohortes mexicanas y latinas ha identificado asociación a 5 polimorfismos que presentan secuencia en el cromosoma 17p13 y que se encuentra codificado los genes SLC16A11 y SLC16A13 (41). La presencia de cada copia del haplotipo está asociado a un incremento del 20% del riesgo de DM2. Los haplotipos identificados en los participantes mexicanos y otros latinoamericanos contenían cuatro polimorfismos de un solo nucleótido de sentido erróneo o contrasentido, todos en el gen SLC16A11.

SLC16A11 y DM2

Uno de los mayores factores de riesgo genéticos para DM2, ubicado en cromosoma 17p13, se identificó por primera vez a través de la asociación genómica estudios (GWAS) que investigan las influencias genéticas en la diabetes

riesgo en México y Asia Oriental (41, 61). La presencia de este haplotipo de riesgo para DM2 es más común en la población mexicana y otros latinoamericanos (frecuencia de alelo aproximadamente 30%), menos común en el oriente de Asia (10%) y raro en individuos de descendencia europeos (menos del 2%) y africanos (0%). Cada alelo confiere un aumento de riesgo de DM2 de un 25% y la presencia de este locus parece explicar un 20% del incremento de prevalencia de DM2 en México (41). A pesar que la mayoría de las variantes comunes que se asocian a patologías están en regiones no codificables (62), el haplotipo de riesgo para DM2 en el 17p13 incluye 5 variantes codificables en el SLC16A11 que comprende 4 mutaciones en contrasentido y una mutación sinónima (41). Este haplotipo en el cromosoma 17p13 reduce la expresión y función del transportador SLC16A11.

La familia del gen SCL16 en los humanos está consistida por 14 miembros. También se conoce como la familia de los transportadores de monocarboxilatos (MCT) debido a que los primeros miembros fueron identificados como las proteínas responsables para el transporte ligado a protones de metabolitos tales como piruvatos, L-lactato y cuerpos cetónicos (acetoacetato o beta-hidroxibutirato) (63, 64). Los miembros de esta familia pueden ser encontrados en todos los organismos eucariotas en la cual sus genomas pueden ser secuenciados (64). Sólo cuatro miembros de esta familia de este gen se ha demostrado experimentalmente que codifican proteínas en los humanos que son SLC16A1 (MCT1), SLC16A3 (MCT4), SLC16A7 (MCT2) and SLC16A8 (MCT3) (63). Otros miembros de la familia SCL16 donde se han caracterizado sus propiedades de transporte incluyen SLC16A2 que codifica la MCT8 la cual es un transportador de hormona tiroidea de alta afinidad y la SLC16A10 que codifica TAT1 o MCT10 la cual es un transportador de aminoácido aromático (65).

Los genes SLC16A11 y SCL16A13 son miembros de la familia de SLC16 o transportadores de monocarboxilatos (66). A pesar de sus similitudes en la estructuras, los miembros de la familia de SLC16 media el transporte de distintos sustratos utilizando dos mecanismos diferentes. La primera clase de los miembros de SLC16 (categoría 1) transporta ácidos monocarboxílicos simples, tales como lactato, piruvato y cuerpos cetónicos por medio de un mecanismo acoplado a protones (H^+). En esta clase se conocen cuatro miembros: SLC16A1, SLC16A3, SLC16A7, and SLC16A8. Todo ellos interactúan con la proteína basigina (BSG) y su homóloga la embigina (EMB), ambas son proteína chaperonas para la fijación correcta de los transportadores en la membrana celular (66). Por el contrario, los transportadores SLC16 de segunda clase (categoría 2) no transportan ácido monocarboxílicos simples ni tampoco utilizan mecanismos acoplados a protones. En cambio, estas proteínas transportan monocarboxilatos hidrofóbicos más grandes, como triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), a través de la difusión facilitada (66). Esta clase actualmente tiene dos miembros conocidos: SLC16A2 y SLC16A10. A diferencia de los miembros de la categoría I, SLC16A2 no interactúa con BSG o EMB (67). El SLC16A11 se expresan mayormente en la tiroides, hígado y glándulas salivales (41). El papel que juegan en estos tejidos aún no están dilucidados.

4. HIPÓTESIS

Los individuos con diabetes tipo 2 y la variante de riesgo en el gen *SCL16A11* tienen una mayor frecuencia de complicaciones micro y macrovasculares en comparación con individuos sin la variante de riesgo.

5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la asociación entre los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 portador y no portador del gen SLC16a11 y las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer la asociación del gen SLC16a11 y las características demográficas entre los pacientes diabéticos
2. Conocer la frecuencia de la presencia de antecedente de enfermedad cerebrovascular entre los pacientes diabéticos portador y no portador del gen SLC16a11
3. Conocer la frecuencia de la presencia del antecedente de infarto agudo del miocardio entre los pacientes diabéticos portador y no portador del gen SLC16a11
4. Conocer la frecuencia de la presencia del antecedente de enfermedad arterial periférica entre los pacientes diabéticos portador y no portador del gen SLC16a11
5. Conocer la frecuencia de la presencia del nefropatía diabética entre los pacientes diabéticos portador y no portador del gen SLC16a11
6. Conocer la frecuencia de la presencia del retinopatía diabética entre los pacientes diabéticos portador y no portador del gen SLC16a11
7. Conocer la frecuencia de la presencia del neuropatía diabética entre los pacientes diabéticos portador y no portador del gen SLC16a11

6. METODOLOGÍA

Tipo y diseño general del estudio:

Realizaremos un estudio observacional, transversal, comparativo y ambispectivo.

Los pacientes atendidos en la unidad ambulatoria del paciente del servicio de endocrinología que acepten en participar en el estudio se le aplicarán un cuestionario para obtener sus datos demográficos y conocer la presencia o ausencia de complicaciones macro y microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2. Posteriormente se les citara para que acuda al departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán para valoración antropométrica y toma de muestra sanguínea para realizar la prueba genética de polimorfismo del gen SLC16A11.

La identificación del haplotipo de riesgo del SLC16A11 se utilizará la plataforma PCR Quant Studio 12K Flex Real-Time de Thermo Fisher Scientific.

Definiciones operacionales de las variables

1. *Diabetes mellitus (DM) tipo 2*: contar con diagnóstico previo de DM tipo 2, recibir tratamiento con hipoglucemiantes, tener glucosa de ayuno ≥ 126 mg/dl, HbA1c $\geq 6.5\%$ o curva de tolerancia a la glucosa con valor ≥ 200 mg/dl a las 2 horas.
2. *Enfermedad cerebrovascular*: contar con diagnóstico previo de enfermedad cerebrovascular o recibir tratamiento para la misma
3. *Infarto agudo de miocardio*: contar con diagnóstico previo de infarto agudo de miocardio o recibir tratamiento para la misma
4. *Enfermedad arterial periférica*: contar con diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica o recibir tratamiento para la misma.
5. *Nefropatía diabética*: paciente que cumpla con criterio establecido de nefropatía diabética (68)
6. *Retinopatía diabética*: paciente que cumpla con criterio establecido de retinopatía diabética (69)
7. *Neuropatía diabética*: paciente que cumpla con criterio establecido de neuropatía diabética (70)
8. *Polimorfismo del gen SLC16A11*: resultado con la valoración genética que puede consistir en tres escenarios posibles: homocigoto protector, homocigoto de riesgo y heterocigoto de riesgo.
9. *Duración de DM*: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM tipo 2 hasta la fecha.
10. *Hipertensión arterial*: contar con diagnóstico previo de HAS, recibir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o tener 2 o más mediciones de presión arterial registradas en el expediente clínico $\geq 140/90$.

UNIVERSO DEL ESTUDIO, SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

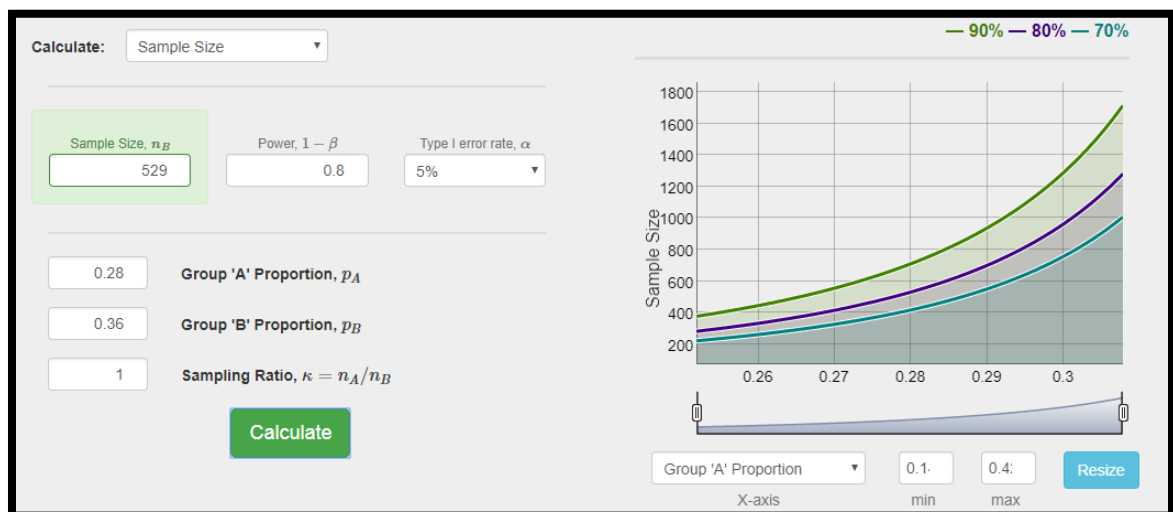
Universo

Pacientes con edad igual o mayor de 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 atendidos en la unidad ambulatoria de pacientes del servicio de endocrinología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Muestra

- El tamaño de la muestra se estimó utilizando la siguiente fórmula para estudios pareados para estimar la diferencia en el contenido de grasa intrahepática en individuos con y sin la variante de riesgo.
- Los promedios del contenido de grasa en los individuos con y sin la variante de riesgo fueron obtenidos de acuerdo al estudio de Almeda-Valdes que utilizó espectroscopía por resonancia magnética debido a que es la única información disponible.

$$n = \frac{(t_{n-1, \alpha/2} + t_{n-1, \beta})^2}{d^2}$$



Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión

- Pacientes de edad mayor o igual a 18 años que presenten diagnóstico de diabetes tipo 2
- Criterios de exclusión
 - Paciente que no esté de acuerdo en participar en el estudio

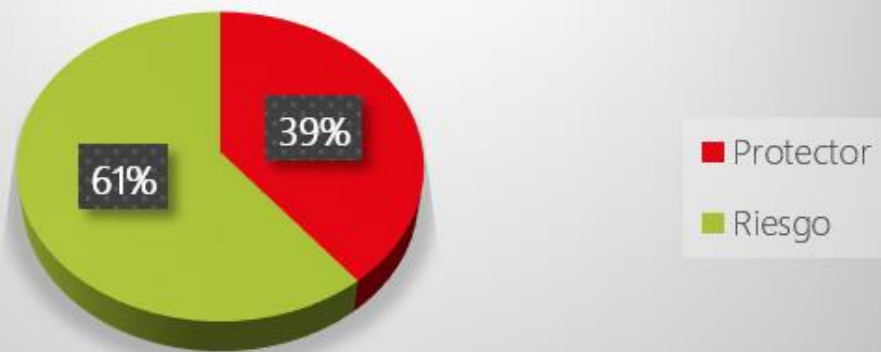
7. Análisis y Resultados

Variable	N= 538	
Mujer	335 (62.3%)	
Edad (años)	59.9 ± 11.9	
Heterocigoto	238 (44.3%)	
Homocigoto de riesgo	89 (16.5%)	
Homocigoto protector	211 (39.2%)	
Variable	N= 538	
Riesgo	327 (60.8%)	
Protector	211 (39.2%)	

Haplotipo



SLC16A11



SEXO



Variable	Protector (n= 211)	Riesgo (n= 327)	p
Edad	60 (50-69)	59 (52-66)	0.385
Sexo F/M (%)	120 (56.9%) / 91 (43.1%)	215 (65.7%) / 112 (34.3%)	0.038
Peso	75.1 (64.9-84.3)	71.3 (63.8-82.5)	0.76
IMC	29.3 (26.4-33.5)	28.6 (25.9-31.7)	0.88
Cadera (cm)	103.0 (97.0-110.6)	102.9 (97.2-110.6)	0.461
Cintura (cm)	98.0 (90.0-110.0) Mujer	95.0 (88.1-104.3) Mujer	0.077
	99.0 (93.1-108.5) Hombre	99.3 (93.3-106.8) Hombre	0.548
Masa grasa (%)	44.5 (41.2-49.0) Mujer	44.0 (40.2-48.8) Mujer	0.839
	31.9 (28.1-38.1) Hombre	33.1 (28.7-35.8) Hombre	0.965
TA sistólica diastólica	125.0 (114.0-145.0)	124.0 (113.0-140.5)	0.340
	75.0 (70.0-81.0)	75.0 (70.0-79.0)	0.374

Variable	Protector (n= 211)	Riesgo (n= 327)	p
Glucosa (mg/dl)	143.0 (113.0-216.5)	144.0 (112.0-187.5)	0.481
Triglicéridos (mg/dl)	179.0 (130.0-268.0)	173.0 (117.5-258.0)	0.192
Colesterol (mg/dl)	197.0 (165.0-224.5)	197.0 (160.5-225.5)	0.942
HDL	47.0 (38.0-55.0) Mujer	46.0 (39.0-54.0) Mujer	0.990
	39.0 (34.0-46.0) Hombre	38.5 (34.0-46.3) Hombre	0.819
LDL	113.8±43.8	111.0 ± 36.4	0.496
ApoB	111.0±27.5	112.1±31.1	0.665
Ácido úrico	5.40 (4.40-6.50)	5.20 (4.40-6.15)	0.143
ALT	23.0 (19.0-33.5)	25.0 (19.0-35.5)	0.527
AST	24.0 (20.5-32.0)	25.0 (21.0-31.5)	0.225
GGT	24.0 (17.5-34.0)	23.0 (16.0-38.5)	0.671
Insulina	11.4 (6.15-18.6)	10.7 (6.90-17.8)	0.792
A1c	7.7 (6.5-9.4)	8.0 (6.5-9.6)	0.568

Variable	Protector (n= 211)	Riesgo (n= 327)	P
¿Algún familiar le han detectado Diabetes Mellitus tipo 2?	SD= 2 (0.9%) No= 22 (10.4%) Si= 182 (86.3%) No sabe= 5 (2.4%)	SD= 12 (3.7%) No= 25 (7.0%) Si= 281 (85.9%) No sabe= 9 (2.8%)	0.182
¿Algún familiar le han detectado niveles altos de triglicéridos y/o colesterol?	No= 59 (28.2%) Si= 81 (38.8%) No sabe= 69 (33.0%)	No= 80 (25.4%) Si= 149 (47.3%) No sabe= 86 (27.3%)	0.145
¿Algún familiar ha tenido cardiopatía Isquémica?	No= 114 (54.5%) Si= 83 (39.7%) No sabe= 12 (5.7%)	No= 178 (56.5%) Si= 116 (36.8%) No sabe= 21 (6.7%)	0.766
¿Algún familiar presenta obesidad?	No= 81 (38.8%) Si= 123 (58.9%) No sabe= 5 (2.4%)	No= 112 (35.6%) Si= 191 (60.6%) No sabe= 12 (3.8%)	0.551
¿Actualmente lleva algún tratamiento para la Diabetes?	No= 6 (3.1%) Si= 187 (96.9%)	No= 19 (6.4%) Si= 278 (93.6%)	0.106
Uso de antidiabéticos orales	No= 44 (21.1%) Si= 165 (78.9%)	No= 77 (24.4%) Si= 238 (75.6%)	0.213
Uso de insulina	No= 144 (67.9%) Si= 67 (32.1%)	No= 199 (63.2%) Si= 116 (36.8%)	0.152
¿Usted padece Hipertensión Arterial?	SD= 2 (0.9%) No= 104 (49.3%) Si= 100 (47.4%) No sabe= 5 (2.4%)	SD= 12 (3.7%) No= 159 (48.6%) Si= 149 (45.6%) No sabe= 7 (2.1%)	0.286
¿Actualmente fuma?	SD= 2 (0.9%) No= 175 (82.9%) Si= 34 (16.1%)	SD= 13 (4.0%) No= 272 (83.2%) Si= 42 (12.8%)	0.75
¿Actualmente toma alcohol?	SD= 2 (0.9%) No= 137 (64.9%) Si= 72 (34.1%)	SD= 13 (4.0%) No= 202 (61.8%) Si= 112 (34.3%)	0.110

Nefropatía diabética

Variable	Protector (n= 211)	Riesgo (n= 327)	P
RAC	12.0 (6.00-93.2)	14.0 (6.55-57.0)	0.908
RAC ≥ 30	196.6 (87.5-898.4) N=61	118.8 (53.6-377.2) N=96	0.016
RAC ≥ 300	972.1 (586.8-2592.2) N=26	1885.5 (503.2-4556.6) N=26	0.453

Nefropatía diabética (RAC >300mg/g)

Casos: 52, Controles: 411

Variable	Beta	OR	$\pm$	p-value	IC95%
SLC16A11 heterocigoto	-0.308	0.735		0.366	0.377-1.433
SLC16A11 protector vs riesgo	-1.147	0.317		0.047	0.102-0.984

*ajustado por sexo, edad, años de diagnóstico de DM2, HbA1c

Variable	Beta	OR	p-value	IC95%
Interacción SLC16A11*HbA1c	-0.034	0.967	0.338	0.902-1.036
Interacción SLC16A11*Tiempo de evolución	0.024	1.024	0.115	0.994-1.054

*ajustado por sexo, edad, años de diagnóstico de DM2, HbA1c

Retinopatía diabética

		SLC16A11		Total
		PROTECTOR	RIESGO	
no	Recuento	54	68	122
	%	60.0%	52.7%	55.7%
Cualquier retinopatía	Recuento	36	61	97
	%	40.0%	47.3%	44.3%
Total	Recuento	90	129	219
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Retinopatía diabética (Cualquier grado)

Casos: 97, Controles: 129

Variable	Beta	OR	p-value	IC95%
SLC16A11 heterocigoto	0.474	1.606	0.194	0.786-3.281
SCL16A11 protector vs riesgo	0.228	1.257	0.635	0.489-3.229

*ajustado por sexo, edad, años de diagnóstico de DM2, HbA1c

Variable	Beta	OR	p-value	IC95%
Interacción SLC16A11*HbA1c	0.079	1.083	0.029	1.008-1.162
Interacción SLC16A11*Tiempo de evolución	0.048	1.049	0.005	1.014-1.084
Triple interacción	0.007	1.008	<0.001	1.004-1.011

*ajustado por sexo, edad, años de diagnóstico de DM2, HbA1c

Neuropatía diabética

		SLC16A11		Total
		PROTECTOR	RIESGO	
no	Recuento	152	234	386
	%	78.8%	78.8%	78.8%
sí	Recuento	41	63	104
	%	21.2%	21.2%	21.2%
Total	Recuento	193	297	490
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Neuropatía diabética (Michigan >2)

Casos: 137, Controles: 312

Variable	Beta	OR	p-value	IC95%
SLC16A11 heterocigoto	0.477	1.611	0.046	1.009-2.573
SCL16A11 protector vs riesgo	0.380	1.463	0.220	0.797-2.686

*ajustado por sexo, edad, años de diagnóstico de DM2, HbA1c

Variable	Beta	OR	p-value	IC95%
Interacción SLC16A11*HbA1c	0.051	1.053	0.033	1.004-1.103

*ajustado por sexo, edad, años de diagnóstico de DM2

7. Discusión

La prevalencia e incidencia de la esteatosis hepática no alcohólica se ha incrementado en forma paralela con el aumento de la prevalencia de la obesidad y diabetes (91, 92). La prevalencia está influida de acuerdo diversos factores incluyendo el grupo étnico y coexistencia de otras alteraciones metabólicas como la diabetes (93, 94).

Recientemente se describió la asociación del gen *SLC16A11* con el riesgo de diabetes en población mexicana. El contenido lipídico en el hígado y su relación con la resistencia a la insulina y la T2D está bien establecido (95). Algunos hallazgos indican que *SLC16A11* puede tener un papel en el metabolismo de los lípidos en el hígado. En estudios con hepatocitos humanos (35), la anulación del gen *SLC16A11* ocasiona alteración del metabolismo de ácidos grasos y lípidos resultando en el incremento intracelular de los niveles de acilcarnitina, diacilglicerol y triacilglicerol. Por otro lado, se ha demostrado la expresión de *SLC16A11* en el hígado, específicamente colocalizada en el retículo endoplásmico con la proteína calnexina. Esta expresión resulta en un incremento importante de los niveles de triacilglicerol, con menor incremento de diacilglicerol y disminución de lisofosfatidilcolina, ésteres de colesterol y esfingomielina (96). Además, recientemente, Almeda-Valdes et al., (97) encontraron que individuos mexicanos con y sin diabetes portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* presentan disminución de la acción de la insulina y niveles incrementados de ALT y GGT. Sin embargo, se desconoce si los individuos con el haplotipo de riesgo en *SLC16A11* presentan mayor frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica y fibrosis independientemente de la interacción con otras alteraciones metabólicas.

8. Conciusiones

- Se observó incremento del 31.7% en el riesgo de nefropatía diabética en los portadores del haplotipo de riesgo
- La neuropatía se incrementa en el 5.3% por cada incremento de una desviación estándar de A1c en portadores en comparación con los no portadores.
- La retinopatía aumenta el 8.3% por cada aumento de una desviación estándar de A1c en los portadores comparados con los no portadores
- Por cada aumento de 1 año en los portadores aumenta el 4.9% el riesgo de retinopatía
- De manera simultánea, el incremento de una desviación estándar de A1c y cada año de evolución incrementa el riesgo de retinopatía del 0.8% en los portadores en comparación a los no portadores
- Nuestro número de muestra es limitado y debemos completar aún la n total para confirmar estos hallazgos y para emitir más conclusiones.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*. 1998 Sep;21(9):1414-31. PubMed PMID: 9727886. Epub 1998/09/04. eng.
2. Jimenez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martinez R, Hernandez-Avila M. [Type 2 diabetes and frequency of prevention and control measures]. *Salud publica de Mexico*. 2013;55 Suppl 2:S137-43. PubMed PMID: 24626689. Epub 2013/01/01. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevencion y control. spa.
3. Jimenez-Corona A, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA. Early-onset type 2 diabetes in a Mexican survey: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud publica de Mexico*. 2010;52 Suppl 1:S27-35. PubMed PMID: 20585726. Epub 2010/07/24. eng.
4. Guerrero-Romero F, Violante R, Rodriguez-Moran M. Distribution of fasting plasma glucose and prevalence of impaired fasting glucose, impaired glucose

tolerance and type 2 diabetes in the Mexican paediatric population. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2009 Jul;23(4):363-9. PubMed PMID: 19523083. Epub 2009/06/16. eng.

5. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *Jama*. 2006 Jul 26;296(4):421-6. PubMed PMID: 16868300. Epub 2006/07/27. eng.

6. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):782-7. PubMed PMID: 11742409. Epub 2001/12/14. eng.

7. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *The New England journal of medicine*. 2010 Dec 9;363(24):2339-50. PubMed PMID: 21142536. Epub 2010/12/15. eng.

8. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Rios-Torres JM, Gomez-Perez FJ, Olaiz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Archives of medical research*. 2005 May-Jun;36(3):188-96. PubMed PMID: 15925009. Epub 2005/06/01. eng.

9. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PI, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science (New York, NY)*. 2007 Jun 1;316(5829):1331-6. PubMed PMID: 17463246. Epub 2007/04/28. eng.

10. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science (New York, NY)*. 2007 Jun 1;316(5829):1341-5. PubMed PMID: 17463248. Pubmed Central PMCID: PMC3214617. Epub 2007/04/28. eng.

11. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78. PubMed PMID: 17554300. Pubmed Central PMCID: PMC2719288. Epub 2007/06/08. eng.

12. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science (New York, NY)*. 2007 Jun 1;316(5829):1336-41. PubMed PMID: 17463249. Pubmed Central PMCID: PMC3772310. Epub 2007/04/28. eng.

13. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2008 May;40(5):638-45. PubMed PMID: 18372903. Pubmed Central PMCID: PMC2672416. Epub 2008/04/01. eng.

14. Kong A, Steinthorsdottir V, Masson G, Thorleifsson G, Sulem P, Besenbacher S, et al. Parental origin of sequence variants associated with complex diseases. *Nature*. 2009 Dec 17;462(7275):868-74. PubMed PMID: 20016592. Pubmed Central PMCID: PMC3746295. Epub 2009/12/18. eng.

15. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association

- analysis. *Nature genetics*. 2010 Jul;42(7):579-89. PubMed PMID: 20581827. Pubmed Central PMCID: PMC3080658. Epub 2010/06/29. eng.
16. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature genetics*. 2010 Feb;42(2):105-16. PubMed PMID: 20081858. Pubmed Central PMCID: PMC3018764. Epub 2010/01/19. eng.
 17. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Stanya KJ, Linda Kao WH, Pankow JS, et al. Genetic variants at 2q24 are associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Human molecular genetics*. 2010 Jul 1;19(13):2706-15. PubMed PMID: 20418489. Pubmed Central PMCID: PMC2883345. Epub 2010/04/27. eng.
 18. Tsai FJ, Yang CF, Chen CC, Chuang LM, Lu CH, Chang CT, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese. *PLoS genetics*. 2010 Feb 19;6(2):e1000847. PubMed PMID: 20174558. Pubmed Central PMCID: PMC2824763. Epub 2010/02/23. eng.
 19. Shu XO, Long J, Cai Q, Qi L, Xiang YB, Cho YS, et al. Identification of new genetic risk variants for type 2 diabetes. *PLoS genetics*. 2010 Sep 16;6(9):e1001127. PubMed PMID: 20862305. Pubmed Central PMCID: PMC2940731. Epub 2010/09/24. eng.
 20. Yamauchi T, Hara K, Maeda S, Yasuda K, Takahashi A, Horikoshi M, et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nature genetics*. 2010 Oct;42(10):864-8. PubMed PMID: 20818381. Epub 2010/09/08. eng.
 21. Kooner JS, Saleheen D, Sim X, Sehmi J, Zhang W, Frossard P, et al. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nature genetics*. 2011 Aug 28;43(10):984-9. PubMed PMID: 21874001. Pubmed Central PMCID: PMC3773920. Epub 2011/08/30. eng.
 22. Cho YS, Chen CH, Hu C, Long J, Ong RT, Sim X, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nature genetics*. 2011 Dec 11;44(1):67-72. PubMed PMID: 22158537. Pubmed Central PMCID: PMC3582398. Epub 2011/12/14. eng.
 23. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2012 Sep;44(9):981-90. PubMed PMID: 22885922. Pubmed Central PMCID: PMC3442244. Epub 2012/08/14. eng.
 24. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2006 Mar;38(3):320-3. PubMed PMID: 16415884. Epub 2006/01/18. eng.
 25. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2007 Aug;117(8):2155-63. PubMed PMID: 17671651. Pubmed Central PMCID: PMC1934596. Epub 2007/08/03. eng.

26. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *The Journal of biological chemistry*. 2005 Jan 14;280(2):1457-64. PubMed PMID: 15525634. Epub 2004/11/05. eng.
27. Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocrine reviews*. 1995 Jun;16(3):390-410. PubMed PMID: 7671853. Epub 1995/06/01. eng.
28. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1993 Jan;91(1):301-7. PubMed PMID: 8423228. Pubmed Central PMCID: PMC330027. Epub 1993/01/01. eng.
29. Unger RH, Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet (London, England)*. 1975 Jan 4;1(7897):14-6. PubMed PMID: 46337. Epub 1975/01/04. eng.
30. Tan MS, Chang SY, Chang DM, Tsai JC, Lee YJ. Association of resistin gene 3'-untranslated region +62G-->A polymorphism with type 2 diabetes and hypertension in a Chinese population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Mar;88(3):1258-63. PubMed PMID: 12629116. Epub 2003/03/12. eng.
31. Yang L, Li H, Yu T, Zhao H, Cherian MG, Cai L, et al. Polymorphisms in metallothionein-1 and -2 genes associated with the risk of type 2 diabetes mellitus and its complications. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008 May;294(5):E987-92. PubMed PMID: 18349110. Epub 2008/03/20. eng.
32. Furukawa Y, Shimada T, Furuta H, Matsuno S, Kusuyama A, Doi A, et al. Polymorphisms in the IDE-KIF11-HHEX gene locus are reproducibly associated with type 2 diabetes in a Japanese population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008 Jan;93(1):310-4. PubMed PMID: 17971426. Epub 2007/11/01. eng.
33. Doi Y, Kubo M, Ninomiya T, Yonemoto K, Iwase M, Arima H, et al. Impact of Kir6.2 E23K polymorphism on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Diabetes*. 2007 Nov;56(11):2829-33. PubMed PMID: 17965318. Epub 2007/10/30. eng.
34. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007 Feb;24(2):178-86. PubMed PMID: 17257281. Epub 2007/01/30. eng.
35. Achyut BR, Srivastava A, Bhattacharya S, Mittal B. Genetic association of interleukin-1beta (-511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus in North Indians. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2007 Feb;377(1-2):163-9. PubMed PMID: 17069782. Epub 2006/10/31. eng.

36. Bai H, Jing D, Guo A, Yin S. Association between interleukin 10 gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *The Journal of international medical research*. 2014 Jun;42(3):702-10. PubMed PMID: 24758873. Epub 2014/04/25. eng.
37. Illig T, Bongardt F, Schopfer A, Muller-Scholze S, Rathmann W, Koenig W, et al. Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Oct;89(10):5053-8. PubMed PMID: 15472205. Epub 2004/10/09. eng.
38. Vaxillaire M, Dechaume A, Vasseur-Delannoy V, Lahmidi S, Vatin V, Lepretre F, et al. Genetic analysis of ADIPOR1 and ADIPOR2 candidate polymorphisms for type 2 diabetes in the Caucasian population. *Diabetes*. 2006 Mar;55(3):856-61. PubMed PMID: 16505255. Epub 2006/03/01. eng.
39. Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, Ruikka K, Ågren Å, Eliasson M, et al. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden 2007. 342-6 p.
40. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clinical genetics*. 2007 Apr;71(4):359-66. PubMed PMID: 17470138. Epub 2007/05/02. eng.
41. Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macias H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Marquez-Luna C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014 Feb 6;506(7486):97-101. PubMed PMID: 24390345. Pubmed Central PMCID: PMC4127086. Epub 2014/01/07. eng.
42. Sanchez-Corona J, Flores-Martinez SE, Machorro-Lazo MV, Galaviz-Hernandez C, Moran-Moguel MC, Perea FJ, et al. Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes research and clinical practice*. 2004 Jan;63(1):47-55. PubMed PMID: 14693412. Epub 2003/12/25. eng.
43. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature genetics*. 2008 Sep;40(9):1092-7. PubMed PMID: 18711367. Epub 2008/08/20. eng.
44. Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, Hara K, Horikoshi M, Andersen G, et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nature genetics*. 2008 Sep;40(9):1098-102. PubMed PMID: 18711366. Epub 2008/08/20. eng.
45. Lee MP, Ravenel JD, Hu RJ, Lustig LR, Tomaselli G, Berger RD, et al. Targeted disruption of the Kvlqt1 gene causes deafness and gastric hyperplasia in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2000 Dec;106(12):1447-55. PubMed PMID: 11120752. Pubmed Central PMCID: PMC387258. Epub 2000/12/20. eng.
46. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature genetics*. 1997 Feb;15(2):186-9. PubMed PMID: 9020846. Epub 1997/02/01. eng.

47. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007 May 15;115(19):2481-9. PubMed PMID: 17470695. Pubmed Central PMCID: PMC3332528. Epub 2007/05/02. eng.
48. Yamagata K, Senokuchi T, Lu M, Takemoto M, Fazlul Karim M, Go C, et al. Voltage-gated K⁺ channel KCNQ1 regulates insulin secretion in MIN6 beta-cell line. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011 Apr 15;407(3):620-5. PubMed PMID: 21426901. Epub 2011/03/24. eng.
49. Rosengren AH, Braun M, Mahdi T, Andersson SA, Travers ME, Shigeto M, et al. Reduced insulin exocytosis in human pancreatic beta-cells with gene variants linked to type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012 Jul;61(7):1726-33. PubMed PMID: 22492527. Pubmed Central PMCID: PMC3379663. Epub 2012/04/12. eng.
50. Torekov SS, Iepsen E, Christiansen M, Linneberg A, Pedersen O, Holst JJ, et al. KCNQ1 long QT syndrome patients have hyperinsulinemia and symptomatic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014 Apr;63(4):1315-25. PubMed PMID: 24357532. Epub 2013/12/21. eng.
51. Vasudevan R, P I, Stanslas J, Shamsudin N. Association of G2350A Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects 2008.
52. Bento JL, Palmer ND, Mychaleckyj JC, Lange LA, Langefeld CD, Rich SS, et al. Association of protein tyrosine phosphatase 1B gene polymorphisms with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 Nov;53(11):3007-12. PubMed PMID: 15504984. Epub 2004/10/27. eng.
53. Hsueh W-C, St. Jean PL, Mitchell BD, Pollin TI, Knowler WC, Ehm MG, et al. Genome-Wide and Fine-Mapping Linkage Studies of Type 2 Diabetes and Glucose Traits in the Old Order Amish. *Diabetes*. 2003;52(2):550.
54. Fu M, Damcott CM, Sabra M, Pollin TI, Ott SH, Wang J, et al. Polymorphism in the calsequestrin 1 (CASQ1) gene on chromosome 1q21 is associated with type 2 diabetes in the old order Amish. *Diabetes*. 2004 Dec;53(12):3292-9. PubMed PMID: 15561962. Epub 2004/11/25. eng.
55. Harding AH, Loos RJF, Luan J, O'Rahilly S, Wareham NJ, Barroso I. Polymorphisms in the gene encoding sterol regulatory element-binding factor-1c are associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006 09/20;49(11):2642-8. PubMed PMID: PMC2668914.
56. Cao H, van der Veer E, Ban MR, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, et al. Promoter polymorphism in PCK1 (phosphoenolpyruvate carboxykinase gene) associated with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Feb;89(2):898-903. PubMed PMID: 14764811. Epub 2004/02/07. eng.
57. Das SK, Chu W, Zhang Z, Hasstedt SJ, Elbein SC. Calsquestrin 1 (CASQ1) gene polymorphisms under chromosome 1q21 linkage peak are associated with type 2 diabetes in Northern European Caucasians. *Diabetes*. 2004 Dec;53(12):3300-6. PubMed PMID: 15561963. Epub 2004/11/25. eng.
58. Sjakste T, Kalis M, Poudziunas I, Pirags V, Lazdins M, Groop L, et al. Association of microsatellite polymorphisms of the human 14q13.2 region with type

- 2 diabetes mellitus in Latvian and Finnish populations. *Annals of human genetics*. 2007 Nov;71(Pt 6):772-6. PubMed PMID: 17535269. Epub 2007/05/31. eng.
59. Krentz AJ. Insulin resistance. *BMJ : British Medical Journal*. 1996;313(7069):1385-9. PubMed PMID: PMC2352942.
60. Bennett ST, Todd JA. Human type 1 diabetes and the insulin gene: principles of mapping polygenes. *Annual review of genetics*. 1996;30:343-70. PubMed PMID: 8982458. Epub 1996/01/01. eng.
61. Hara K, Fujita H, Johnson TA, Yamauchi T, Yasuda K, Horikoshi M, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes. *Human molecular genetics*. 2014 Jan 1;23(1):239-46. PubMed PMID: 23945395. Epub 2013/08/16. eng.
62. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, Thurman RE, Haugen E, Wang H, et al. Systematic Localization of Common Disease-Associated Variation in Regulatory DNA. *Science (New York, NY)*. 2012;337(6099):1190-5.
63. Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2004 Feb;447(5):619-28. PubMed PMID: 12739169. Epub 2003/05/10. eng.
64. Halestrap AP, Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *Biochemical Journal*. 1999 Oct 15;343(Pt 2):281-99. PubMed PMID: 10510291.
65. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2011 Jan;25(1):1-14. PubMed PMID: 20660303. Pubmed Central PMCID: PMC5417302. Epub 2010/07/28. eng.
66. Halestrap AP. The SLC16 gene family - structure, role and regulation in health and disease. *Molecular aspects of medicine*. 2013 Apr-Jun;34(2-3):337-49. PubMed PMID: 23506875. Epub 2013/03/20. eng.
67. Visser WE, Philp NJ, van Dijk TB, Klootwijk W, Friesema EC, Jansen J, et al. Evidence for a homodimeric structure of human monocarboxylate transporter 8. *Endocrinology*. 2009 Nov;150(11):5163-70. PubMed PMID: 19797118. Pubmed Central PMCID: PMC3213760. Epub 2009/10/03. eng.
68. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S79-83. PubMed PMID: 14693934. Epub 2003/12/25. eng.
69. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, et al. Canadian Ophthalmological Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy - executive summary. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2012 Apr;47(2):91-6. PubMed PMID: 22560411. Epub 2012/05/09. eng.
70. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017 Jan;40(1):136-54. PubMed PMID: 27999003. Epub 2016/12/22. eng.

