



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

**Factores genéticos y ambientales
asociados con la diabetes mellitus tipo 2
en familias de niños y adolescentes
mexicanos**

TESIS

Que para obtener el grado de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

Campo de estudio principal:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

América Liliana Miranda Lora

Tutor:

Dr. Samuel Flores Huerta



México, D.F.

Mayo 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Samuel Flores Huerta
Tutor principal

M.C. Miguel Klünder Klünder
Cotutor

Dr. Onofre Muñoz Hernández
Responsable de la Unidad Operativa
Hospital Infantil de México Federico Gómez

América Liliana Miranda Lora
Alumna

INTEGRANTES DEL JURADO

**Dr. Niels Wachter Rodarte
PRESIDENTE**

**Dr. Miguel Ángel Villasís Keever
SECRETARIO**

**Dr. Samuel Flores Huerta
VOCAL**

**Dra. Margarita Torres Tamayo
SUPLENTE I**

**Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo
SUPLENTE II**

Durante los estudios de maestría y realización del presente trabajo de tesis, se contó con el apoyo de la Beca de CONACYT para posgrado y de Fondos Federales obtenidos a través de la convocatoria de la Dirección de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dedicatoria

A Eduardo por otra meta más que cumplimos juntos.

A mi mamá y mi hermana por su apoyo y cariño.

A mi tutor y profesores de maestría por su guía y enseñanzas.

Al Departamento de Salud Comunitaria y de Endocrinología del Hospital Infantil de México, así como la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica de la UMAE del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del IMSS que fueron un apoyo fundamental en la realización de este trabajo.

Tabla de contenido

I. RESUMEN.....	8
II. ANTECEDENTES.....	11
Introducción	11
Factores de riesgo	12
I. Factores de riesgo ambiental.....	12
II. Factores de riesgo genético.....	13
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
IV. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	18
V. JUSTIFICACIÓN	18
VI. OBJETIVOS	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos	18
Objetivos secundarios	19
VII. HIPÓTESIS	19
VIII. MÉTODOS	20
Tipo de estudio.....	20
Unidad de análisis.....	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de no inclusión	20
Variables de estudio.....	21
Cálculo del tamaño de muestra.....	21
Selección de la muestra	22
Procedimientos	22
Estudios genéticos	26
Análisis estadístico.....	27
IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	28
X. RESULTADOS	29
PERFIL METABÓLICO	31
1. Características Clínicas	31
2. Perfil Bioquímico.....	33
3. Síndrome Metabólico.....	36

FACTORES AMBIENTALES.....	38
1. Factores perinatales	38
2. Factores socioeconómicos	38
3. Alimentación.....	41
4. Actividad física.....	47
FACTORES GENÉTICOS.....	50
1. Agregación familiar	50
2. Transmisión parental	52
3. Heredabilidad	54
4. Polimorfismos de genes asociados con DM2.	57
XI. DISCUSIÓN	63
XII. CONCLUSIONES.....	74
XIII. ANEXOS	76
ANEXO 1. Identificación y Antecedentes Heredofamiliares.....	77
ANEXO 2. Exploración física y prueba de Harvard.....	82
ANEXO 3. Exámenes de laboratorio	84
ANEXO 4. Ejercicio y sedentarismo.	85
ANEXO 5. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	87
ANEXO 6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	91
ANEXO 7. CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.....	94
ANEXO 8. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO.	96
XIV. REFERENCIAS	100

I. RESUMEN

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta al 14.8% de los adultos en México y su incidencia se está extendiendo a la población pediátrica. Se trata de una enfermedad multifactorial en la que interactúan factores genéticos y ambientales. Se ha propuesto que polimorfismos de un solo nucleótido (SNP`s) se asocian con un mayor riesgo de DM2, pero aún se desconoce cuál es el perfil genético para el desarrollo de DM2 en niños mexicanos.

Objetivos. Identificar factores de riesgo genético asociados con la presencia de DM2 en las familias de niños y adolescentes mexicanos. Los objetivos secundarios fueron el describir el perfil metabólico y la presencia de factores de riesgo ambiental.

Métodos. Se trata de un estudio de casos y controles en familias con un integrante menor de 18 años con diagnóstico reciente de DM2 y familias de niños y adolescentes sin el antecedente de la enfermedad en familiares de primer grado. Mediante la elaboración de árboles genealógicos se analizó la presencia de diabetes en tres generaciones para determinar la agregación familiar, transmisión parental y heredabilidad. En los familiares de primer grado se evaluó el perfil metabólico, así como la presencia de factores de riesgo ambiental (perinatales, socioeconómicos, alimentación y actividad física) y la asociación de los SNP`s rs290487 y rs7903146 del gen TCF7L2 y el rs9282541 del gen ABCA1.

Se realizó un análisis descriptivo y bivariado de las características clínicas, perfil metabólico y factores de riesgo genético y ambiental comparando cada uno de los integrantes de las familias caso con su contraparte de las familias control. Se calcularon correlaciones de factores metabólicos entre individuos con diferente grado de parentesco y se estimó la heredabilidad de la enfermedad. Los SNP`s se analizaron mediante tres modelos: 1. comparación entre familias caso y familias control, 2. comparación entre niños caso y niños control y 3. comparación entre individuos con DM2 (niños adultos) y los controles. Se analizaron las frecuencias alélicas y genotípicas, así como el equilibrio de Hardy-Weinberg y se estimó el riesgo de DM2 considerando los patrones de herencia dominante y codominante mediante un modelo de regresión logística.

Resultados. Se incluyeron 56 familias de niños y adolescentes con DM2 y 48 familias control. Al analizar las características clínicas y las pruebas bioquímicas se encontró un *perfil metabólico*

adverso tanto en las familias caso como en las familias control, siendo los niños diabéticos y sus madres los más afectados.

De los **factores de riesgo ambiental** destaca la mayor exposición intrauterina a DM2 en los casos en comparación a los controles (13% vs 0%). En relación a los factores de riesgo socioeconómicos las familias caso refirieron un menor ingreso económico así como un menor nivel educativo de las madres en comparación a las familias control. Al momento del estudio los casos índice y sus madres presentaban hábitos de alimentación menos desfavorables en comparación con los controles, mientras que no se observaron diferencias entre los padres y hermanos de ambas familias, sin embargo, a pesar de lo anterior ambas familias presentaban un elevado consumo de lípidos y proteínas. Por otra parte, en los casos índice el consumo de calcio, zinc y cafeína fue significativamente menor en comparación de los niños control. Las actividades sedentarias fueron similares en los integrantes de las familias caso y control y en lo que respecta a la actividad física, los niños diabéticos refirieron mayor actividad deportiva en comparación a los niños control, sin embargo, en el resto de los familiares los hábitos fueron similares. En la evaluación de la condición física mediante la prueba de Harvard no se observaron diferencias significativas entre casos y controles, encontrándose en la mayoría de los integrantes de las familias una pobre condición física.

Al analizar los **factores de riesgo genético** se identificó una importante agregación familiar de DM2 en las familias caso con una prevalencia de la enfermedad en tres generaciones de 23.7% vs 8.1% en las familias control. Se observó un mayor número de mujeres afectadas en la primera y segunda generación, pero no se identificó una mayor transmisión por rama materna. El antecedente de familiares de primer o segundo grado afectados se asoció con un riesgo importante de diabetes destacando el tener una madre afectada (OR 7.70, p 0.002), padre afectado (OR 6.19, p 0.023), abuela materna con diabetes (OR 3.10, p 0.014) y abuela paterna con la enfermedad (OR 3.00, p 0.022). La heredabilidad de diabetes se estimó en $h = 0.64$ (p <0.001) ajustada por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Se encontró una asociación de riesgo entre el SNP rs7903146 del gen TCF7L2 y DM2 tanto en el modelo dominante (OR 1.97-3.54, p<0.001) como codominante (OR 1.41-1.75, p<0.05), manteniendo esa asociación al ajustar por edad, sexo e IMC, sin embargo, no se corroboró esta relación con DM2 de inicio temprano. Los SNP's rs290487 del gen TCF7L2 y el rs9282541 del gen ABCA1 no mostraron asociación con la DM2 en las familias estudiadas.

Conclusiones. Los pacientes pediátricos con DM2 y sus familiares de primer grado presentan una alta prevalencia de alteraciones metabólicas, siendo los propios pacientes y sus madres los integrantes más afectados. El tener un mayor ingreso familiar y mayor nivel de educación de las madres se asocian con una disminución del riesgo de presentar la enfermedad. Dentro de las familias de pacientes pediátricos con DM2 se comparten hábitos de alimentación y actividad física poco saludables. Se corroboró la participación de factores genéticos en la presencia de DM2 en familias mexicanas con niños y adolescentes afectados, esto apoyado por una fuerte agregación familiar y un alto grado de heredabilidad ($h=0.64$). A pesar de una mayor afectación de las mujeres en las familias no se pudo corroborar una mayor transmisión de la enfermedad por rama materna, sin embargo, factores maternos como la diabetes gestacional, la escolaridad y los estilos de vida influyen en la presentación temprana de DM2 en sus descendientes. El SNP rs7903416 del gen TCF7L2 contribuye al riesgo de DM2 en familias mexicanas, aunque no se asoció con DM2 en niños y adolescentes.

II. ANTECEDENTES

Introducción

La incidencia de DM2 se ha incrementado en todo el mundo y representa hasta el 95% de los casos de diabetes en la población general, lo que ocasiona grandes costos para los sistemas de salud.¹ En México, la DM2 es el principal problema de salud pública, siendo la primera causa de mortalidad general, que en el 2008 ocasionó el 11.1% de las muertes en hombres y el 16.8% en mujeres.² Asimismo, es la principal causa de jubilación temprana, ceguera e insuficiencia renal en población adulta.³ En el 2011 se estimó una prevalencia de la enfermedad de 14.8 % y se espera que para el 2030 incremente a 17.6 %, lo que representa que para ese año más de 30 millones de mexicanos estarán afectados.¹

Por mucho tiempo la DM2 se consideró una enfermedad exclusiva de adultos, sin embargo, el perfil epidemiológico ha cambiado, afectando cada vez más a población de menor edad. En la literatura se hace referencia a la DM2 de inicio temprano como aquella que se diagnostica antes de los 40 años⁴ y la evidencia señala que corresponde a un fenotipo más agresivo, los pacientes suelen ser más obesos, tienen mayores alteraciones lipídicas, peor control metabólico, mayores complicaciones crónicas y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁻⁷ Sin embargo, prácticamente todos los estudios que han definido a pacientes con DM2 de inicio temprano, involucran pacientes mayores de 20 años por lo que es de esperar que la presentación de la enfermedad en la edad pediátrica se relacione con un fenotipo aún más adverso.

Hasta hace dos décadas, de todos los casos de diabetes en pacientes pediátricos, la DM2 comprendía sólo el 3%, pero el cambio en los estilos de vida que favorecen el desarrollo de obesidad, ha ocasionado el incremento en el porcentaje de casos, reportándose en un 45% en Norteamérica y 80% en Japón.⁸

En México, el 14% de los casos de DM2 se consideran de inicio temprano (entre 20 y 40 años)³ y en el 2007 aparece como la novena causa de muerte en el grupo de mujeres entre 15 y 19 años.² Se ha observado un incremento en la población pediátrica desde 1995, sin embargo, la incidencia y prevalencia actual de la DM2 en población pediátrica de nuestro país no se conoce, pero debido a que el sobrepeso y la obesidad tienen una tasa de incremento en la edad escolar de las más altas del mundo (1.1 pp/año), se espera un aumento paralelo y por lo tanto la relación entre los tipos de diabetes pueda ser muy similar al descrito para otras poblaciones.⁹

En un estudio realizado en pacientes pediátricos mexicanos se encontró que el 40% de los pacientes con DM2 tenían familiares de primer grado afectados y 81.5% de segundo grado. En cuanto a la condición nutricional 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.¹⁰

Factores de riesgo

La DM2 es una enfermedad multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales que interactúan predisponiendo o protegiendo al individuo de desarrollar DM2. Cuando los factores genéticos de susceptibilidad se combinan con factores ambientales nocivos se desencadena la expresión de la enfermedad.¹¹

I. Factores de riesgo ambiental

El tiempo en el que ha incrementado la DM2 no ha sido suficiente para que hayan existido cambios significativos en el genoma humano que por sí mismos expliquen el incremento en la DM2, por lo que los factores ambientales son en gran parte los responsables del incremento de la enfermedad en personas susceptibles.¹² Dentro de los factores ambientales identificados de riesgo para DM2 se encuentran los perinatales y socioeconómicos, así como los estilos de vida relacionados con los hábitos de alimentación y actividad física/sedentarismo.

Programación fetal y en el primer año de vida. El periodo gestacional y las primeras etapas de la vida extrauterina son capaces de programar alteraciones metabólicas que repercutirán en la vida adulta. Se han descrito como factores de riesgo para DM2 la diabetes gestacional,^{13, 14} peso al nacimiento ≤ 2500 g ó ≥ 4000 g,¹⁵ y el crecimiento acelerado durante los primeros meses de vida.¹⁶⁻¹⁸ Sin embargo, en esta etapa también se han identificado algunos factores protectores como la alimentación al seno materno.^{19, 20} El orden de nacimiento ha sido otro factor relacionado, de manera que los hijos que nacen de madres jóvenes o por el contrario mayores a los 35 años tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.²¹

Factores socioeconómicos. Diversos estudios han señalado que el nivel socioeconómico tiene una relación inversa con la incidencia de DM2, pudiendo ser explicada en parte por el nivel educativo y las actividades laborales.^{22, 23} Estos factores parecen tener influencia desde la infancia^{24, 25} y en diversos escenarios la deprivación social se ha señalado como uno de los contribuyentes para el desarrollo de la enfermedad.²⁶⁻²⁸

Hábitos de alimentación. Se ha observado un incremento paralelo entre la obesidad y la incidencia de DM2 en diversos grupos poblacionales.²⁹ Aproximadamente el 85% de los niños con DM2 son obesos, esto como resultado del cambio en los estilos de vida relacionados con una alimentación hipercalórica de fácil acceso y un mayor sedentarismo, hábitos que se aprenden y se comparten en el núcleo familiar ^{8, 30, 31, 32} El consumo de alimentos ricos en proteínas, grasas (principalmente saturadas) e hidratos de carbono simples, incrementan el riesgo de DM2 ^{8, 33-36} y por el contrario, las recomendaciones actuales de consumir cinco o más raciones de frutas y verduras diariamente, se han asociado con una disminución en el riesgo de presentar la enfermedad, esto debido al menor aporte calórico de estos alimentos y al incremento en el consumo de fibra ^{37, 38}. El menor consumo de algunos micronutrientes también ha sido relacionado con la presencia de DM2, entre los que se señalan el magnesio, calcio y vitamina D.³⁸⁻⁴¹ Por otra parte, diversas publicaciones han asociado la ingesta de otros compuestos como la cafeína como factor protector para el desarrollo de DM2.^{42, 43}

Actividad física. La urbanización y la tecnología han condicionado un menor gasto energético debido al incremento de actividades sedentarias, lo que ha favorecido el almacenamiento de energía en forma de grasa. En estudios prospectivos se ha observado que una actividad física moderada o intensa disminuye el riesgo de DM2,⁴⁴ mientras que las actividades sedentarias como el tiempo frente a una pantalla (televisión, computadora, videojuegos) favorecen el desarrollo de la enfermedad.^{45, 46} El sueño es otro de los factores que se ha relacionado con la presencia de DM2 y se ha observado que periodos cortos de sueño (<6 horas) o prolongados (>8.5 horas) incrementan el riesgo de presentar la enfermedad.^{47, 48}. Es importante señalar que al igual que los hábitos de alimentación los hábitos de actividad física son aprendidos y compartidos entre los integrantes de las familias.³²

II. Factores de riesgo genético

Se sabe que los factores genéticos pueden predisponer a ciertas enfermedades y permiten explicar por qué de todos los individuos expuestos a factores ambientales nocivos solo algunos desarrollan DM2, existiendo individuos con una alta susceptibilidad genética que toleran menos los factores ambientales y pacientes con poca susceptibilidad genética que son tolerantes a los agresores ambientales. Dentro de la evidencia de la participación de los factores genéticos en el desarrollo de la DM2 se encuentra la mayor prevalencia de la enfermedad en poblaciones de

riesgo como la asiática, hispana, afro-americana e indígena de Norteamérica, siendo los indios Pima la población más susceptible.⁴⁹⁻⁵¹ La agregación familiar, la heredabilidad y variantes SNP's de genes relacionados con la DM2 contribuyen también a la evidencia de la participación de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad.

Agregación Familiar y heredabilidad. Se ha observado que los familiares de pacientes con DM2 tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos sin antecedentes familiares. Los datos sugieren que aproximadamente 85% de los niños con DM2 cuentan con un familiar afectado y se ha estimado que cuando uno de los padres tiene DM2, la probabilidad de que sus hijos desarrollen la enfermedad es de 40%; mientras que si ambos padres la padecen, la probabilidad incrementa al 70%.⁵² También se ha propuesto que el riesgo es mayor cuando la madre es la que padece DM2 en relación al padre⁵³⁻⁶⁰ aunque esto no ha podido ser demostrado en otros estudios.⁶¹⁻⁶⁴ En niños México-americanos que ya padecen DM2, se ha reportado el antecedente de la enfermedad en el padre en un 15.9%, en la madre en 38.6% y en ambos en el 6.8%.⁶⁵ Sin embargo, las familias además de compartir factores genéticos también comparten factores ambientales que pudieran explicar la mayor frecuencia de la enfermedad en sus integrantes, pero la concordancia observada de DM2 en gemelos monocigotos del 50 al 80% vs 37% en gemelos dicigotos apoyan el papel de los factores genéticos en el riesgo familiar.⁶⁶ También se ha reportado una alta prevalencia de alteraciones de síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes afectados.^{67, 68}

Estudios de asociación genética. Se han realizado múltiples estudios genéticos en relación a la DM2 y se han postulado 213 genes candidatos en diversos estudios familiares y poblacionales.^{69, 70} Sólo entre el 5 y 10% de los casos de DM son causados por alteraciones monogénicas y la mayoría parece ser el resultado de la participación de diversos genes, cada uno con diferentes regiones de susceptibilidad o de protección, con efectos parciales y aditivos, que interactúan entre sí en distintas combinaciones y en donde cada uno de los factores ambientales involucrados pueden modificar su expresión y acelerar o retrasar el inicio de la enfermedad, de manera que el patrón de susceptibilidad de cada individuo puede resultar difícil de identificar.⁷¹⁻⁷³

Se ha considerado que aquellos genes que intervienen en la expresión de la función hepática y adipocitaria, la homeostasis de energía, disfunción de la célula beta y acción de la insulina sean los que confieran el riesgo de presentar DM2.^{74, 75} Investigaciones han identificado regiones

cromosómicas de susceptibilidad en distintas poblaciones y se han diseñado estrategias de mapeo genómico para definir genes específicos de riesgo basados en la herencia o segregación de marcadores genéticos en grupos familiares y poblacionales, demostrando la presencia de diferentes *loci* de susceptibilidad para DM2 en diferentes grupos étnicos.^{76, 77}

Con los resultados del proyecto del genoma humano se han podido detectar secuencias particulares de riesgo en estas regiones cromosómicas, sin embargo, la mayoría corresponde a SNP's.⁷⁰ los cuales son variaciones en la secuencia de ADN que afectan a un solo nucleótido y se presentan en más del 1% de la población. Los SNP's conforman hasta el 90% de las variaciones genómicas y pueden modificar secuencias de transcripción y traducción pudiendo alterar diversas vías metabólicas.⁷⁸

En diversos estudios se han confirmado *loci* de susceptibilidad para los genes *PPARG*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *HHEX/IDE*, *FTO* y *SLC30A8*, sin embargo, la asociación de riesgo varía entre las poblaciones.⁷⁹⁻⁸¹ La mayoría de los SNP's de estos genes se han asociado solamente con un 10 a 20% más de riesgo de desarrollar la enfermedad, sin embargo, un riesgo relativo mayor se puede obtener mediante la combinación de diversos marcadores.⁸²⁻⁸⁴

Los estudios en los que se han evaluado genes de susceptibilidad para DM2 en niños y adolescentes son escasos y no han mostrado resultados significativos. De los genes de riesgo descritos en adultos, el gen *TCF7L2* ha mostrado tener alguna asociación en estados prediabéticos y diabéticos⁸⁵ y el gen *HNF1-alfa* G319S ha sido otro de los genes de susceptibilidad confirmado en niños con DM2, pero solamente en una población nativa de Canadá.⁸⁶

El único estudio de familias de diabéticos tipo 2 de inicio en la edad pediátrica en México investigó el papel de los genes MODY (maturity-onset diabetes of the young) en el desarrollo de la enfermedad, sin encontrarse asociaciones relevantes y sin relacionarse con factores ambientales.^{87, 88}

Gen TCF7L2. Este gen también conocido como factor de transcripción 4 es el que con mayor consistencia y grado de asociación se ha relacionado con DM2 en distintas poblaciones.^{79-81, 89-92} Este gen se localiza en el cromosoma 10 y está involucrado en la función endocrina del

páncreas, de forma tal que defectos en este gen se relacionan con disminución en la cantidad de células β , alteraciones en el procesamiento de la insulina, defectos en la señalización del GLP1, alteraciones en la función de la célula α del páncreas y resistencia hepática a la insulina.^{93, 94}

El rs7903146 localizado en la posición 114748339 del intrón 3 y cuyo alelo ancestral comprende una citosina (C) y la variante alélica una timina (T), se ha identificado como el locus de mayor susceptibilidad de este gen, y se ha asociado con riesgo de diabetes con resultados reproducibles en diversos estudios y se reporta en distintos meta-análisis un OR entre 1.46 (IC 95% 1.46-1.51) y 1.96 (IC95% 1.79-2.15).⁹⁵⁻⁹⁷ Las mayores frecuencias de este polimorfismo se encuentran en África y Europa, mientras que en Asia y población nativa americana la frecuencia es menor. En México las frecuencias reportadas son de 0.095 en indígenas mayas, 0.073 en Guerrero y 0.179 en Indios Pima,⁹⁸ y se ha identificado la participación de este SNP en el riesgo de DM2 en población de Guerrero y Ciudad de México (OR 1.98 IC 95% 1.02-3.98 y OR 1.94 IC 95% 1.31-2.88 respectivamente).

Los portadores monocigotos TT muestran signos tempranos de alteraciones en la regulación del metabolismo de la glucosa, con una disminución en el procesamiento de la proinsulina y una elevación de la secreción postprandial del péptido inhibidor gástrico.⁹⁹ Se ha documentando un mayor efecto en relación a DM2 con este polimorfismo a menor edad.^{100, 101} En un estudio multiétnico de niños y adolescentes con DM2 se encontró que en afroamericanos cada copia del alelo T incrementa 1.97 el riesgo de DM2 al ajustar el riesgo por edad, sexo e IMC ($p < 0.0001$), mientras que esta asociación no se observó en blancos no hispanos⁸⁵ y al momento no se ha evaluado la participación de este polimorfismo en la presentación de DM2 en niños y adolescentes mexicanos.

Otro de los locus de susceptibilidad para DM2 del gen TCF7L2 es el rs290487 localizado en la región 114899721 del cromosoma 10, sin embargo, los estudios en relación a este polimorfismo no han sido consistentes.¹⁰² Los riesgos asociados al alelo menor se reportan entre OR 1.10 (IC95% 1.031 – 1.190) y OR 1.51 (IC95% 1.10-2.07).^{103, 104} La variante alélica de este SNP se ha asociado con elevación en las concentraciones de glucosa e insulina, así como una disminución en la sensibilidad a la insulina.¹⁰⁴

Gen ABCA1. Este gen codifica a una de las proteínas de la familia ABC (por sus siglas en inglés ATP- binding cassette), que utilizan ATP para generar la energía necesaria para transportar

metabolitos a través de membranas.¹⁰⁵ El gen ABCA1 se expresa en hígado, macrófagos, tejidos esteroideogénicos y células β pancreáticas y la función de la proteína a la que codifica es transportar colesterol y fosfolípidos a través de membranas participando en el eflujo de colesterol hacia las apolipoproteínas.^{106, 107} La insulina disminuye su expresión in vitro, mientras que la glucosa incrementa su expresión in vivo.^{108, 109} Se conocen más de 1000 sitios polimórficos de este gen y el conocimiento más importante de su función parte de la Enfermedad de Tangier en donde mutaciones homocigotas del gen condicionan la acumulación de ésteres de colesterol en órganos reticuloendoteliales y depleción de las partículas de HDL.¹⁰⁷ Se ha propuesto que las alteraciones en el función de este gen pueden llevar a la acumulación de colesterol en la célula β pancreática favoreciendo la lipotoxicidad que se observa en la fisiopatología de la DM2.¹¹⁰

La variante R230C localizada en la posición 106660656 del exón 7 en el cromosoma 9 se ha asociado con niveles bajos de colesterol HDL, obesidad y síndrome metabólico en población mexicana mestiza.¹¹¹ Además de lo anterior, esta variante ha sido asociada con DM2 en esta misma población (OR 2.50, $p=0.001$) y es aún mayor en menores de 45 años con (OR 3.77, $p=3.3 \times 10^{-6}$).¹¹²

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2 es un problema de salud pública en México que se ha extendido a la población pediátrica ocasionando un mayor tiempo de exposición a la enfermedad y por lo tanto la presentación temprana de sus complicaciones crónicas. En el desarrollo de la enfermedad interactúan diversos factores genéticos y ambientales, sin tenerse al momento información suficiente de la medida en que participan cada uno de ellos para condicionar la enfermedad a edades tempranas.

Se sabe que existe mayor incidencia de la enfermedad en grupos familiares en donde sus integrantes comparten factores genéticos y ambientales, sin embargo, se desconoce el por qué no todos los familiares desarrollan la enfermedad y de los que la presentan no se sabe por qué lo hacen de forma distinta. Se han identificado algunos factores genéticos de riesgo para DM2 en población mexicana, sin embargo, al momento no explican por completo la predisposición hereditaria, por lo que posiblemente existan genes de susceptibilidad propios que hasta la fecha no han sido completamente identificados. Falta realizar estudios que identifiquen factores genéticos, así como las interacciones de éstos con los factores ambientales que permitan explicar la susceptibilidad para el desarrollo de DM2 de inicio en la edad pediátrica.

IV. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la contribución de los factores genéticos en la presencia de DM2 en familias mexicanas con pacientes pediátricos afectados?

¿Cuál es el perfil metabólico en los integrantes de las familias de pacientes pediátricos con DM2?

¿Cuáles son los factores de riesgo ambiental presentes en las familias de niños y adolescentes con DM2?

V. JUSTIFICACIÓN

El incremento en la prevalencia e incidencia de DM2 en todos los grupos etarios en México y el alto costo que conlleva su atención y la de sus comorbilidades obliga a desarrollar estrategias de predicción y detección desde etapas tempranas de la vida. Las familias comparten factores ambientales y genéticos que los pueden predisponer o proteger para el desarrollo de DM2, resultando un modelo útil para el estudio de estos factores. Es necesario generar modelos de predicción y prevención de la enfermedad que involucren aspectos relacionados con la susceptibilidad genética específica de la población mexicana, incorporando además factores ambientales que interactúen con la expresión génica adelantando o retrasando el inicio de la enfermedad. Lo anterior, permitirá establecer medidas que limiten la aparición de la enfermedad y sus complicaciones.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar factores de riesgo genético asociados con la presencia de DM2 en las familias de niños y adolescentes mexicanos con la enfermedad.

Objetivos específicos

1. Estimar la agregación familiar de DM2 en familias de pacientes pediátricos afectados.
2. Identificar el patrón de transmisión parental de DM2 en las familias de pacientes pediátricos con la enfermedad.

3. Estimar la heredabilidad de la DM2 y de las alteraciones metabólicas relacionadas en población mexicana.
4. Identificar la asociación de los SNP's rs290487 y rs7903146 del gen TCF7L2 y rs9282541 del gen ABCA1 con la presencia de DM2 en familias de niños y adolescentes con la enfermedad.

Objetivos secundarios

1. Describir el perfil metabólico de las familias de pacientes pediátricos con DM2 y compararlo con familias de controles sin la enfermedad.
2. Describir los factores de riesgo ambiental (perinatales, socioeconómicos, hábitos de alimentación y actividad física) en familias mexicanas con pacientes pediátricos afectados y compararlos con familias de controles sin la enfermedad.

VII. HIPÓTESIS

1. Las familias mexicanas de pacientes pediátricos con DM2 tendrán un 15% más de antecedentes familiares de DM2 en comparación a las familias de controles sin la enfermedad.
2. La transmisión de la enfermedad será 10% mayor por rama materna en comparación con la rama paterna en las familias de pacientes pediátricos con DM2.
3. La heredabilidad de la DM2 será mayor al 50% en las familias de niños y adolescentes afectados.
4. La variante alélica del rs290487 del gen TCF7L2 se asociará con un riesgo de DM2 1.36 veces mayor en familias de pacientes pediátricos afectados en comparación con familias de controles sin la enfermedad.
5. La variante alélica del rs7903146 del gen TCF7L2 se asociará con un riesgo de DM2 3.98 veces mayor en familias de pacientes pediátricos con la enfermedad en comparación con familias de controles sin la enfermedad.

6. La variante alélica del rs9282541 del gen ABCA1 se asociará con un riesgo de DM2 3.77 veces mayor en familias de pacientes pediátricos con la enfermedad en comparación con familias de controles sin la enfermedad.

VIII. MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio de casos y controles de base familiar que considera a familias de pacientes pediátricos con DM2 y familias de niños sin la enfermedad. Este tipo de estudio permite un abordaje “híbrido” el cual ayuda a enriquecer el análisis genético en enfermedades de baja prevalencia y alelos de poca frecuencia ya que permite realizar comparaciones de forma global y entre los diferentes integrantes de las familias, así como el análisis de variables entre individuos con diferentes grados de parentesco. Por otra parte, este tipo de diseño permite analizar datos sobre agregación familiar, ligamiento parental y heredabilidad.¹¹³

Unidad de análisis

Familiar e individual

Criterios de inclusión

- **Familias caso:** son en las que existe un caso índice de DM2 de ambos sexos, menores de 18 años, con diagnóstico reciente de DM2 (menos de un mes) de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes¹¹⁴ y sus familiares de primer grado, con origen mestizo en tres generaciones.
- **Familias control:** conformadas por padres e hijos sin DM2 al momento del estudio, en donde alguno de los integrantes comparten la edad y género del caso índice. Estas familias no debían de tener relación familiar con las familias caso y contar con el antecedente de origen mestizo en tres generaciones.

Criterios de no inclusión

- Menores de 8 años y mujeres embarazadas no fueron incluidos en la realización de las pruebas bioquímicas y genéticas, únicamente se consideraron para las variables obtenidas mediante interrogatorio.

- Los integrantes de las familias con enfermedades crónicas que modificaban las variables bioquímicas (enfermedades autoinmunes, oncológicas, etc.), exceptuando síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares fueron incluidos únicamente en la valoración obtenida por interrogatorio.
- Sujetos que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes y/o familiares en los que no se obtuvo la cantidad adecuada de sangre para realizar los estudios y que no fue posible tomar una nueva muestra.

Variables de estudio

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

Variables independientes / predictoras: antecedentes familiares de DM2 y los SNP's rs290487 y rs7903146 del gen TCF7L2 y rs9282541 del gen ABCA1.

Variables potencialmente modificadoras de efecto: perfil metabólico y factores de riesgo perinatal, socioeconómico, hábitos de alimentación y actividad física.

Cálculo del tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó considerando cada uno de los factores genéticos analizados. Se utilizó el programa PS v3.0.43 para la estimación de la muestra en relación a la agregación familiar y transmisión parental.

Considerando un estudio de casos y controles pareados, con una diferencia reportada en la literatura de 15% en el antecedente de familiares con DM2 entre casos con la enfermedad y controles sanos, con un poder de 0.9 y una probabilidad de error tipo 1 de 0.05 se obtuvo un tamaño de muestra de 25 familias en cada grupo.

El cálculo de muestra para transmisión parental se realizó de acuerdo a lo reportado en la literatura considerando una diferencia entre la transmisión materna y la paterna de 10%, con un poder de 0.9 y una probabilidad de error tipo 1 de 0.05, con lo que se obtuvo un tamaño de 18 familias que contarán con el antecedente de herencia por rama materna y paterna.

Para el cálculo del tamaño de muestra de los SNP's se utilizó el programa Quanto versión 1.2 diseñado para el cálculo del tamaño de muestra para estudios de asociación génica. El programa utiliza un modelo logístico basado en la siguiente fórmula:

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

Los datos utilizados para el cálculo fueron $\alpha=0.05$, dos colas, poder=0.9, estudio de casos y controles, herencia no mendeliana, probabilidad de la enfermedad de 0.148.

Para el rs7903146 del gen se consideró un OR=3.98 y una frecuencia del alelo menor de 0.179, obteniéndose una muestra de 37 familias por grupo y para el rs9282541 del gen *ABCA1* se consideró un OR= 3.77 y una frecuencia del alelo de 0.372, obteniéndose una muestra de 44 familias por grupo.

Considerando un 20% más del mayor tamaño de muestra estimado se calculó estudiar a 48 familias caso y 48 familias control.

Selección de la muestra

- **Familias caso.** Se realizó la invitación para participar a las familias de pacientes que acudieron a la Clínica de Diabetes del Hospital Infantil México durante los meses de agosto de 2009 a diciembre de 2010.
- **Familias control.** Se consideraron controles de base poblacional solicitando a las familias del grupo de casos que invitaran a amigos, vecinos, o conocidos que cumplieran con los criterios de inclusión.

Procedimientos

Se realizó la invitación a los participantes y se les explicaron las características del estudio, objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios. A quienes aceptaron participar se les solicitó la firma de las cartas de consentimiento informado, asentimiento y autorización para la realización de estudios genéticos (Anexos 6 a 8). Los pacientes acudieron en dos ocasiones para la

realización del estudio. En la primera vista se solicitó que acudieran con un ayuno de 12 horas y se realizaron los siguientes procedimientos y mediciones:

1. Se obtuvo la información sobre antecedentes familiares, perinatales y socioeconómicos (Anexo 1).
2. Se realizó la medición de presión arterial, peso, talla y circunferencia de cintura (CC).
3. Se tomó una muestra de sangre capilar para determinación de glucemia.
4. Se realizó la extracción de 15 ml de sangre venosa los cuales fueron utilizados de la siguiente manera: 4 ml para la determinación de glucosa y perfil de lípidos, 3 ml para la determinación de insulina y péptido C, 3 ml para la determinación de HbA1c y 5 ml para la realización de los estudios genéticos.
5. En los casos en que no se tenía el antecedente de diabetes y el resultado de la determinación de glucemia capilar fue ≥ 126 mg/dl, se esperó al resultado de la glucemia central en ayuno para valorar la realización de la curva de tolerancia oral a la glucosa.
6. En aquellos pacientes que no tenían el diagnóstico de diabetes y la glucemia capilar fue ≤ 126 mg/dl y/o una glucemia central ≤ 126 mg/dl, se les realizó una segunda extracción de 2 ml de sangre venosa para determinación de glucosa plasmática y 2 ml para la determinación de insulina 120 min posteriores a una carga oral de glucosa anhidra de 1.75 g/kg (con máximo de 75 g). El total de sangre para los pacientes diabéticos fue de 15 ml y el de los participantes sin diabetes fue de 19 ml.
7. Al término de las pruebas se les prestó un podómetro y se les solicitó que lo utilizara cada uno de los miembros de la familia por lapsos de 24 horas durante 3 días y se registró el número de pasos al día de cada participante.

Se programó una segunda visita 2 semanas posteriores a la primera cita, en donde se realizaron los siguientes procedimientos.

1. Se aplicaron los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos y de actividad física (Anexos 4 y 5).
2. Se realizó la prueba de Harvard para evaluar la condición física de los participantes.
3. Se entregó por escrito un resumen de la valoración médica y de los exámenes de laboratorio. Así mismo, los pacientes recibieron consejería sobre estilos de vida para disminuir el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. En los casos en que los resultados fueron anormales se refirió a los participantes a los servicios de salud correspondiente.

La aplicación de los cuestionarios sobre hábitos de alimentación y actividad física, así como las mediciones de presión arterial, antropométricas y de condición física fueron realizadas por personal médico y de enfermería de los Departamentos de Endocrinología y Salud Comunitaria del Hospital Infantil de México, quienes fueron previamente capacitados para la realización de las mediciones y se mantuvieron cegados a la condición de los participantes. Las pruebas bioquímicas fueron procesadas en el Laboratorio Central y el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos el cual contenía 110 alimentos. El consumo se estimó por mes, semana o día. La cantidad consumida se obtuvo considerando el tipo de alimento y las unidades de medida como: pieza, vaso, plato, cuchara, etc., así como el tamaño de la unidad de medida: chico, mediano y grande, transformándose en gramos o mililitros por día. La energía y nutrimentos ingeridos, se calcularon utilizando la base de datos de alimentos de la USDA-SR23. Para su análisis, los alimentos se agruparon en sólidos y líquidos, y posteriormente se reagruparon según su composición nutrimental. El consumo de alimentos se analizó según el consumo de gramos o mililitros al día.

Mediante un cuestionario se estimó el ejercicio. A partir de los días y tiempo a la semana que el niño dedica a practicar deportes como soccer, futbol americano, voleibol, basquetbol, bicicleta, natación etc., se estimaron los equivalentes metabólicos (MET), los cuales para su análisis se agruparon en terciles.

El sedentarismo se evaluó con: tiempo frente a una pantalla (TV, computadora o videojuegos), categorizándola en ≤ 2 h/d y >2 h/d, horas al día sentado, y preguntando el tipo de transporte que utiliza para ir y regresar de la casa a la escuela en un día ordinario entre semana. Además se estimaron las horas de sueño de siesta y por la noche.

La prueba de Harvard, también conocida como prueba del escalón, consistió en registrar los latidos del corazón posterior a subir y bajar con ambos pies un escalón de 30 cm de alto, 42 cm de ancho y 38 cm de profundidad durante 5 min a un ritmo de 30 veces por minuto. El registro de la frecuencia cardíaca se realizó después de haber terminado los 5 min o de que el paciente suspendiera la prueba de forma prematura por fatiga, realizándose la medición de la frecuencia cardíaca a los 0, 1 y 2 min post ejercicio. Posteriormente se calculó el índice de recuperación dividiendo el tiempo total en minutos multiplicado por 100 entre la suma de las 3 determinaciones de frecuencia cardíaca. Estudios previos han indicado que el índice de recuperación se considera pobre si es menor a 55, bajo de 55 a 64, alto de 65 a 79, bueno de 80 a 89 y excelente de más de 90.¹¹⁵

El peso se midió en una báscula digital (Seca, Hamburg, Germany); la estatura con un estadímetro (Seca 225 stadiometer Hamburg, Germany). La CC se midió en posición de pie, entre el punto más alto de la cresta iliaca y la parte más baja del margen costal, en la línea media axilar, al final de una exhalación, estando los niños subidos sobre un banco antropométrico, para que al momento de tomar la lectura disminuyera el error de paralaje. Considerando los valores de la NHANES III, se clasificó la circunferencia de cintura en 3 categorías, una si la CC fue menor al percentil 75, dos si la CC fue de percentil 75 al 89.9, y tres si la CC fue mayor del percentil 90¹¹⁶. La presión arterial fue medida en el brazo derecho en una visita, usando un esfigmomanómetro de mercurio (ALPK2, Tokyo, Japan) y con un manguito apropiado a la longitud y perímetro del brazo de los niños, siguiendo los lineamientos del National High Blood Pressure Education Program del 2004.¹¹⁷ Previo reposo de 5 minutos, se tomaron tres lecturas de presión arterial a cada participante en posición sentada, con un lapso de 1-2 minutos entre cada una de las mediciones, se consideró como el valor de la presión arterial el promedio de las tres mediciones. Se consideró como elevación de la presión arterial si las cifras eran igual o mayor al percentil 90 de acuerdo a edad, sexo y estatura.¹¹⁷ Se consideró obesidad cuando el percentil de IMC fue igual o mayor del percentil 95 para la edad y sexo de acuerdo con las referencias del centro de control de enfermedades (CDC) 2000.¹¹⁸ A los padres se les midió el peso, la estatura, la CC y la presión arterial en las mismas circunstancias que a sus hijos. Se

consideró como sobrepeso si el IMC fue igual o mayor a 25 kg/m² pero menor de 30 kg/m² y obesidad si el IMC fue igual o mayor a 30 kg/m².¹¹⁹ La CC se clasificó como de riesgo elevado si fue mayor de 80 pero menor de 88 en mujeres y mayor 95 pero menor de 102 en hombres; asimismo, se consideró como de riesgo muy elevado si fue mayor de 88 en mujeres y mayor de 102 en hombres ¹²⁰. Se consideró hipertensión arterial si la presión arterial sistólica/diastólica fue mayor de 140/90 en ambos sexos.

Definición del Síndrome Metabólico (SM)

El SM se definió de acuerdo a los lineamientos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹²¹, con excepción de la presión arterial para la cual se usaron los lineamientos de la fuerza de tarea de Norteamérica.¹¹⁷ Se consideró que un individuo cursaba con SM cuando tenía tres o más de los siguientes componentes: IMC \geq 25 kg/m² en adultos y \geq p85 en niños y adolescentes; circunferencia de cintura \geq 95 cm en hombres, \geq 80 cm en mujeres y \geq p75 en niños y adolescentes; presión arterial sistólica \geq 130 mmHg en adultos y \geq p90 en niños y adolescentes; presión arterial diastólica \geq 85 mmHg en adultos y \geq p90 en niños y adolescentes; glucosa de ayuno \geq 100 mg/dL; colesterol total \geq 200 mg/dL; colesterol LDL \geq 130 mg/dL, colesterol HDL \leq 50 mg/dL en mujeres y \leq 40 mg/dL en hombres, niños y adolescentes.; y triglicéridos \geq 150 mg/dL.

Estudios genéticos

El aislamiento del DNA se realizó 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 evaluaron por espectrofotometría a 260/280 nm y fraccionamiento electroforético en geles de agarosa al 1.0 % teñidos con bromuro de etilio. Los polimorfismos de una sola base en los alelos de cada uno de los genes estudiados fueron detectados por fluorescencia utilizando tecnología de Applied Biosystems (www.appliedbiosystems.com), haciendo uso del equipo ABI Prism 7900HT y sondas TaqMan. Los datos se analizaron por medio del software del equipo para obtener la frecuencia de homocigotos para el alelo ancestral y la variante, así como de los heterocigotos. Los polimorfismos analizados fueron el rs290487 y rs7903146 del gen TCF7L2 y el rs9282541 del gen ABCA1, obteniéndose en todos los casos una genotipificación mayor al 90%. Las determinaciones fueron realizadas en la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica de la UMAE del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del IMSS.

Análisis estadístico

Los datos fueron capturados y analizados en el paquete estadístico STATA v11.0. Se obtuvo estadística descriptiva con determinación de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables nominales. Se realizó un análisis bivariado para identificar diferencias entre los integrantes de las familias caso y control de las variables relacionadas con el perfil bioquímico, antecedentes perinatales, antecedentes familiares de diabetes, características socioeconómicas, hábitos de alimentación y actividad física. Se utilizó la prueba de t de Student para las variables numéricas con distribución normal, Wilcoxon para las que no presentaban una distribución normal y chi cuadrada para las variables nominales.

Se analizó la asociación de los factores de riesgo ambiental y genético con la presencia DM2 mediante modelos de regresión logística de aquellas variables que mostraron diferencias significativas entre los integrantes de las familias caso y control o que biológicamente estaban consideradas como relevantes para el estudio.

Se comparó la frecuencia de antecedentes familiares por rama materna y paterna en las familias caso para identificar un patrón de herencia paternal. Se estimó la heredabilidad para DM2 y las alteraciones metabólicas relacionadas, considerando el índice de heredabilidad (h^2) como aquel que representa la proporción de la varianza fenotípica que es atribuible a los factores genéticos. Esta estimación se realizó utilizando el paquete estadístico S.A.G.E. respaldado por el U.S. Public Health Service Resource Grant (RR02655) del National Center for Research Resources.¹²² Se estimaron las correlaciones entre individuos no relacionados genéticamente (madre-padre) e individuos con diferentes grados de parentesco (madre-hijo, padre-hijo, hermano-hermano).

Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNP's estudiados y se corroboró el equilibrio de Hardy y Weinberg en las familias del grupo control. Para evaluar la asociación de un polimorfismo con la enfermedad se contrastó la hipótesis de asociación mediante la prueba de chi cuadrada y se calcularon los OR de cada genotipo respecto al alelo ancestral para cuantificar la magnitud de la asociación. Se ajustó el análisis por edad, sexo e IMC mediante regresión logística multivariada. Se analizó el modelo dominante suponiendo que una única copia del alelo es suficiente para modificar el riesgo y el codominante en donde cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente y no aditivo y se comparan heterocigotos y homocigotos por

separado respecto a los homocigotos del alelo más frecuente. Además, fue posible estimar la fracción de riesgo atribuible calculado de la siguiente manera:

$$1 - \left[\frac{1}{p^2 OR_{\text{homocigoto}} + 2p(1-p) OR_{\text{heterocigoto}} + (1-p)^2} \right]$$

En donde p = a la frecuencia del alelo de riesgo.

Se consideró significancia estadística con un valor de $p \leq 0.05$.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

Dado que se determinaron muestras de sangre con un máximo de 19 ml, se consideró un estudio con riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17, título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación, por lo que se solicitaron cartas de asentimiento y de consentimiento informado (Anexos 6 y 7). El riesgo consistió en dolor, equimosis y mareo de los pacientes y en los casos en que se presentó se dio apoyo al paciente para la recuperación de los síntomas.

Dado que se obtuvo muestras de material genético, se solicitó la firma de autorización para la realización de estudios genéticos y en caso de que los pacientes aceptaran se solicitó el consentimiento para la conservación de muestras para estudios futuros. Los resultados se analizaron de manera grupal, por lo que no se publicarán resultados individuales y se ha mantenido la confidencialidad de los pacientes. Los participantes tuvieron 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, asimismo, todos los pacientes recibieron orientación en cuanto a la prevención de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, y los que lo requirieron fueron referidos al servicio de salud correspondiente.

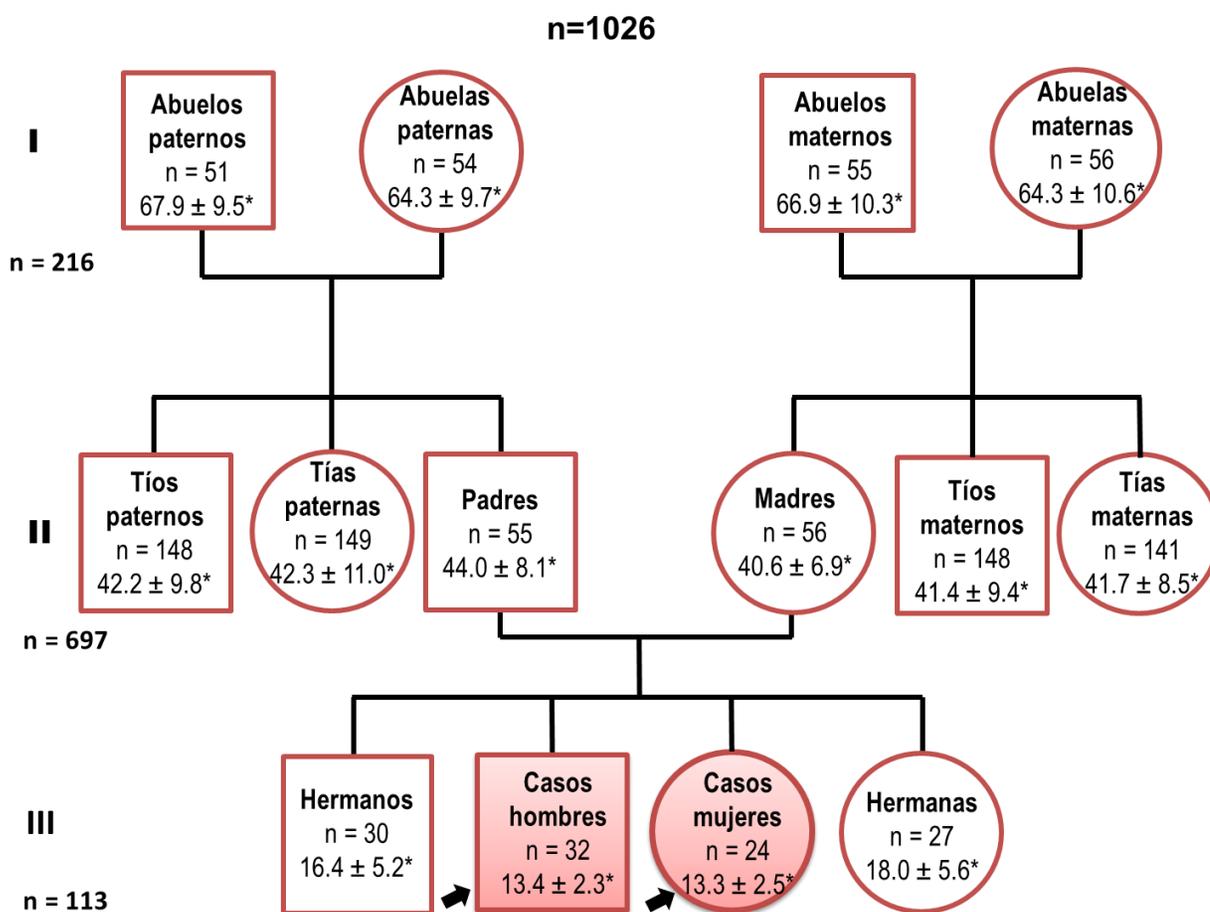
El tratamiento de los residuos de las muestras se realizó de acuerdo a los reglamentos oficiales vigentes para el manejo de los residuos peligrosos biológico infecciosos.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez con registro HIM/2009/017 y recibió financiamiento a través de la Convocatoria para apoyo a la investigación por Fondos Federales 2009.

X. RESULTADOS

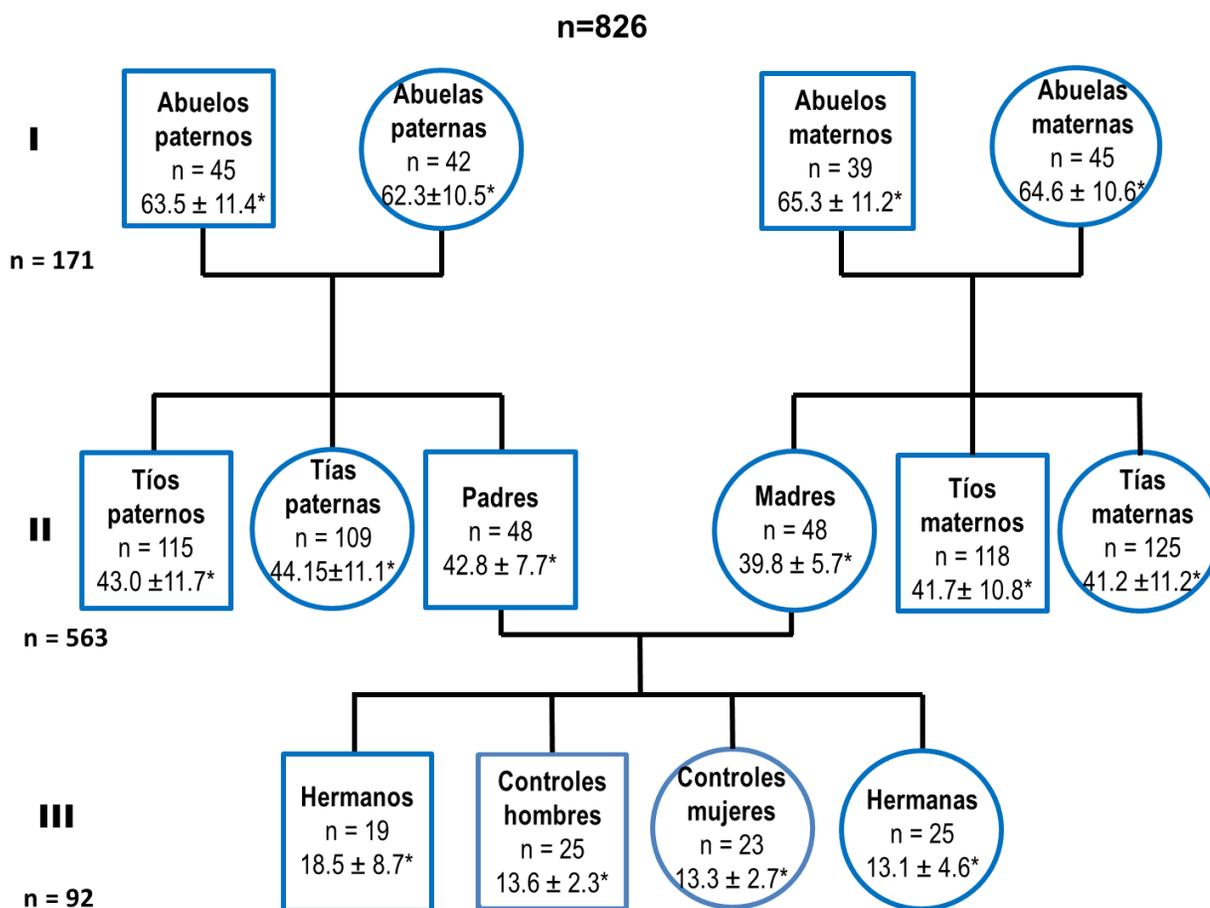
Se incluyeron 56 familias de niños y adolescentes con DM2 y 48 familias de niños control. Se obtuvo la información sobre el antecedente de DM2 en tres generaciones con un total de 1852 individuos (1026 de las familias caso y 826 de las familias control). De los familiares de segundo grado (abuelos y tíos) los datos se obtuvieron únicamente mediante interrogatorio y en los familiares de primer grado (padres y hermanos) se corroboró la información mediante pruebas bioquímicas. En las **Figuras 1 y 2** se presentan los datos sobre el número de participantes por grado de parentesco, así como la distribución por edad y sexo tanto de las familias caso como en las familias control.

Figura 1. Integrantes de las familias caso.



*Edad en años (media ± DE).

Figura 2. Integrantes de las familias control.



*Edad en años (media ± DE).

Las edades de los integrantes de las familias caso y las familias control fueron similares y solamente se observaron diferencias en la edad de las hermanas caso y las hermanas control (18.0 ± 5.6 vs 13.1 ± 4.6 años, $p < 0.001$). Se puede observar además que en relación a sus hermanos los casos índice tenían una menor edad (hombres 13.4 ± 2.3 años y mujeres 13.3 ± 2.5) en comparación a sus hermanos (16.4 ± 5.2 años) y hermanas (18.0 ± 5.6 años).

La valoración del perfil metabólico y la búsqueda de factores de riesgo ambiental y genético se realizaron en familiares de primer grado. En las familias caso, de los 55 padres identificados solamente 38 aceptaron participar en el estudio y de las madres 4 de ellas no fueron incluidas debido a que habían fallecido por complicaciones de diabetes en 2 de los casos o a que se encontraban separadas del núcleo familiar. En las familias control 1 mamá y 13 papás no aceptaron participar en el estudio.

A continuación se presentan los resultados de acuerdo a los siguientes apartados:

- **Perfil metabólico** (características clínicas y pruebas bioquímicas)
- **Factores de riesgo ambiental** (perinatales, socioeconómicos, hábitos de alimentación y actividad física).
- **Factores de riesgo genético** (agregación familiar, transmisión parental, heredabilidad y análisis de SNP's).

PERFIL METABÓLICO

1. Características Clínicas

Al evaluar la condición nutricia no se observaron diferencias en el IMC y la circunferencia de cintura entre los integrantes de las familias caso y las familias control, sin embargo, cabe señalar como se muestra en el Cuadro 1, en los padres y las madres de ambos grupos el promedio de IMC se encontraban en rangos de sobrepeso y obesidad ($IMC >24.9 \text{ kg/m}^2$) y el promedio de circunferencia de cintura se encontraba en rangos de obesidad abdominal ($\geq 95 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 80 \text{ cm}$ en mujeres).

Considerando que los casos índice incluidos tenían menos de un mes de diagnóstico una gran parte de ellos presentaban una pérdida de peso reciente y al interrogar sobre el peso previo a la aparición de síntomas de diabetes se encontró un mayor IMC en los casos que en los controles ($26.7 \text{ kg/m}^2 \pm 5.8$ vs $24.4 \text{ kg/m}^2 \pm 6.1$, $p < 0.05$).

Si bien las cifras promedio de presión arterial se encontraban dentro de parámetros normales en los integrantes de las familias, se observaron mayores niveles de presión arterial tanto sistólica ($111.9 \text{ mmHg} \pm 16.8$ vs $103.4 \text{ mmHg} \pm 14.1$) como diastólica ($70.5 \text{ mmHg} \pm 11.2$ vs $66.5 \text{ mmHg} \pm 8.2$) en las madres caso en comparación a las madres control ($p < 0.05$).

Cuadro 1. Condición nutricia y presión arterial entre los integrantes de las familias caso y familias control.

Parámetro	Caso índice y niño control		Padres		Madres		Hermanos	
	Caso (n = 56)	Control (n = 48)	Caso (n = 38)	Control (n = 35)	Caso (n = 52)	Control (n = 47)	Caso (n = 57)	Control (n = 44)
IMC previo (kg/m ²)	26.7 ± 5.8	24.4 ± 6.1*	-	-	-	-	-	-
IMC actual (kg/m ²)	25.4 ± 5.2	24.4 ± 6.1	30.7 ± 5.0	29.1 ± 4.5	30.5 ± 6.0	28.9 ± 5.6	24.7 ± 5.2	23.6 ± 5.5
CC(cm)	86.9 ± 15.4	82.2 ± 15.7	99.1 ± 13.1	97.4 ± 11.8	95.9 ± 13.1	91.1 ± 12.3	83.6 ± 12.3	79.7 ± 14.9
PAS (mmHg)	95.2 ± 12.9	91.8 ± 15.2	115.7 ± 18.4	111.0 ± 22.3	111.9 ± 16.8	103.4 ± 14.1**	96.1 ± 13.8	93.3 ± 15.5
PAD (mmHg)	60.3 ± 10.9	56.9 ± 11.9	73.7 ± 11.1	71.2 ± 15.1	70.5 ± 11.2	66.5 ± 8.2*	60.6 ± 8.0	59.9 ± 10.6

Valores expresados en media (±DE). *p<0.05, **p<0.01.

CC circunferencia de cintura, PAS presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica.

2. Perfil Bioquímico

En el Cuadro 2 se muestran los resultados de las pruebas bioquímicas en relación al metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina y perfil de lípidos tanto de las familias caso como de las familias control. Se detectaron 5 casos de DM2 en las familias caso que no sabían que tenían la enfermedad (4 madres y 1 padre). La curva de tolerancia oral a la glucosa se realizó únicamente a 44 de las 52 madres y 32 de los 38 padres de las familias caso, ya fuera porque se conocían diabéticos o porque la glucosa en ayuno fue ≥ 126 mg/dL.

Como se esperaba, los niveles de glucosa en ayuno y HbA1c fueron mayores en los grupos en que había pacientes diabéticos (caso índice, madres y padres caso) en comparación a sus contrapartes de las familias control, sin embargo, no se identificaron diferencias en estos parámetros al comparar a los hermanos de ambas familias. En cuanto a la glucosa 2 horas post carga, no se observaron diferencias entre los integrantes de las familias caso y las familias control. En lo referente a la HbA1c se observa que a pesar de que los valores fueron menores en los integrantes de las familias control el promedio de todos los participantes fue $\geq 5.7\%$, el cual se considera como el punto de corte para riesgo de diabetes. Por otra parte considerando únicamente a las madres diabéticas el promedio de HbA1c fue de 10.2 ± 3.0 y los padres diabéticos de 10.8 ± 4.5 .

No se observaron diferencias en relación a la insulina en ayuno, insulina 2 horas post carga y péptido C, mientras que la determinación de HOMA-IR, como se esperaba, mostró diferencias entre el caso índice y el niño control (4.1 vs 2.2 , $p < 0.01$).

En relación al perfil de lípidos se pudo identificar un patrón adverso en los casos índice en comparación a los niños control tanto en colesterol total (169 mg/dL vs 150.9 mg/dL, $p < 0.001$), colesterol LDL (104.4 mg/dL vs 85.4 mg/dL, $p < 0.01$) y triglicéridos (156.0 mg/dL vs 114.1 mg/dL, $p < 0.001$). En el resto de los integrantes de las familias se observaron diferencias en el promedio de triglicéridos de las madres siendo de 195.4 mg/dL en las familias caso y de 148.1 mg/dL en las familias control. A pesar de que no se identificaron otras diferencias en el perfil de lípidos entre las familias caso y las familias control, es importante señalar que el promedio de colesterol total se encontró en parámetros de riesgo (> 200 mg/dL) en las madres caso, los niveles de colesterol HDL se encontraron por debajo del ideal esperado para las madres de ambas familias (< 50 mg/dL) y para los padres de las familias caso (< 40 mg/dL), así como el promedio de

triglicéridos fue >150 mg/dL en los casos índice, madres caso, padres caso, padres control y hermanos control.

1. Síndrome Metabólico

La prevalencia de SM en los niños caso fue de 41.8% en comparación con los niños control de 11.1%. Al comparar los casos índice con los niños control, además de que los primeros presentaban con mayor frecuencia alteraciones en el metabolismo de la glucosa, se observó que los casos índice tenían un mayor IMC considerando el antecedente previo a la pérdida de peso, además de mayor frecuencia obesidad abdominal medida a través de la circunferencia de cintura (una vez que los pacientes fueron diagnosticados). También fue posible identificar un 13% más de casos con hipertrigliceridemia en los pacientes diabéticos en comparación a los niños control (Figura 3 A).

Entre los padres caso y control solamente se identificaron diferencias significativas en la frecuencia de alteraciones de la glucosa de ayuno (29 vs 6%, $p<0.05$), mientras que la presencia de obesidad, obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia fue similar en ambos grupos (Figura 3 B). Por el contrario, en las madres además de la mayor frecuencia de alteraciones en la glucosa de ayuno (35 vs 6%, $p<0.05$), también se observó mayor frecuencia de hipercolesterolemia (43 vs 23%, $p<0.05$), niveles altos de colesterol LDL (22 vs 6%, $p<0.05$) y mayor prevalencia de hipertrigliceridemia (53 vs 34%, $p<0.05$) (Figura 3 C).

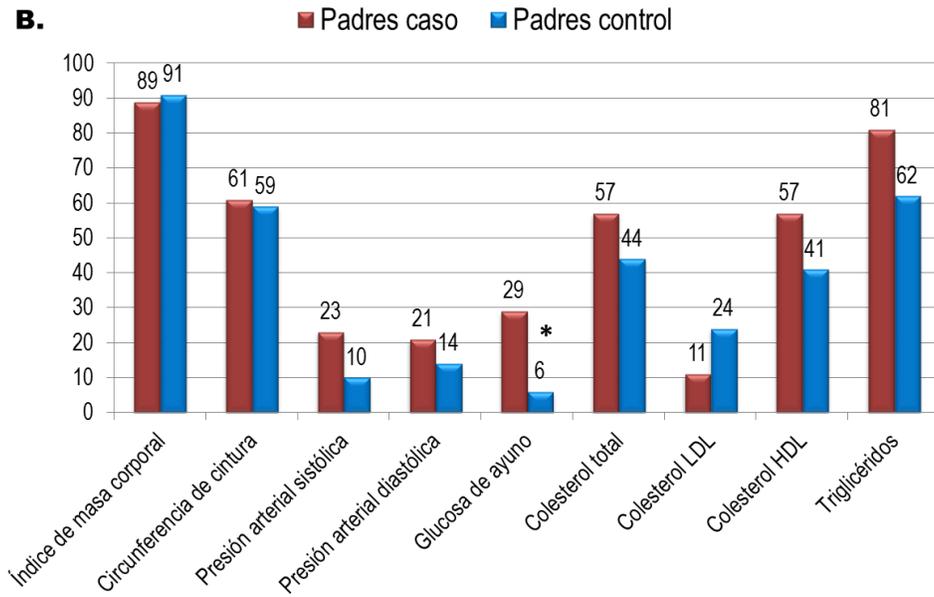
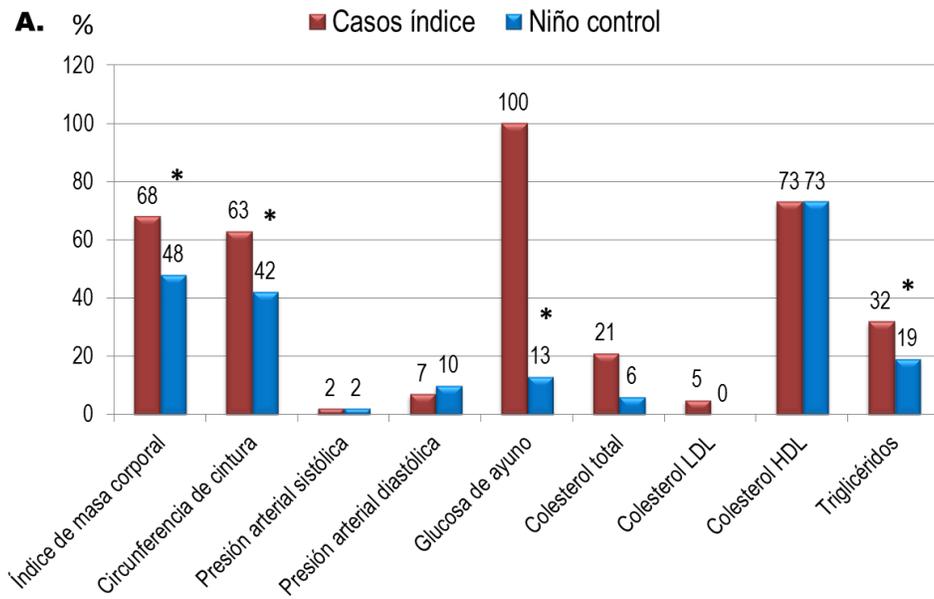
Entre los hermanos de las familias caso y las familias control se observaron frecuencias similares de alteraciones metabólicas exceptuando la hipertrigliceridemia que en este caso fue menor en los hermanos caso que en los hermanos control (19 vs 39%, $p<0.05$) (Figura 3 D).

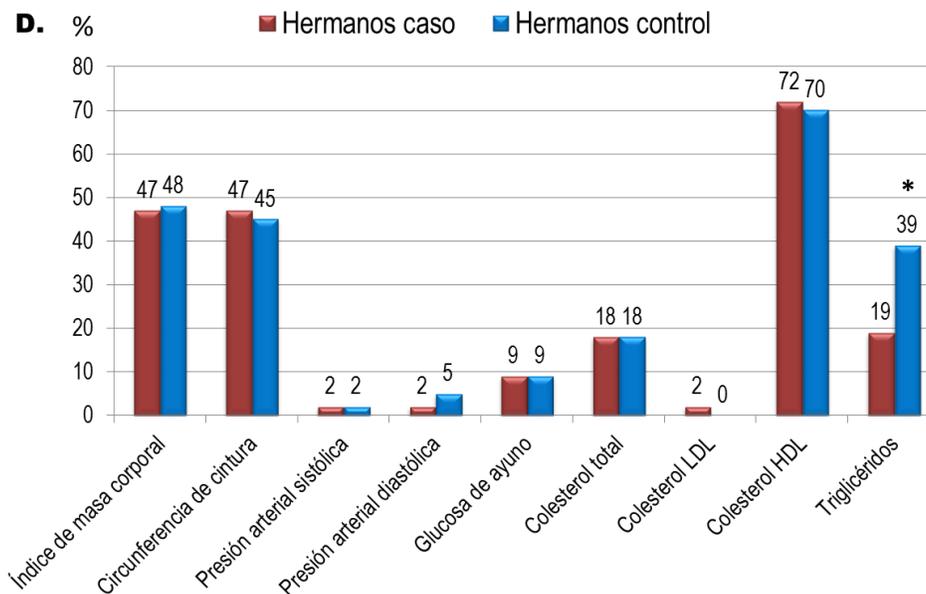
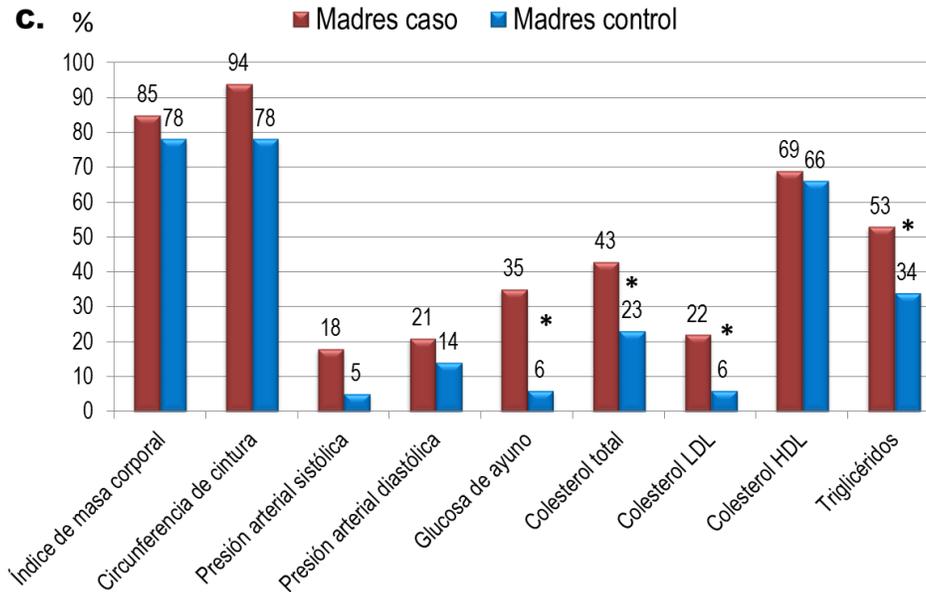
Cuadro 2. Perfil bioquímico de los integrantes de las familias caso y control.

Parámetro	Caso índice y niño control		Padres		Madres		Hermanos	
	Caso (n = 56)	Control (n = 48)	Caso (n = 38)	Control (n = 35)	Caso (n = 52)	Control (n = 47)	Caso (n = 57)	Control (n = 44)
Glucosa ayuno (mg/dL)	147.8 ± 83.8	88.7 ± 8.4***	128.3 ± 85.7	96.5 ± 18.2*	135.3 ± 73.0	91.6 ± 13.9***	88.4 ± 10.0	90.1 ± 24.3
Glucosa 120 min (mg/dL)	-	98.3 ± 21.5	115.5 ± 41.9	115.9 ± 59.2	125.7 ± 32.2	112.9 ± 45.5	99.7 ± 29.6	92.3 ± 26.0
HbA1c (%)	9.2 ± 3.7	5.6 ± 0.3***	7.0 ± 3.2	5.9 ± 0.9*	7.6 ± 2.8	5.9 ± 0.43***	5.7 ± 0.4	5.7 ± 0.7
Insulina basal (mUI/mL)	11.8 ± 12.7	9.7 ± 9.5	8.1 ± 4.9	7.8 ± 7.2	8.5 ± 5.8	8.8 ± 8.4	7.6 ± 6.0	8.2 ± 5.4
Insulina 2 horas (mUI/mL)	-	58.3 ± 56.9	59.8 ± 56.9	48.3 ± 51.9	75.8 ± 65.6	55.4 ± 39.9	51.2 ± 49.7	44.5 ± 31.4
HOMA-IR	4.1 ± 4.6	2.2 ± 2.3**	2.2 ± 1.4	2.0 ± 1.9	2.6 ± 2.1	2.0 ± 1.9	1.7 ± 1.4	1.9 ± 1.4
Péptido C (ng/dL)	2.2 ± 1.9	2.5 ± 1.3	3.2 ± 2.9	2.6 ± 1.1	2.6 ± 1.1	2.6 ± 1.1	2.2 ± 1.0	2.3 ± 1.1
Colesterol total (mg/dL)	169.0 ± 36.0	150.9 ± 30.4**	195.5 ± 37.5	197.9 ± 36.2	201.5 ± 46.1	186.6 ± 30.2	157.2 ± 37.1	162.7 ± 41.2
Colesterol HDL (mg/dL)	44.9 ± 9.7	46.4 ± 11.8	39.0 ± 10.9	43.7 ± 10.5	47.3 ± 9.6	48.7 ± 11.5	44.8 ± 10.2	45.3 ± 12.0
Colesterol LDL (mg/dL)	104.4 ± 28.3	85.4 ± 29.9**	119.7 ± 27.7	122.1 ± 39.7	123.0 ± 41.3	115.4 ± 25.5	96.2 ± 28.3	92.1 ± 26.4
Triglicéridos (mg/dL)	156.0 ± 100.1	114.1 ± 102.1*	265.1 ± 146.1	226.4 ± 180.9	195.4 ± 126.9	148.1 ± 75.9*	138.2 ± 149.4	180.8 ± 270.8

Valores expresados en media ± DE. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figura 3. Prevalencia de alteraciones metabólicas entre los integrantes de las familias caso y control.





* $p < 0.05$. Criterios para la clasificación de alteraciones metabólicas de acuerdo a la IDF¹²³: Índice de Masa Corporal ≥ 25 kg/m² en adultos y \geq p85 en niños y adolescentes; circunferencia de cintura ≥ 95 cm en hombres, ≥ 80 cm en mujeres y \geq p75 en niños y adolescentes; presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg en adultos y \geq p90 en niños y adolescentes; presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg en adultos y \geq p90 en niños y adolescentes; glucosa de ayuno ≥ 100 mg/dL; colesterol total ≥ 200 mg/dL; colesterol LDL ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL ≤ 50 mg/dL en mujeres y ≤ 40 mg/dL en hombres, niños y adolescentes.; y triglicéridos ≥ 150 mg/dL.

FACTORES AMBIENTALES

1. Factores perinatales

Se analizaron los factores perinatales de riesgo para presentar DM2 en los integrantes de la tercera generación tanto de las familias caso como de las familias control. Se observaron diferencias en cuanto al número de nacimiento entre los casos índice y los niños control (mediana 2 vs 1, $p < 0.05$), aunque la edad materna al momento de la gestación fue similar en los dos grupos. Por otra parte, el 13.5% de los niños caso tuvieron exposición intrauterina a diabetes mientras que no se encontró este antecedente en los niños control ($p < 0.05$). No se identificaron diferencias en los otros factores de riesgo durante la gestación, ni en la alimentación de los primeros meses de vida. En los hermanos de las familias caso y familias control tampoco fue posible identificar diferencias en los factores de riesgo perinatal (Cuadro 3).

2. Factores socioeconómicos

Se encontraron diferencias significativas en relación a los factores socioeconómicos entre las familias caso y las familias control. Como se observa en el Cuadro 4, las familias caso tienen en promedio un menor ingreso mensual (\$4514 vs \$7015, $p < 0.001$) y aunque gastan menos dinero en comida (\$2728 vs \$3386, $p < 0.023$), el porcentaje de gasto en comida en relación al ingreso mensual es similar al de las familias control (66.0 vs 59.1%, $p = 0.160$). De los demás factores socioeconómicos analizados resalta una diferencia entre el nivel escolar de las madres de más de 2 años, siendo en promedio de 8.5 años en las madres caso y 10.8 en las madres control ($p < 0.001$). En el análisis de regresión logística, a mayor ingreso mensual, gasto en comida y nivel de escolaridad de la madre resultaron factores protectores para DM2 (OR 0.99, 0.99, 0.28 respectivamente $p < 0.05$).

Cuadro 3. Factores perinatales de riesgo para DM2 en la tercera generación de las familias caso y control.

Parámetro		Caso índice y niño control				Hermanos			
		Caso		Control		Caso		Control	
		(n=56)		(n=48)		(n=57)		(n=44)	
Edad	media ± DE	26.8	± 0.8	26.3	± 0.9	23.3	± 0.8	24.7	± 1.3
Número de hijo	mediana (min-max)	2	(1-7)	1	(1-3)*	2	(1-5)	2	(0-9)
Exposición intrauterina DM2	n (%)	7	(13.5)	0	(0)*	2	(3.5)	0	(0)
Peso al nacimiento									
Bajo (<2500 g)	n (%)	5	(8.9)	7	(14.5)	2	(3.5)	3	(6.8)
Normal (2500-4000 g)		47	(83.9)	39	(81.2)	49	(86.0)	33	(75.0)
Alto (>4000 g)		41	(7.2)	2	(4.2)	6	(10.5)	8	(18.2)
Alimentación al seno materno	n (%)	44	(80.0)	37	(86.7)	48	(84.2)	42	(95.4)
Duración alimentación seno materno (meses)	media ± DE	8.6	± 1.2	8.9	± 1.00	8.5	± 1.2	10.82	± 1.3
Seno materno exclusivo (meses)	media ± DE	3.9	± 0.4	4.9	± 0.49	4.0	± 0.4	4.63	± 0.3
Edad de ablactación (meses)	media ± DE	6.1	± 0.8	7.4	± 1.18	4.8	± 0.2	5.49	± 0.1

*p<0.05

Cuadro 4. Factores socioeconómicos en las familias caso y familias control.

Parámetro		Familias caso		Familias control		p	OR	IC 95%	p
		(n=56)		(n=48)					
Ingreso mensual (\$)	media ± DE	4514.5	± 342.2	7015.5	± 651.0	<0.001	0.99	0.99 – 0.99	0.002
Gasto mensual en comida (\$)	media ± DE	2728.0	± 178.9	3386.3	± 1499.5	0.023	0.99	0.99 – 0.99	0.028
% gasto en comida	media ± DE	66.0	± 22.3	59.1	± 24.9	0.160	1.01	0.99 – 1.03	0.161
Años totales de estudio de la madre	media ± DE	8.5	± 2.6	10.8	± 2.9	<0.001	0.28	0.13 – 0.48	0.003
Años totales de estudio del padre	media ± DE	9.0	± 0.6	10.7	± 0.7	0.075	0.12	0.39 – 3.26	0.091
Familia nuclear	n (%)	23	(50.0)	19	(57.6)	0.506	0.73	0.29 – 1.81	0.506
Número de televisores	mediana (min – max)	2	(1-6)	2	(1 - 4)	0.344	0.86	0.58 – 1.27	0.455

3. Alimentación

Mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se estimó la ingesta de energía y nutrimentos al día. En los niños caso se observó un patrón de alimentación más saludable en comparación a los niños control, con menor consumo de calorías (1668 vs 2099 Kcal/día, $p < 0.05$). El desglose por hidratos de carbono, lípidos, grasas saturadas, monoinsaturadas, poliinsaturadas y colesterol, calcio, zinc y cafeína muestra también que los niños control ingieren mayor cantidad de estos nutrimentos que los casos índice ($p < 0.05$), aunque el porcentaje de distribución de hidratos de carbono, lípidos y proteínas es similar en ambos grupos.¹²⁴ (Cuadro 5).

En los padres de las familias caso se encontró un menor consumo de fibra (23.8 vs 26.1 g/día, $p < 0.05$), magnesio (300.4 vs 391.7 mg/día, $p < 0.05$) y calcio (858.9 vs 1071.8 mg/día, $p < 0.05$), sin embargo, a pesar de estas diferencias únicamente los niveles de magnesio en los padres caso se encontraban por debajo de las recomendaciones diarias.¹²⁴ Contrario a lo anterior, a pesar de no existir diferencias entre los grupos, tanto los padres caso como los padres control presentaban un incremento en el consumo de proteínas, grasas totales y colesterol (Cuadro 5).

En relación a las madres se observó un mayor consumo de proteínas en las madres control (70.2 vs 66.9 g/día, $p < 0.05$). En cuanto a los demás nutrimentos analizados no se encontraron diferencias, sin embargo, las madres de ambas familias señalaron consumir una mayor cantidad de proteínas y lípidos en relación a las recomendaciones diarias, así como un bajo consumo de calcio (Cuadro 5).

Los hermanos de las familias caso y de las familias control presentaron un consumo similar de nutrimentos con un alto aporte calórico, debido principalmente al consumo de lípidos y proteínas, así como un elevado consumo de grasas saturadas y colesterol. También fue posible identificar un consumo insuficiente de magnesio en ambos grupos y un déficit en la ingesta de calcio en los hermanos de las familias control (Cuadro 5).

Se analizaron patrones de alimentación de acuerdo a grupos de alimentos (Cuadro 6) y se pudo observar que los casos índice al momento del estudio refirieron consumir una dieta

más saludable en comparación a los niños control con un mayor consumo de frutas y verduras y una menor ingesta de bebidas dulces, azúcar, alimentos dulces, golosinas, frituras y comida rápida.

Las madres de los niños caso mostraron un patrón similar, caracterizado por un mayor consumo de verduras y leguminosas , así como menor ingesta de productos de trigo con azúcar, comida rápida, cereales altos en grasa y golosinas en comparación al grupo control.

En el caso de los padres únicamente se observaron diferencias en los jugos industrializados, siendo su consumo menor en los padres de las familias caso. A diferencia de los patrones de alimentación más saludables en los casos índice y sus madres, los padres y hermanos mantenían al momento del estudio hábitos de alimentación desfavorables y similares a los del grupo control, con alto consumo de bebidas y alimentos azucarados, así como un menor consumo de frutas y verduras (Cuadro 6)

Cuadro 5. Consumo de energía y nutrimentos entre los integrantes de las familias caso y control.

Nutrimento	Caso índice y niño control				Padres			
	Caso		Control		Caso		Control	
Kcal/día	1667.9	± 653.5	2099.2	± 807.5*	2111.1	± 872.4	2515.7	± 1071.3
Hidratos de carbono (g/d)	210.5	± 91.5	269.9	± 115.6*	299.9	± 155.3	357.1	± 164.7
% hidratos de carbono	50.7	± 7.8	50.8	± 6.5	55.8	± 9.4	56.5	± 8.0
Proteínas (g/d)	70.6	± 26.9	82.3	± 29.7	77.5	± 30.5	93.4	± 39.9
% proteínas	17.2	± 3.0	16.1	± 2.7	15.2	± 3.1	15.1	± 2.4
Lípidos (g/d)	63.7	± 29.6	79.8	± 31.8*	71.0	± 32.1	83.7	± 39.6
% lípidos	33.7	± 5.8	34.3	± 4.8	30.6	± 6.0	29.8	± 6.6
Grasas saturadas (g/d)	22.3	± 10.5	29.0	± 12.4**	22.6	± 11.2	27.0	± 13.8
Grasas monoinsaturadas (g/d)	22.7	± 10.9	28.5	± 12.4*	25.6	± 12.0	29.5	± 14.8
Grasas polinsaturadas (g/d)	11.3	± 6.0	13.7	± 5.6*	14.5	± 6.5	17.2	± 8.3
Colesterol (g/d)	241.5	± 116.0	298.2	± 106.9*	300.5	± 165.0	320.0	± 164.1
Fibra (g/d)	20.7	± 15.0	17.3	± 8.2	23.8	± 21.9	26.1	± 10.7*
Magnesio (mg/d)	239.2	± 88.9	279.8	± 105.2	300.4	± 98.2	391.7	± 171.6*
Calcio (mg/d)	862.4	± 337.0	1069.0	± 470.1*	858.9	± 347.0	1071.8	± 453.8*
Zinc (mg/d)	8.6	± 3.4	10.2	± 3.9*	9.8	± 4.0	12.1	± 5.3
Cafeína (mg/d)	29.4	± 38.7	46.6	± 47.7**	100.6	± 94.8	122.6	± 165.2

Continuación Cuadro 5. Consumo de nutrimentos entre los integrantes de las familias caso y control.

Nutrimento	Madres				Hermanos			
	Caso		Control		Caso		Control	
Kcal	1655.1	± 539.2	1847.3	± 701.3	2329.6	± 1139.7	2455.6	± 1307.7
Hidratos de carbono (g/d)	224.1	± 70.5	251.4	± 97.2	308.7	± 175.0	315.9	± 170.7
% hidratos de carbono	54.5	± 6.3	54.6	± 7.6	52.0	± 7.4	51.8	± 8.0
Proteínas (g/d)	66.9	± 23.0	70.2	± 24.2*	83.2	± 34.5	94.4	± 50.6
% proteínas	16.3	± 2.5	15.4	± 2.1	15.0	± 2.7	15.7	± 2.3
Lípidos (g/d)	57.5	± 24.0	65.6	± 30.6	88.8	± 46.5	98.6	± 64.8
% lípidos	30.7	± 5.0	31.4	± 6.6	34.4	± 6.0	34.7	± 7.0
Grasas saturadas (g/d)	18.8	± 8.2	21.4	± 10.8	30.4	± 16.1	34.5	± 22.8
Grasas monoinsaturadas (g/d)	20.5	± 8.8	23.9	± 11.6	32.0	± 17.1	35.7	± 25.1
Grasas polinsaturadas (g/d)	11.5	± 5.0	12.6	± 6.6	16.7	± 9.7	17.9	± 12.5
Colesterol (g/d)	244.4	± 119.1	242.4	± 87.0	300.3	± 135.9	346.2	± 219.2
Fibra (g/d)	18.6	± 4.9	19.2	± 6.6	20.9	± 15.8	20.2	± 11.7
Magnesio (mg/d)	276.1	± 82.9	286.6	± 116.6	315.3	± 160.8	324.5	± 159.7
Calcio (mg/d)	733.3	± 239.3	825.8	± 355.2	1030.6	± 575.6	1202.0	± 551.4
Zinc (mg/d)	8.2	± 2.8	8.9	± 3.2	10.7	± 4.7	11.9	± 6.6
Cafeína (mg/d)	116.5	± 145.5	122.9	± 124.7	67.9	± 72.6	55.7	± 64.1

Valores expresados en media (DE). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.^a

Cuadro 6. Consumo de grupos de alimentos en los integrantes de las familias caso y control (g/día)

Tipo de alimento	Caso índice y niño control				Padres			
	Caso (n = 56)		Control (n = 48)		Caso (n = 38)		Control (n = 35)	
Fruta	236.2	± 230.8	101.8	± 99.3**	110.9	± 181.1	90.7	± 68.8
Verduras	119.6	± 95.7	73.0	± 94.7***	73.2	± 67.3	54.7	± 51.5
Jugo de fruta natural	24.7	± 44.5	44.4	± 53.9**	58.9	± 87.2	75.1	± 109.4
Refresco	12.2	± 30.6	139.6	± 194.3***	387.4	± 464.1	352.0	± 652.8
Refresco sin azúcar	31.6	± 87.4	4.6	± 20.9*	13.5	± 82.2	0.5	± 3.1
Jugos industrializados	12.3	± 34.9	91.8	± 133.1***	21.0	± 56.7	54.4	± 95.5**
Azúcar	0.9	± 3.0	4.7	± 6.3***	6.1	± 12.9	6.4	± 7.4
Leguminosas	27.6	± 19.5	21.7	± 18.0	28.9	± 18.2	35.2	± 29.0
Productos de trigo sin azúcar	70.2	± 50.5	68.9	± 73.1	66.2	± 54.7	95.5	± 93.0
Productos de trigo con azúcar	10.1	± 22.1	34.7	± 38.9***	38.5	± 52.8	43.7	± 54.1
Comida rápida	14.5	± 28.3	34.9	± 54.0*	7.3	± 16.8	15.8	± 22.5
Cereales altos en grasa	54.2	± 53.6	60.2	± 43.1	89.7	± 107.1	97.4	± 108.5
Grasas	2.7	± 3.1	3.1	± 4.8	2.0	± 2.8	7.6	± 15.1
Golosinas	24.8	± 42.4	77.1	± 68.9***	35.7	± 50.9	53.3	± 68.0
Frituras	5.5	± 10.0	10.1	± 7.5***	5.7	± 6.0	5.9	± 8.6

Continuación Cuadro 6. Consumo de grupos de alimentos en los integrantes de las familias caso y control (g/día)

Tipo de alimento	Madres				Hermanos			
	Caso (n = 52)		Control (n = 47)		Caso (n = 57)		Control (n = 44)	
Fruta	81.9	± 57.6	101.9	± 85.9	97.2	± 151.6	79.9	± 88.6
Verduras	109.0	± 73.9	84.0	± 67.7*	68.2	± 66.3	63.1	± 58.9
Jugo de fruta natural	48.1	± 84.1	39.7	± 60.6	61.9	± 98.8	42.3	± 70.2
Refresco	103.7	± 167.6	120.2	± 167.0	236.5	± 306.8	139.2	± 150.9
Refresco sin azúcar	2.7	± 11.8	21.8	± 88.9	6.9	± 49.5	13.3	± 78.0
Jugos industrializados	14.1	± 49.1	29.0	± 91.0	64.6	± 106.8	63.0	± 96.4
Azúcar	4.1	± 8.1	5.4	± 8.5	6.0	± 9.3	4.6	± 7.5
Leguminosas	36.8	± 32.7	26.8	± 27.7*	26.4	± 26.0	27.4	± 32.7
Productos de trigo sin azúcar	72.6	± 52.3	62.9	± 53.9	78.3	± 68.6	84.2	± 95.7
Productos de trigo con azúcar	20.2	± 31.1	33.4	± 33.5**	33.1	± 34.9	39.4	± 49.7
Comida rápida	7.4	± 12.2	18.4	± 23.8**	31.4	± 52.9	43.6	± 58.6
Cereales altos en grasa	55.6	± 75.8	61.0	± 72.3**	93.3	± 84.4	97.3	± 129.7
Grasas	3.2	± 4.6	3.3	± 5.1	4.3	± 6.1	3.9	± 4.7
Golosinas	22.8	± 34.9	49.5	± 50.7**	68.1	± 67.7	83.5	± 79.8
Frituras	3.2	± 5.3	5.6	± 9.5	12.1	± 13.8	11.9	± 13.2

Valores expresados en media ± DE. *P<0.05, **p<0.01 y ***p<0.001.

4. Actividad física

Mediante un cuestionario estructurado, se evaluaron las actividades sedentarias y de actividad física en los integrantes de las familias caso y control. En cuanto a las actividades sedentarias se observó que ambos grupos de estudio tienen hábitos similares, sin embargo, como se muestra en el Cuadro 7 se pudieron identificar algunas diferencias que señalan mayor sedentarismo en las madres control en comparación con las madres caso como el comer frente al televisor (48.9 vs 28.8%, $p < 0.05$) y mayor uso de automóvil (13.3 vs 4.2%, $p < 0.05$) y transporte público (48.9 vs 29.2%, $p < 0.05$). En relación a los hermanos, únicamente se observó que el promedio de sueño de aquellos pertenecientes a las familias control fue mayor en comparación con los hermanos de las familias caso (8.2 vs 7.7 h, $p < 0.05$).

En cuanto a la actividad física en el Cuadro 8 se muestra que los niños caso practicaban con mayor frecuencia algún deporte en comparación al grupo control (66.1 vs 41.6 %, $p < 0.05$), lo que está en relación al menor porcentaje de niños índice que se encontraban en el tercil inferior de gasto energético en actividades deportivas evaluado en METS.

En el mismo cuadro, se puede observar que el resto de los integrantes de las familias tenían hábitos similares de practicar algún deporte y gasto energético en actividades deportivas. En este mismo sentido, el promedio de pasos por día y la condición física evaluada mediante la prueba de Harvard no mostraron diferencias entre las familias caso y control. En lo que respecta a la condición física, las madres caso y las madres control tuvieron en promedio una pobre condición física (prueba de Harvard < 55), los casos índice, niños control y hermanos control presentaron una condición física baja (prueba de Harvard de 55 a 64) y los padres caso, padres control y hermanos caso tuvieron una condición física promedio (Prueba de Harvard de 65 a 79).

Cuadro 7. Actividades sedentarias en los integrantes de las familias caso y control.

Parámetros	Caso índice y niño control				Padres				Madres				Hermanos			
	Caso		Control		Caso		Control		Caso		Control		Caso		Control	
	(n = 56)		(n = 48)		(n = 38)		(n = 35)		(n = 52)		(n = 47)		(n = 57)		(n = 44)	
Horas al día sentado mediana (min-max)	2	(0-4)	1.5	(0-4)	1	(0-4)	1	(1-4)	1	(0-4)	0.5	(0-4)	0	(0-4)	1.5	(0-4)
Más de 2 h de pantalla al día (%)	34	(60.7)	33	(62.5)	18	(47.4)	18	(51.4)	19	(36.5)	22	(46.8)	50	(87.7)	42	(95.5)
Come frente a la televisión (%)	26	(46.4)	20	(41.6)	16	(42.1)	15	(42.9)	15	(28.8)	23	(48.9)*	23	(40.4)	22	(50.0)
Bebe frente a la televisión (%)	36	(64.3)	24	(50.0)	17	(44.7)	15	(42.9)	22	(42.3)	23	(48.9)	34	(56.9)	21	(47.7)
Horas de sueño media ± DE	8.3	± 0.13	8.2	± 0.17	7.1	± 0.23	7.1	± 0.13	7.2	± 0.15	7.1	± 0.14	7.7	± 0.16	8.2	± 0.17*
Realiza siesta (%)	14	(25.0)	5	(10.4)	2	(5.2)	4	(11.4)	4	(87.6)	7	(14.9)	5	(8.8)	6	(13.6)
Horas de escuela o trabajo Mediana (min-max)	6	(4.5-7)	6.5	(5-7)	7	(0-10)	7	(4-13)	1	(0-8)	6	(0-8)	6.75	(0-8)	6.5	(0-12)
Tiempo de transporte. mediana (min-max)	0.5	(0-2)	0.5	(0-2)	1	(0-2)	0.5	(0-3.5)	0.5	(0-2)	0.5	(0-2)	0.5	(0-4)	0.5	(0-2)
Tipo de transporte (%)																
Camina	26	(46.4)	17	(35.4)	8	(23.5)	6	(21.4)	35	(67.3)	11	(36.7)*	17	(37.8)	15	(34.9)
Automóvil	9	(16.0)	8	(16.6)	15	(44.1)	9	(32.1)	1	(4.2)	4	(13.3)	11	(24.4)	12	(27.9)
Transporte público	17	(30.4)	16	(33.3)	11	(32.3)	13	(46.4)	7	(29.2)	23	(48.9)	17	(37.8)	16	(37.2)

* $p < 0.05$.

Cuadro 8. Ejercicio y condición física en los integrantes de las familias caso y control.

Parámetros	Caso índice y niño control				Padres				Madres				Hermanos			
	Caso (n = 56)		Control (n = 48)		Caso (n = 38)		Control (n = 35)		Caso (n = 52)		Control (n = 47)		Caso (n = 57)		Control (n = 44)	
Realiza deporte (%)	37	(66.1)	20	(41.6)*	12	(32.4)	11	(33.3)	17	(32.7)	12	(26.1)	27	(50)	16	(35.6)
METS (%)																
1° tercil	16	(28.6)	24	(50.0)*	25	(67.6)	22	(66.7)	32	(61.5)	34	(73.9)	26	(48.2)	30	(66.7)
2° tercil	17	(30.3)	9	(18.8)	3	(8.1)	4	(12.1)	5	(9.6)	4	(8.7)	3	(5.6)	2	(4.4)
3° tercil	21	(37.5)	11	(22.9)	9	(24.3)	7	(21.2)	13	(25.0)	8	(17.3)	25	(46.3)	13	(28.9)
No. de pasos / día media ± DE	8244	±4206	7667	± 4873	8013	± 4894	10316	± 6177	7528	± 5124	9456	± 6224	8111	± 6201	10158	± 5798
Prueba de Harvard media ± DE	63.3	± 26.7	63.0	± 23.0	67.9	± 29.0	70.2	± 28.7	42.8	± 24.3	50.8	± 26.0	68.6	± 23.8	63.9	± 21.0

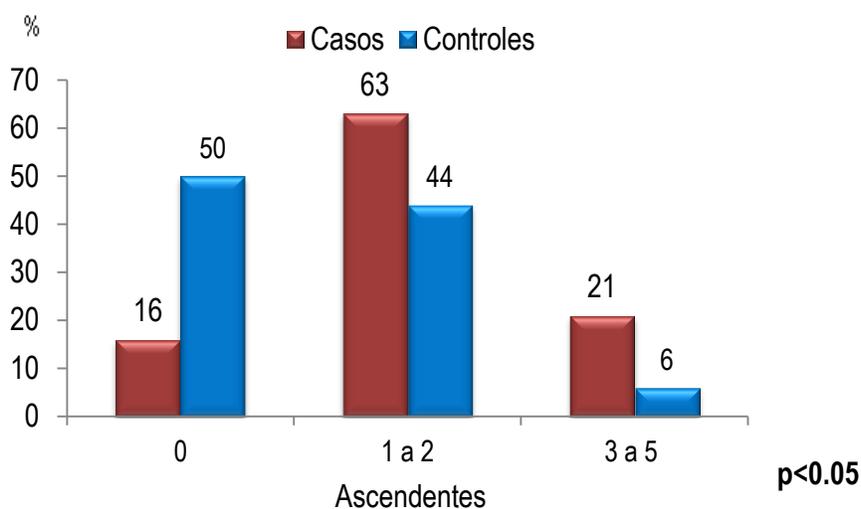
* $p < 0.05$.^a Índice de recuperación: tiempo en segundos $\times 100$ / frecuencias cardíacas 0, 1 y 2 min.

FACTORES GENÉTICOS

1. Agregación familiar

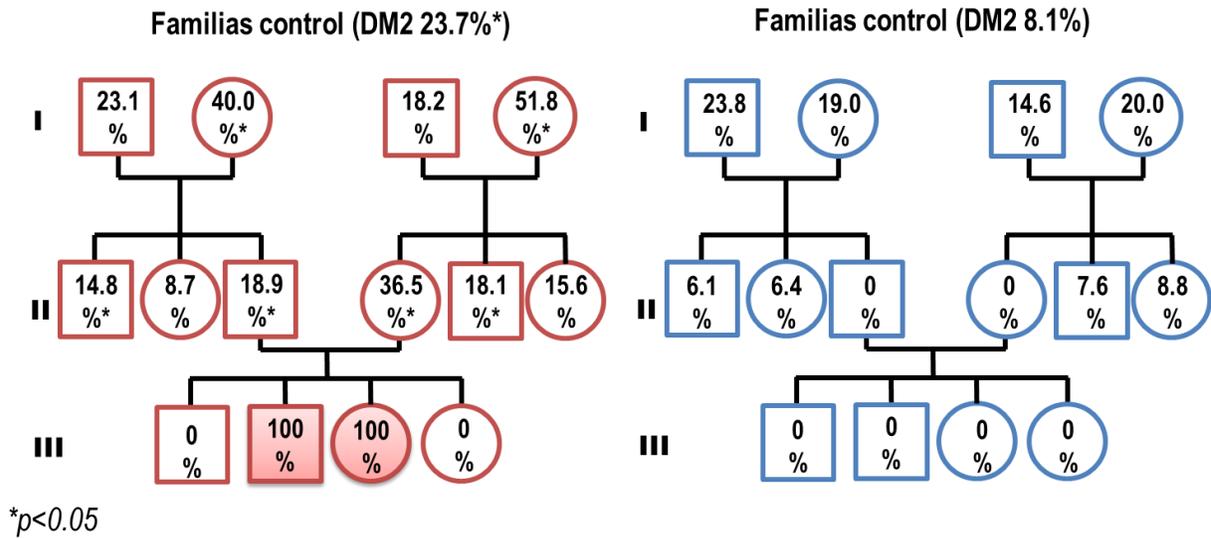
Se analizó la diferencia entre el número de ascendientes de primer y segundo grado en las familias caso y las familias control (Figura 4). Se observó que solo el 16% de los pacientes pediátricos con DM2 no tenían antecedentes familiares conocidos de la enfermedad, sin embargo, la presencia de 1 a 2 familiares afectados fue mayor en comparación a las familias control (63 vs 44%, $p < 0.05$), así como el antecedente de 3 a 5 familiares con la enfermedad (21 vs 6%, $p < 0.05$).

Figura 4. Ascendentes con DM2 en las familias de los casos índice y los niños control.



La prevalencia global de DM2 fue de 23.7% en los integrantes de las familias caso y 8.1% en las familias control ($p < 0.001$). Los niños control incluidos no tenían familiares de primer grado con DM2, pero si fue posible identificar familiares de segundo grado afectados, pero con una menor frecuencia en relación a las familias caso. Las principales diferencias se encontraron entre las abuelas maternas (51.8 vs 20%, $p = 0.001$), tíos maternos (18.1 vs 7.6%, $p = 0.009$), abuelas paternas (40 vs 19%, $p = 0.019$) y tíos paternos (14.8 vs 6.1%, $p = 0.018$) (Figura 5).

Figura 5. Antecedente de DM2 en las familias caso y control.



Diferencia en la prevalencia de DM2 entre las familias caso y control.

Integrantes	Familias caso (%)	Familias control (%)	p
Todos los integrantes	23.7	8.1	<0.001
Madre	36.5	0.0	<0.001
Abuelo materno	18.2	14.6	0.480
Abuela materna	51.8	20.0	0.001
Tíos maternos	18.1	7.6	0.009
Tías maternas	15.6	8.8	0.067
Padre	18.9	0.0	0.001
Abuelo paterno	23.1	23.8	0.579
Abuela paterna	40.0	19.0	0.019
Tíos paternos	14.8	6.1	0.018
Tías paternas	8.7	6.4	0.639

2. Transmisión parental

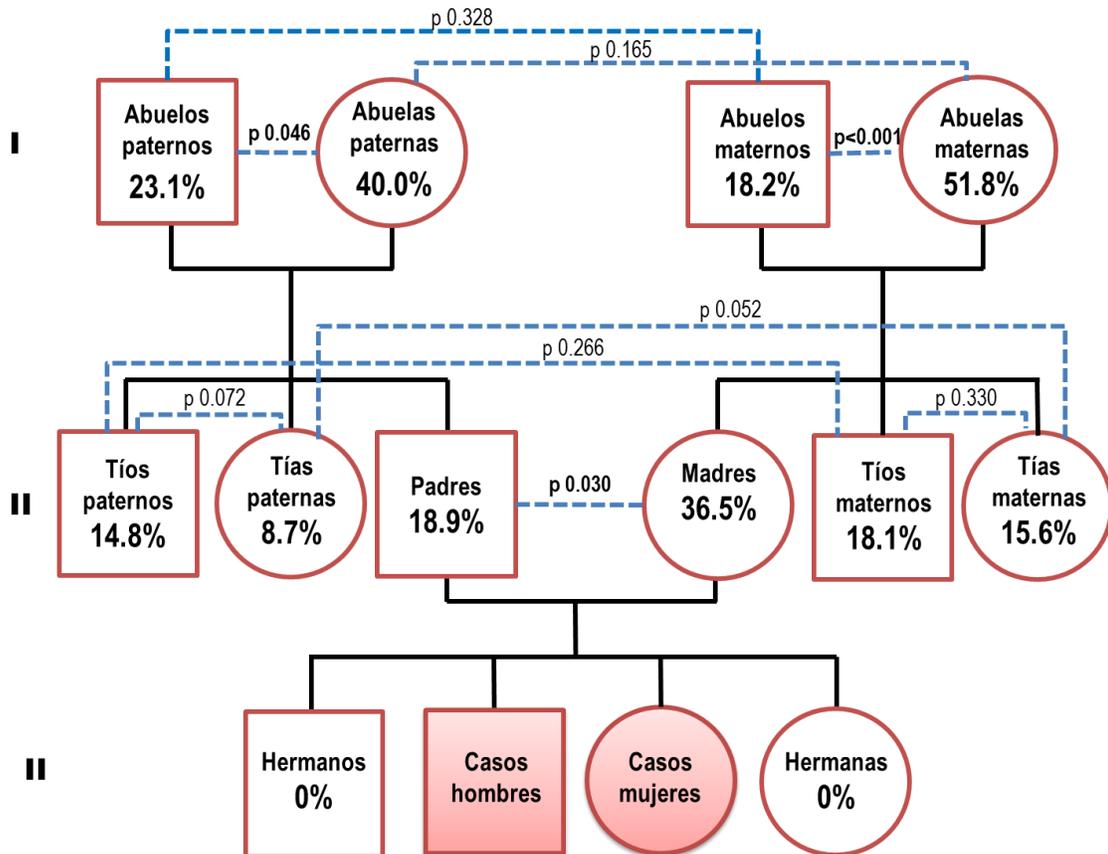
Se observó diferencia en la prevalencia de DM2 entre los familiares por rama materna y los familiares por rama paterna en las familias caso (17.3 vs 23.7%, $p=0.001$).

Al analizar la frecuencia de diabetes en cada uno de los integrantes y compararlo con su contraparte masculina se observó una mayor prevalencia de la enfermedad en las mujeres (Figura 6). Las abuelas paternas tenían un 16.9% más de casos con diabetes en comparación a los abuelos paternos ($p 0.046$), las abuelas maternas 33.6% más que los abuelos maternos ($p<0.001$) y las madres 17.6% más que los padres ($p 0.030$). De los casos índice, cuatro de ellos (7.1%) tenían el antecedente de ambos padres afectados.

Cuando se comparó la frecuencia de diabetes entre cada uno de los integrantes de la rama paterna y su contraparte en la rama materna (Ej. abuelo paterno vs abuelo materno), no se identificaron diferencias significativas (Figura 6).

En el Cuadro 9 se presentan los resultados del análisis de regresión logística para evaluar la asociación de DM2 en pacientes pediátricos considerando como predictores la presencia de diabetes en familiares de primer y segundo grado. Se encontraron como factores de riesgo la afectación de la madre (OR 7.7, $p = 0.002$), abuela materna, (OR 3.1, $p = 0.014$), padre (OR 6.19, $p = 0.023$), abuelo paterno (OR 3.00, $p = 0.022$) y tíos (as) paternos (OR 2.57, $p = 0.050$ respectivamente) y la asociación se mantuvo al ajustar por edad, sexo e IMC.

Figura 6. Diferencias en la frecuencia de DM2 entre rama paterna y rama materna en las familias caso.



Cuadro 9. Análisis de regresión logística sobre la presencia de DM2 en la edad pediátrica y la afectación de los familiares como predictores.

PARENTESCO	OR	IC 95%	p	OR*	IC 95%	p
Rama materna						
Madre	7.70	2.11 – 28.07	0.002	6.39	1.68 – 24.23	0.006
Abuela materna	3.10	1.25 – 7.65	0.014	2.82	1.08 – 7.39	0.035
Abuelo materno	1.30	0.42 – 3.97	0.651	1.09	0.34 – 3.47	0.883
Tíos(as) maternos	1.44	0.63 – 3.26	0.385	1.28	0.54 – 3.03	0.570
Rama paterna						
Padre	6.19	1.28 – 29.96	0.023	5.61	1.07 – 29.45	0.042
Abuela paterna	3.00	1.18 – 7.66	0.022	2.96	1.07 – 8.20	0.037
Abuelo paterno	0.65	0.25 – 1.65	0.361	0.58	0.21 – 1.59	0.292
Tío (as) paternos	2.57	1.00 – 6.60	0.050	3.23	1.09 – 9.53	0.034

*OR ajustado por edad, sexo e IMC.

3. Heredabilidad

Considerando que los factores genéticos tienen una mayor concordancia entre mayor sea el grado de parentesco, se analizaron las diferencias en la correlación de parámetros metabólicos entre individuos sin parentesco pero que comparten el mismo ambiente familiar (madre-padre) e individuos con diferentes grados de parentesco (padre-hijo, madre-hijo y hermano-hermano). Se identificó un mayor número de correlaciones significativas entre los integrantes de las familias control en comparación a las familias caso (Cuadro 10).

En las familias caso resalta la correlación que existe de los niveles de colesterol HDL siendo prácticamente nula entre esposos ($r = 0.279$, $p > 0.05$), seguida de la correlación padre e hijo ($r = 0.395$, $p < 0.05$), madre e hijo ($r = 0.445$, $p < 0.05$) y observándose la mayor concordancia entre los individuos que tienen una mayor probabilidad de compartir factores genéticos, es decir entre hermanos ($r = 0.563$, $p < 0.05$).

En las familias control fue posible identificar que parámetros como el IMC, circunferencia de cintura, colesterol total y colesterol LDL no estuvieron correlacionados entre madre y padre, tuvieron una correlación intermedia entre padre-hijo y madre-hijo y la correlación fue mayor entre hermanos (Cuadro 10).

Las correlaciones de la presión arterial sistólica y el colesterol HDL no fueron significativas entre madre-padre y padre-hijo, pero sí se pudo identificar una correlación moderada entre madre e hijo ($r = 0.594$, $p < 0.05$ y 0.348 , $p < 0.05$ respectivamente) y una correlación mayor entre hermanos ($r = 0.743$, $p < 0.05$ y $r = 0.510$, $p < 0.05$ respectivamente).

Por otra parte, la glucosa de ayuno y péptido C mostraron correlaciones similares entre padre-hijo y entre hermanos, sin encontrarse relacionados entre los individuos con otros grados de parentesco.

Al estimar la heredabilidad de los parámetros metabólicos en las familias caso, se observó que los factores genéticos pueden explicar alrededor del 50% de la variabilidad fenotípica en relación a la presencia de diabetes ($h = 0.44$, $p < 0.004$), glucosa en ayuno ($h = 0.55$, $p < 0.001$), HbA1c ($h = 0.48$, $p < 0.001$), insulina basal ($h = 0.45$, $p < 0.001$) y HOMA-IR ($h = 0.45$, $p < 0.001$). Al ajustar la heredabilidad por edad, sexo e IMC la estimación incrementa en el caso de diabetes ($h = 0.63$, $p < 0.001$), permanece similar en la glucosa de ayuno ($h = 0.54$, $p < 0.001$), HbA1c ($h = 0.47$, $p < 0.001$) y HOMA-IR ($h = 0.48$, $p < 0.001$) y disminuye en el caso de la insulina basal ($h = 0.35$, $p < 0.005$).

En relación al perfil de lípidos la estimación de la heredabilidad al ajustar por edad, sexo e IMC fue de 0.54, 0.64 y 0.61 ($p < 0.001$) en el colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL respectivamente (Cuadro 11).

Cuadro 10. Correlación de parámetros metabólico entre individuos con diferentes grados de parentesco en las familias caso y control.

Parámetro	Familias Caso				Familias Control			
	Madre / Padre	Padre / Hijo	Madre / Hijo	Hermano / Hermano	Madre / Padre	Padre / Hijo	Madre / Hijo	Hermano / Hermano
IMC	.279	.147	.154	.492*	.012	.440*	.483*	.747*
Cintura	.349*	.161	.246	.495*	.043	.630*	.350*	.673*
PAS	.375*	.390*	.337*	.227	.212	.212	.594*	.743*
PAD	.495*	.378*	.515*	.086	.514*	.503*	.551*	.829*
Glucosa de ayuno	.122	.304	.142	.151	.189	.526*	.196	.586*
HbA1c	.100	.578*	.180	.397*	.303	.388*	.275	.375
Insulina basal	.216	.028	.327*	.231	.045	.556*	.025	.292
HOMA-IR	.051	.043	.287*	.128	.094	.428*	.023	.306
Péptido C	.031	.041	.172	.133	.059	.518*	.197	.530*
Colesterol total	.195	.264	.178	.239	.101	.349*	.337*	.511*
Colesterol HDL	.279	.395*	.445*	.562*	.202	.292	.348*	.510*
Colesterol LDL	.095	.269	.289*	.295	.027	.444*	.351*	.569*
Triglicéridos	.278	.163	.179	.139	.265	.011	.021	.266

*Se señalan en gris los parámetros con correlaciones significativas que muestran un gradiente de menor a mayor entre individuos sin parentesco y aquellos que comparten mayor información genética. * $p < 0.05$.*

Cuadro 11. Estimación de la heredabilidad de alteraciones metabólicas.

Parámetro	Heredabilidad	p	Heredabilidad*	p
Diabetes	0.44	0.004	0.63	<0.001
Glucosa ayuno	0.55	<0.001	0.54	<0.001
HbA1c	0.48	<0.001	0.47	<0.001
Insulina basal	0.45	<0.001	0.35	0.005
Péptido C	0.13	0.212	0.14	0.101
HOMA-IR	0.45	<0.001	0.48	<0.001
Colesterol total	0.19	0.110	0.54	<0.001
Colesterol HDL	0.62	<0.001	0.64	<0.001
Colesterol LDL	0.28	0.029	0.61	<0.001
Triglicéridos	0.03	0.431	0.28	0.010

**Ajustada por edad, sexo e IMC.*

4. Polimorfismos de genes asociados con DM2.

Se analizó la asociación de los polimorfismos de los genes TCF7L2 (rs290487, rs7903146) y ABCA1 (rs9282541) comparando las frecuencias alélicas y genotípicas entre casos y controles mediante tres modelos: 1. familias caso vs familias control, 2. caso índice vs niño control y 3. pacientes con DM2 (niños y adultos) vs controles sin la enfermedad.

En relación al rs290487 del gen TCF7L2, la frecuencia del alelo menor (T) fue de 0.283 a 0.325 en los casos y de 0.266 a 0.275 en los controles dependiendo del modelo analizado. Las frecuencias alélicas en los controles no cumplieron con el supuesto de equilibrio de Hardy-Weinberg en los modelos 1 y 3 ($p < 0.05$). Este SNP no mostró asociación de riesgo para presentar DM2 en ninguno de los modelos evaluados (Cuadro 12).

En lo que respecta al rs7903146 del gen TCF7L2 se observaron diferencias en la frecuencia del alelo menor siendo de 0.350 a 0.394 en los casos y de 0.270 a 0.271 en los

controles. Las frecuencias alélicas en los controles de este polimorfismo cumplieron con el equilibrio de Hardy-Weinberg. La proporción de heterocigotos (CT) fue mayor en los diabéticos en los modelos 2 y 3, mientras que la mayor frecuencia de homocigotos para la variante (TT) se observó de forma consistente en los casos en comparación a los controles al analizar los tres modelos.

Se identificó una asociación entre el SNP rs7903146 y la presencia de DM2 en los tres modelos, sin embargo, los resultados fueron estadísticamente significativos únicamente en los modelos 1 y 3 (Cuadro 13). La presencia de un genotipo homocigoto para la variante (TT) se asoció con riesgo de DM2 (OR 2.97, IC 95% 1.21-7.31 en el modelo 1 y OR 3.54 IC 95% 1.21-10.34 en el modelo 3) el cual se mantuvo al ajustar el análisis por edad, sexo e IMC (OR 2.97, IC 95% 1.20-7.36 en el modelo 1 y OR 3.24 IC 95% 1.10-9.54 en el modelo 3).

Al considerar un tipo de herencia dominante (CT/TT) la asociación del rs7903146 con DM2 fue de (OR 1.44, IC 95% 1.01-2.05 en el modelo 1 y OR 1.75, IC 95% 1.09-2.78 en el modelo 3), resultando similar al ajustar por edad, sexo e IMC (OR 1.41, IC 95% 1.00-1.99 en el modelo 1 y OR 1.66, IC 95% 1.04 - 2.69 en el modelo 3). La fracción de riesgo atribuible observada fue de 27.3% en el modelo 1 y 31.8% en el modelo 3.

Las frecuencias alélicas en los controles del rs9282541 del gen ABCA1 se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg (Cuadro 14) El alelo menor (T) se encontró con una frecuencia de mayor en los casos (0.112 a 0.138) en comparación a los controles (0.095 a 0.097). A pesar de lo anterior no fue posible establecer una asociación entre este polimorfismo y la presencia de DM2 en los patrones de herencia dominante y codominante (Cuadro 15).

Cuadro 12. Frecuencias genotípicas, alélicas y equilibrio de Hardy-Weinberg del gen TCF7L2 (rs290487 y rs7903146)

ALELO / GENOTIPO	MODELO 1					MODELO 2					MODELO 3				
	FAMILIAS CASO VS FAMILIAS CONTROL					CASO ÍNDICE VS NIÑO CONTROL					NIÑOS Y ADULTOS CON DM2 VS CONTROLES				
	Casos		Controles		EHW*	Casos		Controles		EHW*	Casos		Controles		EHW*
	N	(%)	n	(%)	P	n	(%)	n	(%)	p	n	(%)	n	(%)	p
rs290487															
CC	82	51.6	66	57.9	0.040	22	48.9	18	58.1	0.132	30	47.6	63	57.8	0.035
CT	64	40.3	36	31.6		17	37.8	9	29.0		25	39.7	34	31.2	
TT	13	8.2	12	10.5		6	13.3	4	12.9		8	12.7	12	11.0	
C	228	71.7	167	72.6		61	67.7	45	72.5		85	67.5	160	73.4	
T	90	28.3	63	27.4		29	32.3	17	27.5		41	32.5	58	26.6	
rs7903146															
CC	77	47.2	64	50.8	0.325	18	38.3	20	54.1	0.804	25	37.9	62	51.7	0.404
CT	71	42.1	55	43.7		21	44.7	14	37.8		31	47.0	51	42.5	
TT	25	10.7	7	5.6		8	17.0	3	8.1		10	15.1	7	5.8	
C	225	65.0	184	73.0		57	60.6	54	73.0		81	61.4	175	72.9	
T	121	35.0	68	27.0		37	39.4	20	27.0		51	38.6	65	27.1	

*EHW: equilibrio de Hardy-Weinberg en los controles

Cuadro 13. Asociación del gen TCF7L2 (rs290487 y rs7903146) con DM2.

GENOTIPO	MODELO 1				MODELO 2				MODELO 3			
	FAMILIAS CASO VS FAMILIAS CONTROL				CASO ÍNDICE VS NIÑO CONTROL				NIÑOS Y ADULTOS CON DM2 VS CONTROLES			
	OR (IC 95%)	p	OR* (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	p	OR* (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR* (IC 95%)	p
rs290487												
CT	1.37 (0.82 – 2.30)	0.585	1.41 (0.83 – 2.40)	0.807	1.55 (0.56 – 4.29)	0.562	1.61 (0.56 – 4.62)	0.479	1.54 (0.79 - 3.03)	0.507	1.54 (0.78 – 3.06)	0.524
TT	0.79 (0.34 – 1.83)		0.90 (0.38 – 2.11)		1.23 (0.30 – 5.03)		1.75 (0.37 – 8.35)		1.40 (0.52 – 3.79)		1.39 (0.51 – 3.80)	
CT/TT	1.04 (0.72 – 1.50)	0.822	1.10 (0.76 – 1.60)	0.616	1.17 (0.68 – 2.01)	0.622	1.41 (0.70 – 2.85)	0.337	1.51 (0.81 – 2.81)	0.199	1.27 (0.81 – 2.00)	0.292
rs7903146												
CT	1.07 (0.66 – 1.74)	0.018	1.06 (0.65 – 1.73)	0.019	1.67 (0.66 - 4.22)	0.190	1.81 (0.69 – 4.75)	0.140	1.51 (0.79 – 2.87)	0.021	1.46 (0.76 – 2.81)	0.033
TT	2.97 (1.21 – 7.31)		2.97 (1.20 – 7.36)		2.96 (0.68 – 12.91)		3.08 (0.69 – 13.77)		3.54 (1.21 – 10.34)		3.24 (1.10 – 9.54)	
CT/TT	1.44 (1.01 – 2.05)	0.042	1.41 (1.00 – 1.99)	0.051	2.88 (0.96 – 6.31)	0.084	1.77 (0.91 – 3.48)	0.095	1.75 (1.09 – 2.78)	0.043	1.66 (1.04 – 2.69)	0.034

*OR ajustado por edad, sexo e IMC.

Cuadro 14. Frecuencias alélicas, genotípicas y equilibrio de Hardy-Weinberg del gen ABCA1 (rs9282541).

ALELO / GENOTIPO	MODELO 1					MODELO 2					MODELO 3				
	FAMILIAS CASO VS FAMILIAS CONTROL					CASO ÍNDICE VS NIÑO CONTROL					NIÑOS Y ADULTOS CON DM2 VS CONTROLES				
	Casos		Controles		EHW*	Casos		Controles		EHW*	Casos		Controles		EHW*
	N	(%)	N	(%)		n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
CC	139	73.9	106	81.5	0.839	39	75.0	29	80.6	0.525	60	79.0	101	81.5	0.868
CT	46	24.5	23	17.7		13	25.0	7	19.4		15	19.7	22	17.7	
TT	3	1.6	1	0.8	-	-	-	-	1	1.3	1	0.8			
C	324	86.1	235	90.4	92	88.5	67	90.5	135	88.8	224	90.3			
T	52	13.8	25	9.6	12	11.5	7	9.5	17	11.2	24	9.7			

*EHW: equilibrio de Hardy-Weinberg en los controles

Cuadro 15. Asociación del gen ABCA1 (rs9282541) con DM2.

GENOTIPO	MODELO 1				MODELO 2				MODELO 3			
	FAMILIAS CASO VS FAMILIAS CONTROL				CASO ÍNDICE VS NIÑO CONTROL				NIÑOS Y ADULTOS CON DM2 VS CONTROLES			
	OR (IC 95%)	p	OR* (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR* (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR* (IC 95%)	p
CT	1.53 (0.87 - 2.67)	0.476	1.46 (0.83 - 2.56)	0.477	1.38 (0.49 - 3.89)	0.542	1.28 (0.45 - 3.68)	0.645	1.15 (0.55 - 2.38)	0.714	1.10 (0.52 - 2.28)	0.807
TT	2.29 (0.23 - 22.3)		2.29 (0.23 - 22.5)		-	-	-	-	1.68 (0.10 - 27.41)		1.42 (0.85 - 23.69)	
CT/TT	1.56 (0.90 - 2.70)	0.115	1.47 (0.87 - 2.46)	0.145	-	-	-	-	1.17 (0.57-2.39)	0.665	1.11 (0.57-2.17)	0.751

*OR ajustado por edad, sexo e IMC.

XI. DISCUSIÓN

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes la prevalencia de DM2 en México incrementará del 14.8% en el 2011 al 17.6% en el 2030,¹ lo que ocasionará grandes gastos a los sistemas de salud. Se trata de una enfermedad de origen multifactorial en donde se conjunta el perfil de susceptibilidad genética con el grado y tiempo de exposición a los agresores ambientales de manera que las familias resultan un modelo de útil para evaluar de forma simultánea estos factores de riesgo.

Es la primera vez que se analiza la participación de factores genéticos como la agregación y la heredabilidad en familias mexicanas de pacientes pediátricos con DM2 y que se considera además la participación de SNP's y los factores de riesgo ambiental en la presentación temprana de la enfermedad.

Al igual que lo reportado por Pinhas-Hamiel,³² los niños y adolescentes mexicanos con DM2 vienen de familias en donde los padres y hermanos tienen factores que los catalogan como de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad y similar a lo encontrado en nuestro estudio diversos autores han reportado una alta prevalencia de alteraciones metabólicas en familiares primer grado de pacientes con DM2.^{68, 125-127}

La obesidad ha sido identificada como el principal responsable de la epidemia de diabetes²⁹ y en este estudio se observó que los niños y adolescentes con DM2 tenían un IMC previo al inicio de los síntomas de diabetes mayor a los niños control sin la enfermedad (26.7 vs 24.4 kg/m², p<0.05), sin embargo, debido a la pérdida de peso atribuible a los síntomas de diabetes no se observaron diferencias en el IMC al momento del estudio presentando ambos grupos cifras promedio en rangos de sobrepeso y obesidad, así como un promedio de circunferencia de cintura (86.9 vs 82.2 cm) que reflejan la persistencia de obesidad abdominal a pesar de la pérdida de peso. También se observa en ambas familias que el resto de los integrantes también presentaban promedios de IMC y circunferencia de cintura en rangos de sobrepeso y obesidad, lo que señala por una parte la presencia de individuos en riesgo potencial de convertirse en casos y por otra parte individuos menos susceptibles a los agresores ambientales que aún no han alcanzado el umbral de susceptibilidad.

En un estudio similar al presente, pero en el que se estudiaron solo once familias de niños y adolescentes con DM2 en Estados Unidos ³² con edades similares a la de los integrantes de las familias estudiadas, se reportaron rangos de IMC y de circunferencia de cintura mayores en comparación a las encontradas en este estudio, con un promedio de IMC en las madres de 38 vs 30.5 kg/m², en los padres de 39 vs 30.7 kg/m² y en los hermanos de 29 vs 24.7 kg/m² y con una media de circunferencia de cintura de 102 vs 95.9 cm en las madres, 120 vs 99 cm en los padres y 89 vs 84 cm en los hermanos, lo cual aunque puede ser explicado en parte al menor tamaño de muestra en el estudio estadounidense susceptible a valores extremos, puede sugerir una mayor susceptibilidad a la DM2 en familias mexicanas a menores grados de sobrepeso u obesidad.

Si bien la presencia de DM2 en los padres debe alertar sobre la posibilidad de alteraciones metabólicas en los hijos, este fenómeno puede observarse de manera inversa, en el que la búsqueda de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en ascendientes de niños y adolescentes diabéticos permite detectar casos de padres que desconocen tener la enfermedad., lo cual ha sido reportado en otros estudios.³²

Los niveles de glucosa, insulina y péptido C en padres y hermanos de pacientes pediátricos con DM2 fueron similares a lo reportado por otros investigadores,³² y se ha señalado además que los familiares de primer grado de pacientes con DM2 tienen mayores niveles de glucosa de ayuno y 2 h post carga de glucosa en comparación a controles sin antecedentes familiares de diabetes,¹²⁸ sin embargo, en el presente estudio este dato se observó únicamente en los padres de los niños y adolescentes con DM2 y no se pudo corroborar entre los hermanos. En relación a lo anterior, puede considerarse que es cuestión de tiempo para que los hermanos expuestos a los agresores ambientales desarrollen la enfermedad, sin embargo, como se observa en la Figura 1, los hermanos tienen un promedio de edad mayor, lo que hace pensar que algunos de ellos tienen una menor susceptibilidad genética o bien que no comparten por completo los factores de riesgo ambiental.

Los niños y adolescentes con DM2 presentan un perfil de lípidos más adverso en comparación a los controles con mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Al analizar al resto de los integrantes de las familias únicamente se observaron mayores niveles de triglicéridos en las madres de las familias caso en comparación a las madres control, pero es de

llamar la atención que a pesar de no encontrarse diferencias en los otros parámetros bioquímicos los promedios se encuentran en rangos de dislipidemia en integrantes de ambas familias.

Otro aspecto importante a señalar es el caso de las madres y padres diabéticos los cuales presentaban cifras promedio de HbA1c mayores a 10%, lo que indica un control deficiente de la enfermedad debido a un mal apego al tratamiento y falta de educación sobre la enfermedad, lo cual debe de ser un dato de alerta ya que la falta de atención en el cuidado de la DM2 en los padres repercute en la percepción que los hijos tienen sobre los cuidados en salud.

El ambiente intrauterino ha sido identificado como un periodo crítico para la programación de susceptibilidad a enfermedades.¹⁶ En los pacientes estudiados se encontró una mayor exposición a diabetes durante la gestación en los casos en comparación a los controles (13.5 vs 0%) y de los casos en relación a sus hermanos (13.5% vs 3.5%) lo que sugiere el papel en la programación fetal de la exposición intrauterina a diabetes como ha sido señalado en diversos estudios.^{14, 17, 18, 129, 123, 124} Es posible que la exposición a hiperglucemia en la vida fetal incremente la acumulación de tejido adiposo y favorezca la hipertrofia pancreática,^{130, 131} esto puede llevar a un estado de hiperinsulinismo fetal que ha sido implicado en la programación del centro de regulación del apetito, saciedad y balance energético localizado en el hipotálamo condicionando un estado de vulnerabilidad para el desarrollo de diabetes y obesidad que se extiende a la vida extrauterina.¹³²

Puede suponerse que el mayor tiempo de exposición a agresores ambientes condicionaría una presentación más temprana de la enfermedad, sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no es el hijo mayor el más afectado. El orden en el nacimiento resultó mayor en los casos que en los controles, sin embargo, las edades maternas al nacimiento fueron similares en ambos grupos lo que hace suponer que el efecto pueda ser secundario a una exposición repetida de la madre al estado diabetogénico durante el embarazo y no a la edad materna.

No fue posible identificar una mayor exposición de otros factores perinatales de riesgo para DM2 descritos en la literatura como el peso al nacimiento y la alimentación en el primer año de vida.^{20,}

^{133, 134}

El papel que ejercen los factores socioeconómicos sobre la incidencia de DM2 ha sido descrito en diversos estudios tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo, en donde de forma

consistente el nivel socioeconómico bajo se asocia un riesgo mayor de DM2 en comparación con estratos socioeconómicos altos.^{22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 135, 136} Estudios prospectivos señalan que un nivel socioeconómico bajo en la infancia se encuentra asociado con mayor riesgo de diabetes en la edad adulta,²⁴ sin embargo, en algunos estudios este riesgo se encuentra atenuado por otros factores de riesgo. En el presente estudio se encontró que un mayor ingreso familiar resulta ser un factor protector para diabetes y aunque el gasto en comida resultó menor en las familias caso, el porcentaje de gasto en comida en relación al ingreso no fue significativamente diferente entre las familias caso y control. Los factores posiblemente relacionados con esta asociación y que han sido descritos en estudios previos son la presencia de malos hábitos de alimentación e inactividad física de riesgo, inestabilidad familiar, menor accesibilidad a los servicios de salud y desinformación.¹³⁷

Con relación al nivel educativo, se ha señalado que un menor grado de estudios se asocia con mayor riesgo de DM2 como se observó en la Cohorte de Framingham en donde el riesgo de diabetes es 2.8 veces mayor en los individuos con menos de 12 años de estudio en comparación con aquellos de más de 16 años.²² Esta misma observación ha sido señalada en países como Australia²³ y población asiática.¹³⁸ En el presente reporte se encontró que el promedio de años de escolaridad de las madres y los padres tanto de las familias caso como de las familias control fue menor de 11 años, encontrándose una relación inversa entre el nivel de educación de las madres y el riesgo de DM2 en los hijos (OR 0.28, $p = 0.003$).

Una vez que los pacientes son diagnosticados con DM2 deben de ser orientados sobre los hábitos de alimentación y actividad física que deben seguir como parte fundamental del tratamiento, y aunque los paciente incluidos tenían menos de un mes de evolución se observó un sesgo en las respuestas de los casos, los cuales refirieron patrones de alimentación más saludables en comparación a los controles, sin embargo, es de llamar la atención que en el resto de los integrantes, principalmente en los hermanos los hábitos fueron muy similares entre las familias caso y control, lo cual ha sido señalado en otros estudios.³¹ Lo anterior puede reflejar probablemente los hábitos de alimentación que mantenían los casos con DM2 previo al diagnóstico, pero también que entre los familiares existe una percepción de subestimar la enfermedad, lo que los lleva a no modificar los estilos de vida para disminuir su riesgo, siendo un área de oportunidad para extender la educación a las familias.

Tanto en los integrantes de las familias caso como en los de las familias control se observó un patrón de alimentación con un alto aporte de grasas y proteínas y un menor porcentaje de carbohidratos de acuerdo a las recomendaciones del Institute of Medicine National Academies.¹²⁴ Este tipo de alimentación ha sido considerada de riesgo para DM2 en diversos estudios, incluyendo reportes de familias de niños y adolescentes afectados^{31, 32, 33, 36, 139, 140} La relación de grasas saturadas : polinsaturadas en los integrantes de las familias caso fue de 1.5 a 1.9 y en las control de 1.5 a 2.1 y se ha descrito que este patrón de mayor consumo de grasas saturadas en ambas familias, se asocia con un riesgo significativo de DM2 independientemente de otros factores de riesgo,^{34, 35} aunque algunos autores han descrito que el riesgo del consumo de grasas no es independiente del IMC.¹⁴¹

Se ha reportado que un menor consumo de fibra incrementa el riesgo de DM2,^{38, 142, 143} sin embargo, tanto en los integrantes de las familias caso como de las familias control se observó que la ingesta de fibra se encontraba dentro del rango de las recomendaciones nutricionales del Institute of Medicine National Academies (18 a 24 gr).¹²⁴

En relación al consumo de micronutrientes se observó que la mayoría de los integrantes de las familias caso refirieron un menor consumo de calcio en relación a las recomendaciones diarias,¹²⁴ siendo significativamente menor en los casos índice y sus madres en relación a sus contrapartes de las familias control. Este hallazgo ha sido reportado por diversos autores, con cifras promedio de consumo de calcio al día menores a 900 mg en los pacientes diabéticos, sin embargo la ingesta de calcio en la dieta no se ha asociado consistentemente con una disminución del riesgo de DM2, pudiendo incluso verse modificado por el consumo de magnesio.^{40, 144}

La ingesta de magnesio ha sido relacionada con una disminución del riesgo de DM2,^{40, 38, 145} aunque no todos los investigadores han encontrado dicha asociación.¹⁴⁶ En el presente estudio solo se observó una diferencia significativa entre los padres de las familias caso y control, siendo el menor consumo en los primeros, sin observarse diferencias en los otros integrantes de las familias.

Al analizar el consumo de cafeína entre las familias caso y las familias control se observó una diferencia significativa entre los casos índice y los niños control, siendo el consumo un 17%

mayor en éstos últimos. Este dato ha sido reportado por otros autores ^{42, 47} observándose en un meta-análisis que por cada taza de café consumida al día disminuye 7% el riesgo de DM2 (OR 0.93, IC95% 0.91-0.95), después de ajustar por factores confusores. ⁴³ Por otra parte existen reportes que no han observado un efecto benéfico entre el consumo de café y el riesgo de DM2.¹⁴⁷ El mecanismo del efecto protector del café en diabetes no es del todo claro, ya que si bien era atribuido a la cafeína, se ha observado también un efecto protector con el consumo de café y té descafeinados por lo que compuestos como el magnesio, ácido clorogénico y los lignanos se han involucrado en el mecanismo de protección mediante el incremento en la saciedad y la termogénesis debido a su acción en la secreción de incretinas y POMC/CART e inhibición de orexigénicos como el AGrp/NPY, así como en la disminución de la absorción de glucosa. ^{43, 148}

Los niños y adolescentes diabéticos refirieron un mayor consumo de frutas y verduras y un menor consumo de bebidas dulces, golosinas, frituras y comida rápida que los niños control, sin embargo, nuevamente no se observa este patrón de “mejores hábitos” en el resto de los integrantes de las familias, teniendo los hermanos de ambas familias hábitos similares, llamando la atención el elevado consumo de bebidas dulces (promedio 369 ml/día en los hermanos caso y 258 ml/día en los hermanos control). Es de señalar también que en todos los integrantes de familias el consumo de cereales altos en grasa típicos de la comida mexicana (tacos, sopes, tamales, etc.) es mayor al consumo de comida rápida (pizzas, hamburguesas, banderillas, etc.) y la importancia en la identificación de estos patrones resultan de utilidad para dirigir las intervenciones educativas en estas familias que pudieran considerar ciertos alimentos como “inofensivos”.

Las actividades sedentarias y de ejercicio fueron muy similares entre los integrantes de las familias caso y las familias control e inclusive los niños y adolescentes con DM2 refirieron realizar con mayor frecuencia actividad física en relación a los controles, probablemente esto debido al sesgo en la respuestas posterior a recibir consejería sobre hábitos al momento del diagnóstico. Al evaluar de manera objetiva la actividad física mediante el uso de podómetro y la prueba de Harvard no se observaron diferencias entre los pacientes pediátricos con DM2 y los niños control.

No obstante la similitud en relación a los hábitos de actividad física entre las familias se pueden observar patrones de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas que se comparten entre los integrantes de la familia, tal y como ha sido señalado por otros autores.³² Entre estos factores de riesgo llama la atención el tiempo de uso de pantallas (televisión, videojuegos, DVD, etc.) observándose que la mayoría de los participantes en edad pediátrica de ambas familias pasan más de 2 horas al día frente a un pantalla, situación que de acuerdo a estudios previos incrementa el riesgo de DM2 ~14%^{45, 46}

La condición física evaluada a través de la prueba de Harvard fue calificada como pobre (índice de recuperación <55) o baja (índice de recuperación entre 55 y 64) en la mayoría de los integrantes de ambas familias. Se podría suponer que los hermanos de los casos índice aparentemente sanos pudieran estar protegidos por una mayor actividad física que explicara que aún no desarrollan la enfermedad, sin embargo, esto no se pudo corroborar en el estudio ya que el número de pasos y la condición física fue similar entre los casos y sus hermanos, por lo que resulta una área de oportunidad para la promoción de la actividad física en los familiares de los casos, lo cual se ha corroborado disminuye el riesgo de DM2.¹⁴⁹

Debido a la intervención sobre los hábitos de actividad física y alimentación recibida por los pacientes al momento del diagnóstico no fue posible realizar un análisis de asociación entre los estilos de vida y el riesgo de DM2 en la población pediátrica.

La agregación familiar de la DM2 es uno de los principales argumentos que apoyan la participación de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad y es la primera ocasión en que se evalúa la prevalencia de la enfermedad en familias mexicanas de pacientes pediátricos durante tres generaciones resultado en 23.7% en comparación al 8.1% en las familias de niños y adolescentes sin la enfermedad. Si bien esta diferencia puede estar sobrestimada debido a que se incluyeron familias de padres e hijos sin la enfermedad, la prevalencia en las familias caso fue mayor al 14.8% de la prevalencia global reportada en nuestro país.¹ Un estudio similar en Sudáfrica encontró una prevalencias similares siendo de 27.3% en las familias caso y 8.4% en las familias control.⁵⁴

En el análisis de los antecedentes familiares se observó que el 84% de los casos índice tenían un familiar de primer o segundo grado afectado, siendo mayor a lo reportado en estudios de

agregación familiar de DM2 que involucran tres generaciones como en Sudáfrica 82.6%,⁵⁴ Brasil 76.6%,⁵⁵ Túnez 70%,¹⁵⁰ Francia 66%⁵⁸ y Siri Lanka 59.4,%¹⁵¹

La estimación del riesgo de desarrollar DM2 de acuerdo a los antecedentes familiares fue mayor a la reportada por otros autores, en el caso de madre con DM2 se estimó un OR de 6.39 ($p = 0.006$), mientras que en la literatura se estima entre 1.9 y 3.4 ($p < 0.05$) y en el caso de padre diabético la estimación del OR fue de 5.61 ($p = 0.042$) mientras que la literatura reporta riesgos entre 1.8 y 4.5 ($p < 0.05$)^{63, 64, 152, 153, 154, 155}

Se pudo identificar una mayor prevalencia de DM2 en el sexo femenino en la primera y segunda generación, incluyendo una prevalencia de 36.5% en las madres y 18.9% en los padres de los casos índice ($p = 0.030$). Esta observación de mayor transmisión por rama materna ha sido descrita en estudios realizados en Sudáfrica,⁵⁴ Inglaterra,⁵⁷ Francia,⁵⁸ Japón,⁵⁹ Estados Unidos,⁶⁰ Túnez¹⁵⁰ y China.^{156, 157} Sin embargo, al analizar las diferencias en la prevalencia de DM2 entre cada uno de los integrantes de la rama paterna de las familias caso y su contraparte de la rama materna (ej. abuela paterna vs abuela materna), no se observaron diferencias significativas entre los familiares de segundo grado. Estos resultados sugieren que hay una mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres pero no necesariamente una mayor transmisión por rama materna y existen reportes en la literatura que apoyan la postura de que no existe una mayor transmisión de la enfermedad por rama materna.^{60, 62, 63, 64, 60, 158.}

Tanto factores genéticos como ambientes pueden contribuir al exceso de transmisión materna dentro de los que se han propuesto la exposición a diabetes gestacional o incluso mutaciones en el ADN mitocondrial.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Sin embargo, cabe señalar que en el estudio se observó una menor participación de los padres en comparación a las madres y la percepción de mayor transmisión por rama materna puede ser debida precisamente al desconocimiento sobre el antecedente de la enfermedad en algunos padres ya sea porque se encuentran separados del núcleo familiar o bien por la menor detección de la enfermedad en el sexo masculino condicionada por una menor búsqueda de atención médica, menor esperanza de vida, así como por un menor número de oportunidades de diagnóstico en comparación al sexo femenino a quienes se dirigen programas como la detección de diabetes gestacional. Situaciones similares han sido reportadas por otros autores.⁶⁴

Las correlaciones de las características metabólicas entre individuos con diferente grado de parentesco fueron menos significativas en las familias caso en comparación a las familias control, probablemente por los cambios que se producen en estas variables secundarias a la propia enfermedad y a su tratamiento. En las familias control se observó que características como el IMC, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica, glucosa en ayuno, péptido C y colesterol presentan un gradiente de correlación siendo prácticamente nula entre individuos sin parentesco (madre-padre), intermedia entre padre o madre y sus hijos y mayor entre hermanos, lo que refuerza el papel de los factores genéticos en la presentación fenotípica de estas variables. La ausencia de correlación de variables metabólicas entre esposos ha sido reportada previamente en el meta-análisis de Di Castelnuovo.¹⁶²

Las correlaciones del IMC y circunferencia de cintura entre individuos genéticamente relacionadas fueron mayores en nuestro estudio que las reportadas en Francia,¹⁶³ con un IMC entre padre e hijo de 0.44 vs 0.27 y entre madre e hijo de 0.48 vs 0.33 y una circunferencia de cintura entre padre e hijo de 0.63 vs 0.28 y entre madre e hijo de 0.35 vs 0.28, siendo todas estas correlaciones en ambos estudios estadísticamente significativas ($p < 0.05$). No obstante, en el estudio francés no se evaluó la correlación entre madre y padre por lo que no se puede afirmar si la mayor correlación en población mexicana sea debida a factores genético o ambientales que son compartidos dentro del núcleo familiar.

Se ha descrito que la heredabilidad de enfermedades comunes como la DM2 se encuentra entre el 0.3 y 0.5.¹⁶⁴ Al analizar las familias caso se encontró que la heredabilidad de DM2 fue de 0.63 después de ajustar por edad, sexo e IMC, lo que indica la fracción de la variación fenotípica que puede ser explicada por factores genéticos. En relación a los niveles de glucosa se obtuvo una heredabilidad intermedia (0.54) siendo menor a la reportada por Mills¹²⁶ (0.72) y mayor a la de Freeman¹⁶⁵ (0.21) y Poulsen¹⁶⁶ (0.26), este último estudio realizado en gemelos. La heredabilidad de la insulina de ayuno ($h = 0.35$) fue similar a la reportada en la literatura (0.26 a 0.37)^{126,165,167,166} mientras que la estimación de la heredabilidad del HOMA-IR fue menor a la reportada en población inglesa¹²⁶ (0.48 vs 0.78), sin embargo, debido a la pérdida de reserva pancreática de insulina o al tratamiento de los pacientes con DM2 la evaluación de la resistencia a la insulina puede no ser confiable por este método. Con respecto a los niveles de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL la heredabilidad obtenida en este estudio fue similar a la del estudio inglés,¹²⁶ (0.54 vs 0.59, 0.64 vs 0.58 y 0.61 vs 0.54 respectivamente), mientras que la

heredabilidad en relación a los niveles de triglicéridos fue menor en nuestro estudio (0.28 vs 0.53).

Los SNP's del gen TCF7L2 se han asociado consistentemente con DM2 en diferentes grupos étnicos.⁸⁹⁻⁹² y el rs7903146 ha sido reportado como el locus con mayor susceptibilidad.^{168, 169} La frecuencia del alelo menor varía de 0.000 a 0.450 entre los distintos grupos étnicos, encontrándose las más altas en África y Medio Oriente y casi ausente el en sureste de Asia y en población nativa americana. En México se han descrito frecuencias de 0.095 en población de origen Maya, 0.073 en Guerrero y 0.179 en Indios Pima de México.⁹⁸ En este estudio encontramos frecuencias del alelo T de 0.350 a 0.394 en los casos y de 0.270 a 0.271 en los controles, estas mayores frecuencias probablemente se deban a que la mayor parte de los pacientes eran originarios de la Ciudad de México, ya que como ha sido reportado por Martínez-Gómez¹⁷⁰ la frecuencia del alelo menor de este polimorfismo fue significativamente mayor en población del Distrito Federal (0.203 en casos y 0.145 en controles) en comparación a población proveniente de Guerrero (0.090 en casos y 0.052 en controles).

En distintos metanálisis se ha descrito de forma consistente la participación de este SNP's en el riesgo de DM2 con estimaciones de riesgo de OR 1.37 a 1.96 ($p < 1 \times 10^{-18}$), considerándose que este polimorfismo está involucrado en 1 de cada 5 casos de pacientes con DM2^{95, 171, 96} Sin embargo, existen reportes en donde no se ha identificado esta asociación principalmente en población asiática.^{172, 173, 174} En nuestro estudio se encontró una asociación mayor a la reportada en los metanálisis con un OR de 2.97 ajustado por edad, sexo e IMC ($p = 0.019$) para el modelo dominante y OR 1.41 ($p = 0.051$) en el modelo codominante al comparar las familias caso y familias control y un OR de 3.24 ($p = 0.033$) en el modelo dominante y OR 1.66 ($p = 0.034$) en el modelo codominante al comparar a todos los casos de diabetes (niños y adultos) con controles sin la enfermedad. Los resultados de este estudio concuerdan con el estudio de Martínez-Gómez en población mexicana quienes reportan un OR de 3.20 para el modelo dominante ($p = 0.005$) y OR 1.89 para el modelo codominante ($p = 0.0001$).

En estudios que involucran niños y adolescentes con DM2 se han descrito riesgos de la variante alélica que van de un OR de 1.53 a 2.86 en población estadounidense, sin embargo, los resultados son significativos al analizar población hispana y afroamericana y no así cuando los pacientes corresponden al grupo de blancos no hispanos.^{85, 101} No obstante la mayor frecuencia

del alelo menor en los niños y adolescentes diabéticos en comparación a los niños control, el riesgo no fue estadísticamente significativo debido probablemente al tamaño de la muestra.

A pesar de que el rs7903146 se encuentra en una región intrónica del gen TCF7L2, la variante alélica se ha asociado con disminución en la masa de células β , menores concentraciones de insulina y glucagon, alteraciones en el procesamiento de la insulina y en la señalización de incretinas, así como en la resistencia hepática a la insulina.^{93, 94, 99, 175}

En población asiática la variante alélica del rs290487 del gen TCF7L2 ha sido asociada con elevación en las concentraciones de glucosa e insulina, así como una menor sensibilidad a esta última e inclusive un meta-análisis estimó un OR de 1.10 ($p = 0.005$, IC95% 1.031 – 1.190),¹⁰⁴ sin embargo, esta asociación no ha sido identificada en otras razas, así como tampoco pudo asociarse con un riesgo mayor de DM2 en las familias estudiadas, probablemente influenciado por una menor frecuencia de la variante alélica a la reportada en la literatura (~5%).¹⁰²

En población japonesa se ha observado la asociación de polimorfismos del gen ABCA1 con DM2, independientemente de los niveles de cHDL,¹⁷⁶ sin embargo, la variante R230C (rs9282541) del gen ABCA1 analizada en el presente estudio parece ser exclusiva de individuos nativos americanos y se relaciona con DM2 en población mexicana mestiza.¹¹¹ La frecuencia del alelo menor (T) encontrada en los integrantes de las familias con DM2 (11.2-13.8%) fue similar a la observada por Villarreal en población mexicana (13.1%)¹¹², así como la frecuencia de los portadores heterocigotos (~23.0% vs 24.6%), sin embargo, la frecuencia del alelo T en los controles en nuestro estudio fue mayor (~9.5% vs 5.6% respectivamente). En el mismo estudio se estimó un riesgo 2.5 veces mayor ($p=0.001$) en los portadores de la variante, el cual incrementó a 3.7 veces ($p=3.3 \times 10^{-6}$) cuando se consideraban menores de 45 años, sin embargo, en nuestro estudio no se pudo corroborar la participación de la variante R230C como factor de riesgo para DM2 en las familias de niños y adolescentes con DM2. La falta de reproducibilidad en los resultados puede ser debida a diferencias en el fenotipo entre la diabetes de los adultos jóvenes y la de los niños y adolescentes, así como interacciones gen-gen y gen-ambiente que contribuyan a modificar el riesgo.

Las limitaciones del estudio radican en que únicamente se incluyeron pacientes de un centro hospitalario con características socioeconómicas similares, no fue posible obtener datos

confiables sobre los factores de riesgo ambiental, solo se analizan dos de los múltiples genes que pueden estar asociados a la enfermedad y debido al tamaño de la muestra no se pudieron analizar SNP's de menor frecuencia, así como interacciones gen-gen y gen-ambiente.

El presente estudio confirma que la DM2 como problema de salud pública es de transmisión generacional, resaltando la importancia que desempeña la herencia, sin embargo, cabe señalar que la relevancia del conocimiento de estos factores radica únicamente en la identificación de población de riesgo ya que no pueden ser modificables. Por el contrario factores ambientales incluyendo las redes sociales y familiares pueden servir de guía para la planeación de programas de prevención. Asimismo, y dada la estrecha relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollo de comorbilidades, como la diabetes tipo 2, problema creciente de salud en la edad pediátrica, es imperativo implementar medidas de prevención de DM2 en niños la cual tiene que ser compatible con la prevención de la obesidad en etapas tempranas de la vida, a través de la modificación de estilos de vida y ambientes obesogénicos, desde un punto de vista familiar, aunado a la medidas de detección temprana en familias con un integrante que curse con DM2

XII. CONCLUSIONES

Los pacientes pediátricos con DM2 y sus familiares de primer grado presentan una alta prevalencia de alteraciones metabólicas siendo los propios pacientes y sus madres los integrantes más afectados.

Existen factores de riesgo ambiental presentes en las familias de pacientes pediátricos con DM2, identificándose algunos que actúan desde el periodo perinatal como el número de hijo y la exposición a diabetes gestacional. Por otra parte, las familias de niños y adolescentes con DM2 tienen un perfil socioeconómico más adverso, resultando como factores protectores el ingreso familiar y el nivel de educación de las madres.

Se encontró que los integrantes de las familias comparten estilos de vida y a pesar de que los pacientes y sus madres refirieren tener hábitos de vida más saludables posterior al diagnóstico, los padres y hermanos mantienen malos hábitos en relación a alimentación y actividad física y posiblemente éstos últimos reflejen el patrón habitual de todos los miembros de la familia previo al diagnóstico.

Se corroboró la participación de factores genéticos en la presencia de DM2 en familias mexicanas con niños y adolescentes afectados, esto apoyado por una fuerte agregación familiar y una elevada estimación de la heredabilidad ($h=0.64$).

A pesar de una mayor afectación de las mujeres en las familias, no se pudo corroborar una mayor transmisión de la enfermedad por rama materna, sin embargo, factores maternos como la diabetes gestacional, la escolaridad y los estilos de vida influyen en la presentación temprana de DM2 en sus descendientes.

El SNP rs7903416 del gen TCF7L2 contribuye al riesgo de DM2 en familias mexicanas, aunque no fue posible asociarlo con DM2 de inicio en la infancia en población mestiza mexicana.

XIII. ANEXOS

1. Hoja de recolección de información. Identificación y antecedentes heredofamiliares.
2. Hoja de recolección de información. Exploración física y prueba de Harvard.
3. Hoja de recolección de información. Exámenes de laboratorio.
4. Cuestionario sobre ejercicio y actividades sedentarias.
5. Cuestionario sobre frecuencia de consumo de alimentos.
6. Carta de consentimiento informado.
7. Carta de asentimiento.
8. Carta de autorización para la realización de estudios genéticos.



ANEXO 1. Identificación y Antecedentes Heredofamiliares.

Factores genéticos y ambientales asociados con la diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos

FECHA: |_|_|_|/|_|_|/|_|_|_|

Registro hospitalario: _____

INTEGRANTE	NOMBRE Apellido paterno /apellido materno / nombre(s)	INICIALES	FOLIO	FECHA DE NACIMIENTO (dd/mm/aa)	NIVEL ESCOLAR 1. Analfabeta 2. Primaria 3. Secundaria 4. Bachillerato o técnico 5. Superior 6 .Posgrado	AÑOS DEL ÚLTIMO GRADO ESCOLAR	OCUPACIÓN
							1. Ama de casa 2. Estudiante 3. Oficios 4. Servicios 5. Empleado de fabrica 6. Empleado de oficina 7. Comerciante 8. Profesionista 9. Jubilado 10. Desempleado 11. Otros
Propósito							
Madre							
Padre							
Hermano 1							
Hermano 2							
Hermano 3							
Hermano 4							
Hermano 5							
No familiar							

DATOS PARA ESTABLECER COMUNICACIÓN	
Dirección: (calle, no. Exterior, no. Interior, colonia, delegación/municipio, C.P.)	
Teléfono de casa:	Correo electrónico:
Teléfono celular:	A quién pertenece:
Teléfono del trabajo:	A quién pertenece:
Teléfono de algún familiar o vecino:	A quién pertenece:

ANTECEDENTES FAMILIARES

INTEGRANTE	FOLIO	EDAD (años cumplidos)	SEXO 1.Masculino 2.Femenino	NACIO- NALIDAD 1. Mexicana 2. Otra 3. No sabe	ENTIDA D FED. Tres letras iniciales del estado	ESTADO ACTUAL 1. Vivo 2. Muerto 3. No sabe	CAUSA DE MUERTE (Anotar NA en los vivos)	0. NO 1.SÍ 9. No sabe					ESPECIFICAR
								OBESIDAD	DM2	HAS	DISLIPIDEMIA	OTRAS	
Madre													
Abuela materna	No aplica												
Abuelo materno	No aplica												
Tío materno 1	No aplica												
Tío materno 2	No aplica												
Tío materno 3	No aplica												
Tío materno 4	No aplica												
Tío materno 5	No aplica												
Padre													

INTEGRANTE	FOLIO	EDAD (años cumplidos)	SEXO 1.Masculino 2.Femenino	NACIONALIDAD 1. Mexicana 2. Otra 3. No sabe	ENTIDAD FED. Tres letras iniciales del estado	ESTADO ACTUAL 1. Vivo 2. Muerto 3. No sabe	CAUSA DE MUERTE (Anotar NA en los vivos)	0. NO 1.SÍ 9. No sabe					ESPECIFICAR
								OBESIDAD	DM2	HAS	DISLIPIDEMIA	OTRAS	
Abuela paterna	No aplica												
Abuelo paterno	No aplica												
Tío paterno 1	No aplica												
Tío paterno 2	No aplica												
Tío paterno 3	No aplica												
Tío paterno 4	No aplica												
Tío paterno 5	No aplica												
Propósito													
Hermano 1													
Hermano 2													
Hermano 3													
Hermano 4													
Hermano 5													

ANTECEDENTES PERINATALES

INTEGRANTE	FOLIO	Peso nacimiento (g)	Edad gestacional (semanas)	Exposición a diabetes gestacional 0. No 1. Sí	Exposición a preeclampsia o eclampsia 0. No 1. Sí	Tiempo de alimentación con leche materna (meses)	Edad de ablactación (meses)
Propósito							
Hermano 1							
Hermano 2							
Hermano 3							
Hermano 4							
Hermano 5							

VARIABLES SOCIOECONÓMICAS

Ingreso familiar mensual	
Gasto mensual en comida	
Familia nuclear (Sí o No)	
Jefe de familia	

ANTECEDENTES DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

INTEGRANTE	FOLIO	Edad del diagnóstico (años)	Debut al diagnóstico 1. Clínico 2. Laboratorio 3. CAD	Peso previo al diagnóstico (kg)	Glucosa al diagnóstico (mg/dL)	SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO 0. No 1. Sí						TRATAMIENTO ACTUAL 0. No 1. Sí						
						Poliuria	Polidipsia	Polfagia	Pérdida de peso	Fatiga	Perdida de peso	Asintomático	Insulina	Metformina	Sulfonilureas	Glitazonas	Incretinas	Sin medicamentos
Propósito																		
Madre																		
Padre																		
Hermano 1																		
Hermano 2																		
Hermano 3																		
Hermano 4																		
Hermano 5																		

NOMBRE DEL ENCUESTADOR:



ANEXO 2. Exploración física y prueba de Harvard.

Factores genéticos y ambientales asociados con la diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos

FECHA: |_|_|/|_|_|/|_|_|

Registro hospitalario: _____

INTEGRANTE	Folio	Glucosa capilar (mg/dL)	Peso (Kg)	Talla (cm)	Cintura (cm)	PAS1 (mmHg)	PAD1 (mmHg)	PAS2 (mmHg)	PAD2 (mmHg)	PAS3 (mmHg)	PAD3 (mmHg)
Propósito											
Madre											
Padre											
Hermano 1											
Hermano 2											
Hermano 3											
Hermano 4											
Hermano 5											
No familiar											

INTEGRANTE	FOLIO	Tanner Genital	Tanner mamario	Tanner púbico	Acantosis en Cuello 0. No 1. Sí	FC basal	FC inmediata	FC 1 min	FC 2 min	FC 3 min	Duración (segundos)
Propósito											
Madre		No aplica									
Padre		No aplica									
Hermano 1											
Hermano 2											
Hermano 3											
Hermano 4											
Hermano 5											
No familiar											

NOMBRE DE QUIEN REALIZÓ LAS OBSERVACIONES:



ANEXO 3. Exámenes de laboratorio

Factores genéticos y ambientales asociados con la diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos.

FECHA: |_|_|/|_|_|/|_|_|

NOMBRE: _____

INICIALES : _____ FOLIO: _____ EDAD: _____

LABORATORIO CENTRAL

Glucosa ayuno		mg/dL
Glucosa 2 horas		mg/dL
Colesterol total		mg/dL
Colesterol HDL		mg/dL
Colesterol LDL		mg/dL
Triglicéridos		mg/dL
TGO		UI/L
TGP		UI/L
GGT		UI/L
Ácido úrico		mg/dL
Hemoglobina glucosilada A1c		%

RESPONSABLE DE LABORATORIO:

LABORATORIO ENDOCRINOLOGÍA

Insulina basal		mUI/L
Insulina 2 horas		mUI/L
Péptido C basal		ng/mL

RESPONSABLE DE LABORATORIO:

ANEXO 4. Ejercicio y sedentarismo.

	Folio: _____
Ejercicio y sedentarismo	
Fecha: día ____ / mes ____ / año ____	

INSTRUCCIONES. Responda las preguntas tachando la opción de respuesta. No escriba en la columna sombreada

Nombre: _____

ACTIVIDADES SEDENTARIAS				NO ESCRIBA EN ESTA COLUMNA
1	¿Cuántas televisiones hay en tu casa?	0 1 2 3 4 >4	1	_
2	¿Tienes televisor en tu recámara?	1.Si. 2.No	2	_
3	¿Tienes computadora en tu casa?	1.Si. 2.No Si la respuesta es NO pasa a la pregunta 7	3	_
4	¿Tu computadora tiene acceso a Internet?	1.Si. 2.No.	4	_
5	¿Tienes computadora en tu recámara?	1.Si. 2.No.	5	_
6	La computadora de tu recámara tiene acceso a Internet	1.Si. 2.No.	6	_
7	En tu casa tienes videojuegos (X box, game-boy)	1.Si. 2.No.	7	_
8	En tu casa tienes reproductor de DVD y/o VHS	1.Si. 2.No.	8	_
9	¿Cuántas horas pasas al día sentado (leyendo, oyendo música, haciendo la tarea)?	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 >4	9	_ . _
10	¿Cuántas horas al día pasas viendo televisión (programación, películas)?	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 >4	10	_ . _
11	¿Cuántas horas al día utilizas la computadora?	0 <1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 >4	11	_ . _
12	¿Cuántas horas al día dedicas a los videojuegos (X-box, nintendo, maquinas)?	0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 >4	12	_ . _
13 a	¿Comes algo cuando estás frente a la TV, computadora o videojuegos?	1.Si. 2.No.	13	a. _
b	1. Siempre 2. Frecuentemente 3. Ocasionalmente 4. Nunca			b. _
14 a	¿Bebes algo cuando estas frente a una pantalla (TV, computadora o videojuegos)	1.Si. 2.No.	14	a. _
b	1. Siempre 2. Frecuentemente 3. Ocasionalmente 4. Nunca			b. _
15	¿Cuántas horas duermes por la noche?	6 6.5 7 7.5 8 8.5 9 10 >10	15	_ . _
16	¿Cuántas horas duermes de siesta?	0 0.5 1 1.5 2 >2	16	_ . _

17	¿Entre semana regularmente cuantas horas al día vas a la escuela / trabajo? 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 >7	17	_ . _
18	¿Entre semana cuánto tiempo empleas en transportarte de tu casa a la escuela / trabajo y de regreso? < 0.5 0.5 1 1.5 2	18	_ . _
19	¿Entre semana cómo te transportas de casa a la escuela / trabajo y de regreso? 1. Caminando 2. Bicicleta 3. Automóvil 4. Autobús o equivalente 5. Metro o equivalente	19	a _ b _ c _
EJERCICIO EN LA ESCUELA O TRABAJO (entre semana)			
20	¿Cuántos días de la semana tienes clase de educación física en la escuela? _____ días	20	_
21	¿Cuánto tiempo dura tu clase? _____ horas	21	_ . _ _ _
22	¿Tienes maestro de educación física? 1.Si. 2.No.	22	_
EJERCICIO FUERA DE LA ESCUELA O TRABAJO (entre semana)			
23	¿Practicas algún deporte fuera de la escuela? 1.Si. 2. No.	23	_
24	¿Realizas ejercicio o alguna actividad física con tus papás? 1.Si. 2. No.	24	_
QUE TIPO DE EJERCICIO REALIZA		PRACTICA	
		DÍAS A LA SEMANA	TIEMPO (horas)
25	Fútbol soccer		
26	Fútbol americano		
27	Voleibol		
28	Bicicleta (fija o móvil)		
29	Caminar (caminadora fija o al aire libre)		
30	Natación		
31	Correr		
32	Básquetbol		
33	Danza o equivalente		
34	Cualquier arte marcial		
35	Juegos en general		
36	Otro (anote):		
37	¿Dónde realizas el deporte o la actividad física? 1.Parque o jardín 2.Casa 3.Calle 4. Club 5. Otro 6. Ninguno	37	_
38	¿Pertenece a algún club deportivo? 1.Si. 2. No.	38	_
Nombre del encuestador:			

ANEXO 5. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

	Folio: _____
Frecuencia de consumo de alimentos	
Fecha: día ___ / mes ___ / año ____	

INSTRUCCIONES.
 Llene cuidadosamente este formato, siguiendo las instrucciones que se piden en cada columna. Escriba con la mayor claridad posible.

Nombre: _____

	ALIMENTO	Frecuencia de consumo			Cantidad consumida por el niño			
		No lo consume	N° de veces por			Total de unidades	Unidad de Medida (pieza, vaso, plato, cuchara, taza, etc.)	Tamaño Chico, mediano, grande
			Mes	Semana	Día			
Productos Lácteos								
1	Leche entera (líquida o polvo)							
2	Leche semidescremada (líquida o polvo)							
3	Leche descremada (líquida o polvo)							
4	Leche saborizada (líquida o polvo)							
5	Quesos blancos (panela, ranchero)							
6	Quesos maduros (manchego, gouda)							
7	Yakult o chamito							
8	Yogurt o soful natural							
9	Yogurt o soful de sabores							
10	Danonino							
Cereales								
11	Avena							
12	Tortilla de maíz							
13	Tortilla de harina de trigo							
14	Pan de caja (blanco o integral)							
15	Bolillo (blanco o integral)							
16	Pan dulce							
17	Galletas dulces (canelitas, polvorones)							
18	Galletas tipo sandwich (emperador, cremas de nieve)							
19	Galletas simples (marías, habaneras, animalitos)							
20	Galletas saladas							
21	Arroz							
22	Sopa de pasta							
23	Sopa maruchan							
24	Pastas							
25	Papa natural o en polvo (sopa, pure ó cocida)							
26	Elote o esquites							
27	Amaranto (alegría)							
28	Cereal de caja							
	(anote nombre y marca)							

ALIMENTO	Frecuencia de consumo					Cantidad consumida por el niño			
	No lo consume	Nº de veces por			Total de unidades	Unidad de Medida (pieza, vaso, plato, cuchara, taza, etc.)	Tamaño Chico, mediano, grande		
		Mes	Semana	Día					
Frutas									
29	Jugos naturales de frutas								
30	Fruta fresca								
31	Fruta en almibar								
32	Otras frutas (seca, cristalizada)								
Verduras									
33	Jugos naturales de verduras								
34	Verduras de hoja verde (lechuga, espinacas, acelgas)								
35	Verduras rojas (jitomate, rábano, pimiento)								
36	Verduras verdes (chicharo, ejote, calabaza)								
37	Verduras amarillas (zanahoria, elote, camote)								
Huevo, Carnes, Pescado, Mariscos y Embutidos									
38	Huevo								
39	Pollo								
40	Carne blanca (pollo, pavo)								
41	Carne roja (res, borrego, cerdo)								
42	Embutidos (salchicha, jamón)								
43	Chorizo, longaniza								
44	Vísceras (hígado, corazón, panza)								
45	Chicharrón (frito, prensado)								
46	Pescado fresco								
47	Pescado en lata								
48	Mariscos (ostión, camarón, pulpo)								
Leguminosas									
49	Frijoles								
50	Frijoles de lata								
51	Lentejas								
52	Habas								
53	Garbanzo								
54	Soya								
55	Alubias								
Azúcares y golosinas									
56	Gelatina								
57	Pasteles								
58	Helado y paletas de leche								
59	Miel (abeja, maple)								
60	Mermelada								
61	Cajeta								
62	Flan								
63	Pay								

ALIMENTO	Frecuencia de consumo					Cantidad consumida por el niño		
	No lo consume	Nº de veces por			Total de unidades	Unidad de Medida (pieza, vaso, plato, cuchara, taza, etc.)	Tamaño Chico, mediano, grande	
		Mes	Semana	Día				
64	Chocolate (cualquiera)							
65	Crema de cacahuete (aladino)							
66	Dulces (caramelos, paletas)							
67	Ate							
68	Congeladas y paletas de agua							
Grasas y Aceites								
69	Margarina							
70	Mantequilla							
71	Crema o Nata							
72	Mayonesa							
73	Aceite de olivo							
Frituras								
74	Frituras (papas, palomitas, chicharrones)							
75	Cacahuates procesados							
Comida rápida internacional								
76	Papas a la francesa							
77	Pizza							
78	Hot Dogs							
79	Hamburguesas							
80	Banderillas							
81	Baguette							
Comida rápida mexicana								
82	Sincronizadas							
83	Tortas							
84	Torta de Tamal							
85	Tamal							
86	Tamal frito							
87	Gorditas de chicharrón							
88	Tlacoyo							
89	Quesadillas							
90	Sopes							
91	Tacos							
92	Pozole							
93	Pancita							
94	Birria							
Semillas								
95	Nueces							
96	Almendras							
97	Avellanas							
98	Cacahuete natural							
99	Pepitas							
100	Pistaches							
Bebidas								
101	Refresco cualquier marca							
102	Refrescos y bebidas dietéticas							



ANEXO 6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Factores genéticos y ambientales asociados con la diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos.

Su familia y usted han sido considerados 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. Existen recomendaciones que apoyan la búsqueda de alteraciones metabólicas en personas con riesgo, por lo que consideramos que ustedes son candidatos para recibir una valoración médica y poder detectar alteraciones de forma temprana.

En el estudio requerimos que usted y su familia 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 familia 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 20mL para la determinación de exámenes de laboratorio.
- c. En caso de que usted 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.
- e. Al final de la visita se les prestará un aparato llamado podómetro que consta de un dispositivo del tamaño de un radio localizador que usarán cada uno de los integrantes de la familia durante tres días debiendo ser uno de ellos en fin de semana. Deberán de regresar el dispositivo en la segunda visita para que sea utilizado por otras familias.

Visita 2

- a. En esta cita se les solicitará que acudan con ropa cómoda, zapato bajo o tenis. Se les aplicará una prueba para medir su condición física la cual consiste en que suban y bajen un escalón de 30.5cm de altura a una velocidad de 30 veces por minuto durante 5 minutos. Antes y durante tres minutos posteriores a la prueba se medirán los latidos de su corazón.
- b. Se les solicitará que contesten unos cuestionarios sobre hábitos de alimentación y actividad física.
- c. Se les 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 y proteína C reactiva). 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 nuestra familia 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 hijo (1)

Nombre firma del hijo (2)

Nombre y firma del hijo (3)

Nombre firma del hijo (4)

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma de testigo 2

Dirección: _____

Dirección: _____

Nombre y firma del investigador responsable

Dra. América Liliana Miranda Lora

Hospital Infantil de México Federico Gómez

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

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 1500

Fecha: _____



ANEXO 7. CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: Factores genéticos y ambientales asociados con la 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. Una vez finalizada la primera cita se les prestará a tí y a tu familia un aparato que cuenta pasos y que deberás llevar contigo durante 3 días.

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

Dra. América Liliana Miranda Lora

Hospital Infantil de México Federico Gómez

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

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 1500

Fecha: _____



ANEXO 8. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO.

Título del estudio: Factores genéticos y ambientales asociados con la diabetes mellitus tipo 2 en familias de niños y adolescentes mexicanos.

Se solicita la participación de usted y su familia en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores genéticos que puedan predisponer al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Esta enfermedad se caracteriza por presentar elevación de los niveles de glucosa (azúcar) en sangre debido a defectos en la acción o secreción de la insulina y que puede favorecer la aparición de complicaciones crónicas que repercuten en una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas.

En este estudio participan los Departamentos de Salud Comunitaria y Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI del IMSS.

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores genéticos relacionados con la diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana, podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la padecen y contribuir a un mejor conocimiento y prevención de esta enfermedad.

La participación de usted y su familia es totalmente voluntaria, y si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que su familia precise y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Si usted decide participar, se le extraerá un tubo de sangre de 5ml para obtener las muestras de ADN. El ADN es un elemento que está presente en todas sus células porque lo ha recibido de sus padres y lleva un código en forma de “genes” que determina sus características físicas personales como el color de ojos, de piel, etc. Las diferencias entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas personas desarrollan unas enfermedades y otras no.

La toma de muestras de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma y en ocasiones un ligero mareo.

Se le solicita su consentimiento para que con las muestras de sangre de usted y su familia, se hagan los procedimientos especificados en los siguientes puntos:

- I. Que en el ADN de su sangre se estudien los genes especificados en el estudio (TCF7L2 *rs290487* y *rs7903146* y ABCA1 *rs9282541*), que pueden estar involucrados en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.
- II. Es probable que en un futuro se descubran nuevos genes relacionados con la diabetes mellitus tipo 2, por ello se le solicita que autorice almacenar su muestra para el estudio de otros genes que se puedan descubrir en el futuro. Si usted acepta autorizar este almacenamiento, se eliminarán de la muestra todos los vínculos con su identidad antes de guardarla, y no será posible llegar a conocer su identidad a partir de ella. Esta muestra sólo se utilizará para estudiar genes importantes implicados en la diabetes mellitus tipo 2, no se realizarán otros estudios con ella.
- III. Usted puede también aceptar que en dicha muestra se realicen estudios genéticos de otras enfermedades diferentes.

Usted puede aceptar que sólo se estudien en su muestra de sangre los genes expresados en el punto I, o las propuestas de los puntos II y III. Si usted acepta sólo los estudios genéticos descritos en el punto I, su muestra se destruirá después de completar la prueba.

Si usted acepta que se guarde esa muestra para futuros estudios como se describe en los puntos II y III, el investigador garantizará que guardará y utilizará la muestra hasta que ya no quede más ADN.

Usted debe otorgar su consentimiento informado por escrito, indicando qué parte del estudio genético acepta y firmando este documento, antes de la obtención del ADN.

1. Yo
como representante de mi familia, declaro bajo mi responsabilidad que he leído la hoja de información sobre el estudio y acepto que mi familia, participe en este estudio genético.
 2. Se me ha entregado una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio genético y los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas y todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
 3. Sé que se mantendrá en secreto nuestra identidad y que se identificarán las muestras de sangre y de ADN con un número codificado.
 4. Somos libres de retirarnos del estudio genético en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre nuestro tratamiento médico. Tras ello se procederá a la destrucción de la muestra codificada. Si se hubiera retirado previamente el vínculo de identificación de la muestra, no se podrá relacionar conmigo, de forma que no se podrá destruir.
 5. Entiendo que el objetivo del estudio genético es evaluar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y que los resultados del mismo no se comunicarán ni a mí ni a mi médico, excepto en el caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición de salud.
- Aceptamos _____ No aceptamos _____ que se realicen los estudios genéticos referentes al punto I.
 - Aceptamos _____ No aceptamos _____ que se guarden las muestras de ADN para pruebas en el futuro en relación a la diabetes mellitus tipo 2 (punto II).
 - Aceptamos _____ No aceptamos _____ que se guarden las muestras de ADN para realizar estudios futuros de otras enfermedades (punto III).

Consentimos en participar voluntariamente en el(los) apartado(s) marcado(s) de este estudio genético.

Nombre y firma del padre

Nombre firma de la madre

Nombre y firma del hijo (1)

Nombre firma del hijo (2)

Nombre y firma del hijo (3)

Nombre firma del hijo (4)

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma de testigo 2

Dirección: _____

Dirección: _____

Constato que he explicado las características y el objetivo del estudio, sus apartados, riesgos y beneficios potenciales y la familia consiente en participar por medio de sus firmas.

Fecha: _____

Dra. América Liliana Miranda Lora.

Investigadora Responsable

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez # 162. Col. Doctores. Delegación

Cuauhtémoc. CP 06720. México DF. Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 1500.

XIV. REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas. Fifth edition Disponible en:<http://www.widforg.org/diabetesatlas> Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2011
2. Causas de muerte por grupo de edad. Disponible en: www.sinais.salud.gob.mx SNIdeS. Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2011.
3. Rull J, Aguilar-Salinas C, Rojas R, Ríos-Torres J, Gómez-Pérez F, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico. *Arch Med Res* 2005; 36: 188-96.
4. Song S, Hardisty C. Early onset Type 2 diabetes mellitus: an increasing phenomenon of elevated cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 315-22.
5. McQuaid S, O'Gorman D, Yousif O, et al. Early-onset insulin-resistant diabetes in obese Caucasians has features of typical type 2 diabetes, but 3 decades earlier. *Diabetes Care* 2005; 28: 1216-8.
6. Hatunic M, Burns N, Finucane F, et al. Contrasting clinical and cardiovascular risk status between early and later onset type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 73-5.
7. Aguilar-Salinas C, Reyes-Rodríguez E, Ordóñez-Sánchez M, et al. Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 220-6.
8. Shaw J. Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. *Pediatric Diabeters*. 2007; 8: 7-15.
9. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
10. 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: 183-90.
11. Adeghate E, Schattner P, Dunncan E. An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus. *N Y Acad Sci* 2006; 1084: 1-29.
12. Singh R, Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 154-68.
13. Simeoni U, Barker D. Offspring of diabetic pregnancy: Long-term outcomes. *Sem Fet Neo Med* 2009; 14: 119-24.
14. Dabelea D, Mayer-Davis E, Lamichhane A, D'Agostino R, Liese A, Vehik K, et al. Association of Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes and Obesity With Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care* 2008; 31: 1422-6.
15. Whincup P, Kaye S, Owen C, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes. A Systematic Review. *JAMA* 2008; 2886-97.
16. Yogev Y, Visser G. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009; 14: 77-84.
17. Pettitt D, Bennett P, Saad M, et al. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women: long-term effects on offspring. *Diabetes* 1991; 40: S126-30.
18. Dabelea D, RL H, Bennett P, et al. Incresing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998; 41: 904-10.

19. Owen C, Martin R, Whincup P, et al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1043-54.
20. Crume T, Ogden L, Maligie M, Sheffield S, Bischoff K, McDuffie R, et al. Long-Term Impact of Neonatal Breastfeeding on Childhood Adiposity and Fat Distribution Among Children Exposed to Diabetes In Utero. *Diabetes Care* 2011; 34: 641-5.
21. Lammi N, Moltchanova E, Blomstedt P, et al. The effect of birth order and parental age on the risk of type 1 and 2 diabetes among young adults. *Diabetologia* 2007; 50: 2433-8.
22. Smith B, JW L, Fox C, Harper S, Abrahamowicz M, Almeida N, et al. Life-Course Socioeconomic Position and Type 2 Diabetes Mellitus. The Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 438-47.
23. Williams E, Tapp R, Magliano D, Shaw J, Zimmet P, Oldenburg B. Health behaviours, socioeconomic status and diabetes incidence: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetologia* 2010; 53: 2538-45.
24. Maty S, JW L, Raghunathan T, Kaplan G. Childhood Socioeconomic Position, Gender, Adult Body Mass Index, and Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus Over 34 Years in the Alameda County Study. *Am J Public Health* 2008; 98: 1486-94.
25. Agardh E, Ahlobom A, Andersson T, Efendic S, Grill V, Hallqvist J, et al. Explanations of Socioeconomic Differences in Excess Risk of Type 2 Diabetes in Swedish Men and Women. *Diabetes Care* 2004; 27: 716-21.
26. Gulliford M, Mahabir D. Social inequalities in morbidity from diabetes mellitus in public primary care clinics in Trinidad y Tobago. *Soc Sci Med* 1998; 46: 137-44.
27. Escolar A. Determinantes sociales frente a estilos de vida en la diabetes mellitus de tipo 2 en Andalucía: ¿la dificultad para llegar a fin de mes o la obesidad? *Gac Sanit* 2009; 23: 427-32.
28. Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective Study of Social and Other Risk Factors for Incidence of Type 2 Diabetes in the Whitehall II Study. *Arch Intern Med* 164: 1873-80.
29. Hu F, Manson J, Stampfer M, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
30. Lammi N, Moltchanova E, Blomstedt P, et al. Childhood BMI trajectories and the risk of developing young adult-onset diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 408-14.
31. Adamson A, Foster E, Butler T, Bennet S, Walker M. Non-diabetic relatives of Type 2 diabetic families: dietary intake contributes to the increased risk of diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 984-90.
32. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan L, Cohen R, Scott-Zaitler P. The Type 2 Family. A Setting for Development and Treatment of Adolescent Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153: 1063-7.
33. De Koning L, Fung T, Liao X, Chiuve S, Rimm E, Willet W, et al. Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 844-50.

34. Hardina A-H, Day N, Khaw K, Bingham S, Luben R, Welsh A, et al. Dietary Fat and the Risk of Clinical Type 2 Diabetes. The European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *Am J Epidemiol* 2004; 169: 73-82.
35. Harding A, Day N, Khaw K, Bingham S, Luben R, Welsh A, et al. Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes: the European prospective investigation of Cancer-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 73-82.
36. Rivellese A, Boemi M, Cavalot F, Costagliola L, De Feo P, Miccoli R, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 660-4.
37. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hyperten* 2007; 25: 2361-9.
38. Schulze M, Zchulz M, Hetdemann C, Schtenktewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and Magnesium Intake and Incidence of Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 956-65.
39. Larsson S, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007; 262: 208-14.
40. Gagnon C, Lu Z, Magliano D, Dunstan D, Shaw J, Zimmet P, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Calcium Intake, and Risk of Type 2 Diabetes After 5 Years. Results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011; 34: 1133-8.
41. Little P, Barnett J, Margetts B, Kinmonth A, Gabbay J, Thompson R, et al. The validity of dietary assessment in general practice. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 165-72.
42. Boggs D, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez E, Palmer J. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 960-6.
43. Huxley R, Ying-Lee C, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, Decaffeinated Coffee, and Tea Consumption in Relation to Incident Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2053-63.
44. Jeon C, Lokken P, Hu F, et al. Physical Activity of Moderate Intensity and Risk of Type 2 Diabetes. A systematic review. *Diab Care* 2007, 30: 744-2.
45. Hu F, Li T, Colditz G, Willet W, Manson J. Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *JAMA* 2003; 289: 1785-91.
46. Grontved A, Hu F. Television Viewing and Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *JAMA* 2011; 305: 2448-5.
47. Chi-Yuan C, Jin-Shang W, Yi-Ching Y, Chi-Chen S, Ru-Hsueh W, Feng-Hwa L, et al. Sleep duration is a potential risk factor for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Metab Clin and Exp* 2011; 60: 799-804.
48. Tuomilehto H, Peltonen M, Partinen M, Lavigne G, Eriksson J, Herder C, et al. Sleep Duration, Lifestyle Intervention, and Incidence of Type 2 Diabetes in Impaired Glucose Tolerance. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2009; 32:1965-71.
49. McCarthy M, Zeggini E. Genetics of Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2006; 6: 147-54.

50. Pratley R. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 175-81.
51. Carulli L, Rondinella S, Lombardini I, et al. Review article: diabetes, genetics and ethnicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: S16-S9.
52. Valdez R, Greenlund K, Khoury J, et al. Family History a Useful Tool for Detecting Children at Risk for Diabetes and Cardiovascular Diseases? A Public Health Perspective. *Pediatrics*. 2007; 120: S78-S86.
53. Fischbacher C, Bhopal R, Wnwin N, Walker M, White M, Alberti K. Maternal Transmission of Type 2 Diabetes Varies by Ethnic Group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1685-6.
54. Erasmus R, Blanco E, Okesina A, et al. Importance of family history in type 2 black South African diabetic patients. *Postgrad Med J* 2001; 77: 323-5.
55. Crispim D, Canani LH, Gross JL, Tschiedel B, Souto KEP, Roisenberg I. Familial History of Type 2 Diabetes in Patients from Southern Brazil and its Influence on the Clinical Characteristics of this Disease. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 862-8.
56. Owen K, Ayres S, Corbett S, Hattersley A. Increased Risk of Diabetes in First Degree Relatives of Young-Onset Type 2 Diabetic Patients Compared With Relatives of Those Diagnosed Later. *Diabetes Care* 2002; 24: 636-7.
57. Alcolado J. Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 1991; 302: 1178-80.
58. Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan, Group. TC-I-ZS. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB study. *Diabetes* 1994; 43: 63-7.
59. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Nojima K, Kawabata Y, Ono M, et al. Common genetic basis between type 1 and type 2 diabetes mellitus indicated by interview-based assessment of family history. *Diab Res Clin Pract* 2004; 66: 591-5.
60. McCarthy M, Cassell P, Tran T, Mathias L, t'Hart L, Maassen J, et al. Evaluation of the importance of maternal history of diabetes and of mitochondrial variation in the development of NIDDM. *Diabet Med* 1996; 13: 420-8.
61. Weires M, Tausch B, Haug P, Edwards C, Wetter T, Cannon-Albright A. Familiality of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 634-40.
62. Viswanathan M, McCarthy M, Snehalatha C, et al. Familial aggregation of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in South India; absence of excess maternal transmission. *Diabet Med* 1996; 13: 232-7.
63. Kim D, Cho N, Noh J, et al. Lack of excess maternal transmission of type 2 diabetes in a Korean population. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65: 117-24.
64. Thorand B, D Liese A, Metzger M, Reitmeir P, Schneider A, Löwel H. Can inaccuracy of reported parental history of diabetes explain the maternal transmission hypothesis for diabetes? *Int J of Epidemiol* 2001; 30: 1084-9.

65. Onyemer K, Lipton R. Parental history and early-onset type 2 diabetes in African Americans and Latinos in Chicago. *J Pediatr* 2002; 141: 825-9.
66. Molyneaux L, Constantino M, Yue D. Strong family history predicts a younger age of onset for subjects diagnosed with type 2 diabetes. *Diab Obes and Metabolism* 2004; 6: 187-94.
67. Li JK, Ng MC, So WY, Chiu CK, Ozaki R, et al. Phenotypic and genetic clustering of diabetes and metabolic syndrome in Chinese families with type 2 diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev* 2006; 22: 46-52.
68. Stewart M, Humphriss D, Berrish T, et al. Features of Syndrome X in first degree relatives of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 1020-2.
69. Hansen L, Pedersen O. Genetics of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives. *Diab Obes Metab* 2005; 7: 122-35.
70. Rasche A. Meta-Analysis Approach Identifies Candidate Genes and Associated Molecular Networks for Type-2 Diabetes Mellitus. *BMC Genomics* 2008; 9: 310.
71. Tusié M. Genes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 210-22.
72. Lindgren C, McCarthy M. Mechanisms of Disease: genetic insights into the etiology of type 2 diabetes and obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 156-63.
73. Zeggini E. A new era for Type 2 diabetes genetics. *Diabet Med*. 2007; 24: 1181-6.
74. Perry J, Frayling T. New gene variants alter type 2 diabetes risk predominantly through reduced beta-cell function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 371-7.
75. Barroso I. Genetics of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 517-35.
76. Permutt A, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1421-9.
77. Lyssenko V, Groop L. Genome-wide association study for type 2 diabetes: clinical applications. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 87-91.
78. Frayling T. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Gen* 2007; 8: 657-62.
79. Groop L, Lyssenko V. Genes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 192-7.
80. Owen K, McCarthy M. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Gen Dev* 2007; 17: 239-44.
81. Prokopenko I, McCarthy M, Lindgren C. Type 2 diabetes: new genes, new understanding. *Trend Gen* 2008; 24: 613-21.
82. Doria A, Patti M, Kahn R. The Emerging Genetic Architecture of Type 2 Diabetes. *Cell Metabol* 2008; 8:186-200.
83. Freeman H, Cox R. Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes and Implications for Antidiabetic Therapy. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 202-9.
84. Frayling M. A new era in finding Type 2 diabetes genes—the unusual Suspects. *Diabet Med* 2007; 24: 696–701.
85. Dabelea D, Dolan LM, D'Agostino R, Hernández AM, McAteer JB, Hamman RF, et al. Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth. *Diabetologia* 2011; 54: 535-9.

86. Gill-Carey O, Hattersley A. Genetics and type 2 diabetes in youth. *Pediatr Diab* 2007; 8: S42–S7.
87. Del Bosque-Plata L, García-García E, Ramírez-Jiménez S, et al. Analysis of the Glucokinase Gene in Mexican Families Displaying Early-Onset Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Including MODY Families. *Am J Med Gen* 1997; 72: 387–93.
88. Domínguez-López A, Miliar-García A, Segura-Kato Y, et al. Mutations in MODY Genes Are Not Common Cause of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexican Families. *J Pancreas* 2005; 6: 238-45.
89. Nordman S, Ostenson C, Efendi S, et al. Loci of TCF7L2, HHEX and IDE on chromosome 10q and the susceptibility of their genetic polymorphisms to type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 117: 186-90.
90. Zeggini E, Weedon M, Lindgren C, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316: 1336-41.
91. Grant S, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38: 320-23.
92. Khalooghi K, Hashemi S, Mehraban N, et al. In vitro modulation of TCF7L2 gene expression in human pancreatic cells. *Mol Biol Rep* 2009; 36: 2329-32.
93. Pearson E. Translating TCF7L2: from gene to function. *Diabetologia* 2009; S2: 1227-30.
94. Pilgaard K, Jensen C, Schou J, Lyssenko V, Wegner L, Brons C, et al. The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones, reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia*. 2009; 52: 1298-307.
95. Strawbridge R, Dupuis J, Prokopenko I, Barker A, Ahlqvist E, et al. Genome-Wide Association Identifies Nine Common Variants Associated With Fasting Proinsulin Levels and Provides New Insights Into the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 2625-34.
96. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics* 2009; 10: 15.
97. Cauchi S, Achhab Y, Choque H, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med*. 2007; 85: 777-82.
98. Guinan KJ. Worldwide Distribution of Type II Diabetes-Associated TCF7L2 SNPs: Evidence for Stratification in Europe. *Biochem Genet*. 2011; Published online 07 september 2011.
99. Gjesing A, Kjems, Vestmar M, Grarup N, Linneberg A, Deacon C, et al. Carriers of the TCF7L2 rs7903146 TT genotype have elevated levels of plasma glucose, serum proinsulin and plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) during a meal test. *Diabetologia* 2011; 54: 103-10.
100. Raitakari O, Ronnema T, Huupponen R, et al. Variation of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predicts impaired fasting glucose in healthy young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diab Care* 2007; 30: 2299-301.

101. Yu J, Steek A, Babu S, et al. Single nucleotide transcription factor 7-like (TCF7L2) gene polymorphisms in antiislet autoantibody-negative patients at onset of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 504-10.
102. Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *J Hum Genet* 2008; 53: 174-80.
103. Chang Y-C, Chang T-J, Jiang Y-D, Kuo S-S, Lee K-C, Chiu KC, et al. Association Study of the Genetic Polymorphisms of the Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) Gene and Type 2 Diabetes in the Chinese Population. *Diabetes* 2007; 56: 2631-7.
104. Liu P-H, Chang Y-C, Jiang Y-D, Chen WJ, Chang T-J, Kuo S-S, et al. Genetic Variants of TCF7L2 Are Associated with Insulin Resistance and Related Metabolic Phenotypes in Taiwanese Adolescents and Caucasian Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3575-82.
105. Fitzgerald M, Méndez A, Moore K, Andersson L, Panjeton H, Freeman M. ATP-binding cassette transporter A1 contains an NH2-terminal signal anchor sequence that translocates the protein's first hydrophilic domain to the exoplasmic space. *J Biol Chem* 2001; 276: 15137-45.
106. Oram J, Heinecke J. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2005; 85: 1343-72.
107. Boes E, Coassin S, Kollerits B, Heid I, Kronenberg F. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: A systematic in-depth review. *Exp Gerontol* 2009; 44: 136-60.
108. Sartipy P, Loskutoff D. Expression profiling identifies genes that continue to respond to insulin in dipocytes made insulin-resistant by treatment with tumor necrosis factor- α . *J Biol Chem* 2003; 278: 52298–306.
109. Albrecht C, Simon-Vermot I, Elliott J, Higgins C, Johnston D, Valabhji J. Leukocyte ABCA1 gene expression is associated with fasting glucose in normoglycemic men. *Metabolism* 2004; 53: 17-21.
110. Brunham L, Kruit J, Pape T, Timmins J, Reuwer A, VasANJI Z, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* 2007; 13: 340-7.
111. Acuña-Alonzo V, Flores-Dorante M, Kruit J, Villarreal-Molina M, Arellano-Campos O, Hünemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics* 2010; 19: 2877-85.
112. Villarreal-Molina M, Flores-Dorante M, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, 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: 509-13.
113. Infante-Rivard C, Mirea L, Bull S. Combining Case-Control and Case-Trio Data From the Same Population in Genetic Association Analyses: Overview of Approaches and Illustration With a Candidate Gene Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 657-64.

114. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 32: S62-7.
115. Treviño R, Marshall RJ, Hale D, Rodriguez R, Baker G, Gomez J. Diabetes risk factors in low-income Mexican-American children. *Diabetes Care* 1999; 22: 202-7.
116. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DL. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.
117. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
118. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics: *Vital Health Stat* 11 (246); 2002.
119. World Health Organization, Expert Committee. *Physical status: The use and interpretation of anthropometry* Geneva; 1995.
120. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
121. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-61.
122. S.A.G.E. 6.x [2010] *Statistical Analysis for Genetic Epidemiology*. Disponible en <http://darwin.cwru.edu/sage/>.
123. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23: 469-80.
124. Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine National Academies. Disponible en: www.nap.edu. Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2011.
125. Laws A, Stefanick M, Reaven G. Insulin resistance and hypertriglyceridaemia in nondiabetic relatives of patients with non-insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 343-7.
126. Mills G, Avery P, McCarthy M, Hattersley A, Levy J, Hitmanm G, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 732-8.
127. Hsueh W, Mitchell B, Aburomia R, et al. Diabetes in the old order Amish. Characterization and heritability analysis of the Amish Family Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 595-601.
128. Wang C, Huiwn T, Hongling Y, Zhang X, Suo L, Lu Z, et al. Impairment of insulin action in non-obese, normal-glucose tolerant, first-degree relatives of Chinese type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 2011; 91: 67-71.

129. Krishnaveni G, Veena S, Hill J, Kehoe S, Karat S, Fall C. Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes Is Associated With Higher Adiposity and Insulin Resistance and Clustering of Cardiovascular Risk Markers in Indian Children. *Diabetes Care*. 2010; 33: 4012-404.
130. Dabelea D, Hanson R, Lindsay R, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000; 49: 2208-11.
131. Moore T. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet & Gynecol* 2010; 202: 643-9.
132. Metzger B. Long-term Outcomes in Mothers Diagnosed With Gestational Diabetes Mellitus and Their Offspring. *Clin Obstet & Gynecol* 2007; 50: 972-9.
133. Buinauskiene J, Baliutaviciene D, Zalinkevicius R. Glucose tolerance of 2- to 5-yr-old offspring of diabetic mother. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 143-6.
134. Jones M, Swerdlow A, Gill L, Goldacre M. Pre-natal and early life risk factors for childhood onset diabetes mellitus: a record linkage study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 444-9.
135. Kumart M, Head J, Marmot M. Prospective Study of Social and Other Risk Factors for Incidence of Type2 Diabetes in the Whitehall II Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1873-80.
136. Larrañaga I, Arteagoitia J, Rodríguez J, González F, Esnaola s, et al. Socio-economic inequalities in the prevalence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diabet Med*. 2005; 22: 1047-53.
137. Agardh E, Ahlbom A, Andersson T, Efendic S, Grill V, Hallqvist J, et al. Socio-economic position at three points in life in association with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in middle-aged Swedish men and women. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 84-92.
138. Bener A, Zirie M, Al-Rikabi A. Genetics, obesity, and environmental risk factors associated with type 2 diabetes. *Croat Med J*. 2005; 46: 302-7.
139. Thanopoulou A, Karamanos B, Angelico F, Assaad-Khalil S, Barbato A, Del Ben M, et al. Dietary fat intake as risk factor for the development of diabetes: multinational, multicenter study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *Diabetes Care* 2003; 26: 302-7.
140. Thanopoulou A, Karamanos B, Angelico F, Assaad-Khalil S, Barbato A, Del Ben M, et al. Nutritional habits of subjects with Type 2 diabetes mellitus in the Mediterranean Basin: comparison with the non-diabetic population and the dietary recommendations. *Multi-Centre Study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD)*. *Diabetologia* 2004; 47: 367-76.
141. Van Dam R, Willett W, Rimm E, Stampfer M, Hu F. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002; 25: 417-24.
142. Salmeron J, Manson J, Stampfer M, Graham A, Colditz M, Wing A, et al. Dietary Fiber, Glycemic Load, and Risk of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women. *JAMA* 1997; 277: 472-7.
143. Sluijs I, van der Schouw Y, van der A D, Spijkerman A, Hu F, Grobbee D, et al. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 905-11.

144. Dong J, Qin L. Dietary calcium intake and risk of type 2 diabetes: possible confounding by magnesium. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 408-10.
145. Lopez-Ridaura R, Willett W, Rimm E, Liu S, Stampfer M, Manson J, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004; 27: 134-40.
146. Wälti M, Zimmermann M, Spinass G, Jacob S, Hurrell R. Dietary magnesium intake in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56: 409-14.
147. Kempf D, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 950-7.
148. Pimentel G, Zemdegs J, Theodoro J, Mota J. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabet & Metab Syndr*. 2009; 1: 6.
149. Hu F, FL M, Stampfer M, Colditz G, Willett W, Rimm E. Physical Activity and Television Watching in Relation to Risk for Type 2 Mellitus in Men. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1542-8.
150. Arfa I, Abid A, Malouche D, Alaya NB, Azegue TR, Mannai I, et al. Familial aggregation and excess maternal transmission of type 2 diabetes in Tunisia. *Postgrad Med* 2007; 83: 348-51.
151. De Silva S, Weerasuriya N, NMW DA, De Silva M, Fernando D. Excess maternal transmission and familial aggregation of Type 2 diabetes in Sri Lanka. *Diab Res Clin Pract* 2002; 58: 173-7.
152. Van'T Riet E, Dekker J, Su Q, Nijpels G, Hu F, Van Dam R. Role of Adiposity and Lifestyle in the Relationship Between Family History of Diabetes and 20-Year Incidence of Type 2 Diabetes in U.S. Women. *Diab Care* 2010; 33: 763-7.
153. Moses R, Rodda M, R. G. Predominance of a Maternal History of Diabetes for Patients with Non-insulin-independent Diabetes Mellitus. Implications for the Intrauterine Transmission of Diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 279-81.
154. Meigs J, Cupples A, Wilson P. Parental Transmission of Type 2 Diabetes. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000; 49: 2201-7.
155. Knowler W, Pettitt D, Savaje P, Bennett P. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144-56.
156. Lee S, Pu Y, Chow C, et al. Diabetes in Hong Kong Chinese: evidence for familial clustering and parental effects. *Diabetes Care* 2000; 23: 1365-8.
157. Lin R, Lee W, YT L, Chou P, CC. F. Maternal role in type 2 diabetes mellitus: indirect evidence for a mitochondrial inheritance. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 886-90.
158. Mitchell B, Kammerer C, Reinhart L, al. e. Is there an excess in maternal transmission of NIDDM? *Diabetologia* 1995; 38:314-17.
159. Crispim D, Canani L, Gross J, Carlessi R, Tschiedel B, Souto K, et al. The G1888A variant in the mitochondrial 16S rRNA gene may be associated with type 2 diabetes in Caucasian-Brazilian patients from Southern Brazil. *Diabet Med* 2005; 22: 1683-9.

160. Crispim D, Tschiedel B, Souto K, Roisenberg I. Prevalence of three mitochondrial DNA mutations in type 2 diabetic patients from Southern Brazil. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 141-2.
161. Maassen J, Janssen G, t'Hart L. Molecular mechanisms of mitochondrial diabetes (MIDD). *Ann Med*. 2005; 37: 213-21.
162. Di Castelnuovo A, Quacquarello G, Benedetta-Donati M, De Gaetano G, Llcoviello L. Spousal Concordance for Major Coronary Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2009; 169: 1-8.
163. Heude B, Kettaneh A, Rakotovao R, Bresson J, Borys J, Ducimetière P, et al. Anthropometric relationships between parents and children throughout childhood: the Fleurbaix-Laventie Ville Santé Study. *Int J Obes* 2005; 29: 1222-9.
164. Sevilla S. Metodología de los estudios de asociación genética. *Rev Insuf Cardíaca* 2007; 2: 111-4.
165. Freeman M, Mansfield M, Barrett J, Grant P. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabetic Med*. 2002; 19: 994-9.
166. Poulsen, Ohm Kyvik K, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance - a population-based twin study. *Diabetologia* 1999; 42: 139-45.
167. Beck-Nielsen H, Vaag A, Poulsen P, Gaster M. Metabolic and genetic influence on glucose metabolism in type 2 diabetic subjects- experiences from relatives and twin studies. *Best Pract & Res Clin Endocrinol & Metab* 2003; 17: 445-67.
168. Zeggini E, McCarthy M. TCF7L2: the biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologia* 2007; 50: 1-4.
169. Weedon M, McCarthy M, Hitmanm G. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med* 2006; 3: e374.
170. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A Replication Study of the IRS1, CAPN10, TCFTL2, and PPARG Gene Polymorphisms Associated with Type 2 Diabetes in Two Different Populations of Mexico. *Ann Hum Genet* 2011; 75: 612-20.
171. Grant R, Moore A, Flores J. Genetic Architecture of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Clinical Implications. *Diabetes* 2009; 22: 1107-14.
172. Ereqat S, Nasereddin A, Cauchi S, Azmi K, Abdeen Z, Amin R. Association of a common variant in TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus in the Palestinian population. *Acta Diabetol* 2010; 47: S195-S8.
173. Ren Q, Han XY, Wnag F, Zhang XY, Han LC, Luo YY, et al. Exon sequencing and association analysis of polymorphisms in TCF7L2 with type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetologia*. 2008; 51: 1146-52.
174. Zheng X, Ren W, Zhang S, Liu J, Li S, Li J, et al. Association of type 2 diabetes susceptibility genes (TCF7L2, SLC30A8, PCSK1 y PCSK2) and proinsulin conversion in a Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2012; 39: 17-23.

175. Bonetti S, Trombetta M, Malerba G, Boselli L, Trabetti E, et al. Variants and Haplotypes of TCF7L2 Are Associated with β -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-E93.
176. Daimon M, Kido T, Baba M, Oizumi T, Jimbu Y, Kameda W, et al. Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Biochem and Biophys Res Com* 2005; 329: 205–10.