



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

TÍTULO

ESTUDIO DE LAS VARIANTES POLIMÓRFICAS DE LOS GENES
HHEX, HNF4 α , KCNJ11, PPAR γ , CDKN2A/2B, SLC30A8,
CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 Y SLC16A11, **COMO POSIBLES**
MARCADORES GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD AL
DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2 EN POBLACIÓN MAYA

TESIS
QUE PARA OPTAR PARA EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA
M. en C. JULIO CÉSAR LARA RIEGOS.

TUTOR:

Dra. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA. Facultad de Química. UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dra. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA. Facultad de Química UNAM.

Dr. SAMUEL CANIZALES QUINTEROS. Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Dr. JULIO GRANADOS ARRIOLA. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.

México, D.F. Febrero del 2016



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.



Programa de
MAESTRÍA Y DOCTORADO^{en}
Ciencias Médicas
Odontológicas
y de la Salud

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

TÍTULO

**ESTUDIO DE LAS VARIANTES POLIMÓRFICAS DE LOS GENES
HHEX, *HNF4 α* , *KCNJ11*, *PPAR γ* , *CDKN2A/2B*, *SLC30A8*,
CDC123/CAMK1D, *TCF7L2*, *ABCA1* Y *SLC16A11*, COMO POSIBLES
MARCADORES GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD AL
DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2 EN POBLACIÓN MAYA**

**TESIS
QUE PARA OPTAR PARA EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS
(INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD)**

**PRESENTA
M. en C. JULIO CÉSAR LARA RIEGOS.**

TUTOR:

Dra. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA. Facultad de Química. UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

Dra. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA. Facultad de Química UNAM.

Dr. SAMUEL CANIZALES QUINTEROS. Instituto Nacional de Medicina Genómica.

**Dr. JULIO GRANADOS ARRIOLA. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.**

México, D.F. febrero del 2016

DEDICATORIA

A mi Madre y a la memoria de mi Padre.

A mis hermanos Jorge, Miguel, Martha, Lida

A mis amigos Miguel, Carlos, Luis, Roger, Ramón, David.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Marta Menjívar Iraheta por la confianza, comprensión y dirección del trabajo.

Al honorable comité tutor y jurado por sus contribuciones y revisión del escrito.

A los miembros del laboratorio F-202 de la facultad de Química de la UNAM por su compañerismo.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, de la Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT-DGAPA) clave IN231511, por el financiamiento del proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada (262383).

A la Universidad Autónoma de Yucatán por el apoyo otorgado para cursar el posgrado.

A la M. en C. Wendy Brito Loeza y Dr. José Antonio Manzanilla Cano por la confianza depositada en mí.

A las secretarías de salud de los estados de Yucatán, Campeche y Quintana-Roo por las facilidades otorgadas al desarrollo de la investigación.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE GENERAL	V
ÍNDICE DE FIGURAS	X
ÍNDICE DE TABLAS	XII
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XIII
ABREVIATURAS	XIV
RESUMEN	XVIII
ABSTRACT	XIX
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Aspectos generales de la Diabetes	1
I.1.1. Definición y descripción.	1
I.1.2. Diagnóstico	2
I.1.3. Clasificación.....	4
I.2. Epidemiología	10
I.2.1. Diabetes a nivel internacional	10
I.2.2. La diabetes en la región de América del Norte y Caribe (NAC)	13
I.2.3. Diabetes en México.	15
I.2.4. Población indígena y epidemiología	23

I.2.5. Epidemiología en población Maya (mestiza e indígena).....	30
I.3. Genética de la diabetes	33
I.4. Estructura de la población mexicana.	34
I.5. Variación genética en los individuos	37
I.6. Estudios de asociación de polimorfismos con DT2	39
I.7. Generalidades de los polimorfismos estudiados	43
I.7.1. <i>HHEX</i>	43
I.7.2. <i>HNF4α</i>	45
I.7.3. <i>KCNJ11</i>	48
I.7.4. <i>PPARγ</i>	51
I.7.5. <i>CDKN2A/2B</i>	55
I.7.6. <i>SLC30A8</i>	56
I.7.7. <i>CDC123/CAMK1D</i>	59
I.7.8. <i>TCF7L2</i>	60
I.7.9. <i>ABCA1</i>	64
I.7.10. <i>SLC16A11</i>	66
II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	70
III. JUSTIFICACIÓN.....	71
IV. HIPÓTESIS	72
V. OBJETIVO GENERAL.....	73

VI. MATERIAL Y MÉTODOS	74
VI.1 Tipo de estudio.....	74
VI.2 Diseño de estudio.....	74
VI.3 Criterios de inclusión	74
VI.4 Criterio de exclusión	75
VI.5 Población de estudio.....	75
VI.5.1 Etnia maya de la península de Yucatán	75
VI.6 Medidas antropométricas y toma de muestras sanguíneas.....	76
VI.7 Determinaciones bioquímicas.....	77
VI.8 Selección de los polimorfismos de estudio	77
VI.9 Sondas utilizadas para la genotipificación	78
VI.10 Marcadores de ancestría	78
VI.11 Análisis estadístico	79
VII. RESULTADOS	80
VIII. DISCUSIÓN.....	96
IX. CONCLUSIONES	115
X. REFERENCIAS.....	116
XI. ANEXO 1.....	134
1.1 Cálculo de tamaño de muestra	134
ANEXO 2.....	135
2.1 Antecedentes etnia Maya.....	135

ANEXO 3	146
3.1 Carta consentimiento informado	146
3.2 Cuestionario	149
ANEXO 4	151
4.1 Preparación de reactivos	151
4.1.1 Solución de sacarosa-tritón 2x.....	151
4.1.2 Proteinasa K 5mg/mL	151
4.1.3 Buffer TBE 5 X (1000mL).....	151
4.1.4 EDTA 0.5 M pH 8.0 para 500 mL.....	152
4.1.5 Buffer de carga para 10 mL para DNA.....	152
4.1.6 Buffer de lisis nuclear.....	152
4.1.7 Cloruro de sodio saturado.....	153
4.2 Extracción de ADN.....	153
4.3 Determinación de integridad y concentración de ADN.....	154
4.4 Fundamento de las sondas TaqMan.....	155
4.5 Secuencias de sondas utilizadas en el estudio.....	156
4.5.1 <i>HHEX</i>	156
4.5.2 <i>HNF4α</i>	156
4.5.3 <i>KCNJ11</i>	157
4.5.4 <i>PPARγ</i>	157

4.5.5 <i>CDKN2A/2B</i>	157
4.5.6 <i>SLC30A8</i>	157
4.5.7 <i>CDC123/CAMK1D</i>	157
4.5.8 <i>TCF7L2</i>	157
4.5.9 <i>ABCA1</i>	158
4.5.10 <i>SLC16A11</i>	158
4.6 Protocolos de PCR utilizados.....	159
ANEXO 5.....	162
5.1. Método para la determinación de glucosa.	162
4.2. Método para la determinación del colesterol total.	162
4.3. Método para la determinación de triglicéridos.....	163
4.4. Cálculo de LDL-C.....	164
4.5. Determinación de HDL-C	164
4.6. Determinación de sdDL-C.....	165
4.7 Determinación de Insulina.....	165
ANEXO 6.....	167
6. 1. Carta del comité de Bioética.	167

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. La diabetes como un espectro continuo (3).	7
Figura 2. Formas puras y de co-herencia posibles de la diabetes.	8
Figura 3. Número de individuos con diabetes a nivel mundial.	11
Figura 4. Número de personas en millones (M) con diabetes por región de la IDF, 2013 (18).....	12
Figura 5. Estimaciones de prevalencia comparativa * (%) de diabetes (20-79 años), 2013.	14
Figura 6. Distribución de las principales causas de muerte entre los adultos maduros (45 a 64 años), 1980-2007 (25).....	17
Figura 7. Organización de dominios de <i>HHEX</i>	43
Figura 8. Estructura de los dominios de <i>HNF4α</i> (111).	46
Figura 9. Estructura del gen <i>HNF4α</i> humano y las isoformas generadas por eventos de empalme alternativo.	46
Figura 10. Representación esquemática de las subunidades de los canales KATP SUR1 y Kir6.2.....	49
Figura 11. Mecanismo de secreción de insulina estimulada por glucosa.....	50
Figura 12. Organización del gen de <i>PPARγ</i>	52
Figura 13. SNPs asociados con DT2 cerca del gen <i>CDKN2A/2B</i> (180).....	56
Figura 14. Representación esquemática del locus de <i>SLC30A8</i> en el cromosoma 8 (184).....	57
Figura 15. Estructura del transportador de zinc 8(ZnT-8).....	58
Figura 16. SNPs potencialmente asociados a DT2 en el locus <i>CDC123/CAMK1D</i> . .	60

Figura 17. Estructura genética, proteica y polimorfismos asociados a DT2 en <i>TCF7L2</i>	61
Figura 18. Modelo topológico de la proteína de <i>ABCA1</i>	65
Figura 19. Topología propuesta de los transportadores de monocarboxilato.....	67
Figura 20. Haplotipo en <i>SLC16A11</i> asociado con DT2.	69
Figura 21. Zona geográfica ocupada por población indígena maya.....	76
Figura 22. Verificación de integridad de ADN en gel de agarosa.	154
Figura 23. Fundamento de las sondas Taqman.	155

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de diabetes.....	4
Tabla 2. Clasificación etiológica de la Diabetes.	5
Tabla 3. Principales causas de muerte para ambos sexos en México en 2000 y 2012.	18
Tabla 4. Tendencias de las categorías de IMC en el periodo 2006-2012 de la población rural del sureste del país.....	22
Tabla 5. Descripción de polimorfismos asociados a DT2.....	41
Tabla 6. Sondas utilizadas en el estudio.	78
Tabla 7. Características generales y estratificación de la población de estudio.....	81
Tabla 8. Comparación de frecuencias alélicas entre población Maya y poblaciones del Proyecto 1000 Genomas.....	85
Tabla 9. Correlación genotipo-fenotipo en 266 individuos no diabéticos, con IMC < 30 Kg/m ² en población Maya.....	87
Tabla 10. Análisis de asociación con DT2 en población Maya.....	91
Tabla 11. Características generales de acuerdo a la clasificación de obesidad en casos y controles.....	92
Tabla 12. Evaluación del efecto de las variantes asociadas en los genes <i>CDKN2A/2B</i> y <i>ABCA1</i> en individuos con DT2.	93
Tabla 13. Evaluación del efecto del alelo de riesgo del gen <i>ABCA1</i> y concentraciones bajas de HDL-C (< percentil 25) en individuos con IMC < 30 Kg/m ²	94
Tabla 14. Correlación genotipo-fenotipo en indígenas mayas con DT2.....	95

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prevalencia de DT2 en poblaciones indígenas de México.....	29
Gráfico 2. Porcentajes muestras recolectadas por estado de la península de Yucatán	80
Gráfico 3. Frecuencia de bajopeso, normopeso, sobrepeso y obesidad en población indígena Maya.....	82
Gráfico 4. Frecuencia de sobrepeso y obesidad corregida por talla baja.	83

ABREVIATURAS

A1C	Hemoglobina A1C
aa	Aminoácido
apoB	Apolipoproteína B
ADA	Asociación americana de diabetes
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNmt	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
AFR	Africana
CC	Circunferencia de cintura
CDI	Comisión nacional para el desarrollo de los pueblos indígenas
CREB	Elementos de respuesta de AMPc
cSNP	Polimorfismos de un solo nucleótido codificante
DBD	Dominio de unión a ADN
DCCT	Pruebas de control y complicaciones de la diabetes
DM	Diabetes mellitus
DIMM	Diabetes con sordera de herencia materna
DT1	Diabetes tipo 1
DT2	Diabetes tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDTA	Ácido etilendiaminoacético
ENEC	Encuesta nacional de enfermedades crónicas
ENSA	Encuesta Nacional de Salud

ENSANUT	Encuesta nacional de salud y nutrición
EUR	Europea
FPG	Glucosa plasmática en ayuno
GLP1	Péptido similar al glucagón 1
gr	gramos
GWAS	Estudios de asociación de genoma completo
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HDL-C	Colesterol de HDL
HLA	Complejo principal de histocompatibilidad
HOMA-B	Modelo homeostático de la evaluación de la función de la célula Beta
HOMA-IR	Modelo homeostático de la evaluación de la resistencia a la insulina
HTA	Hipertensión arterial
ICC	Índice cintura cadera
IDF	Federación internacional de diabetes
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
INALI	Instituto Nacional de Lenguas Indígenas
KDa	Kilo daltons
LADA	Diabetes autoinmune latente del adulto
LBD	Dominio de unión a ligando
LD	Desequilibrio de ligamiento
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LDL-C	Colesterol de LDL

MENA	Oriente medio y norte de África
min	Minutos
mseg	Milisegundos
NAC	América del norte y caribe
NGSP	Programa nacional de estandarización de la A1c
nm	Nanómetros
NR1C3	Receptor nuclear subfamilia 1 grupo C miembro 3
OGTT	Evaluación de la tolerancia oral a la glucosa
OR	Razón de propabilidades
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
pb	Pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PPER	Elementos de respuesta de <i>PPARγ</i>
PRH	Homeodominio rico en prolina
RE	Retículo endoplasmico
RNA_m	Ácido ribonucleico mensajero
rpm	Revoluciones por minuto
rSNP	Polimorfismo de un solo nucleótido regulador
SACA	América central y del sur
sdLDL	Partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad
sdLDL-C	Pequeñas y densas partículas de colesterol de baja densidad
SDS	Dodecil sulfato de sodio

SEA	Sudeste asiático
seg	Segundos
siRNA	Pequeños RNA de interferencia
SP	Seguro popular
TLRs	Receptor tipo NOD
TNF	Factor de necrosis tumoral
TZD	Tiazolidinedionas
USD	Dólar norteamericano
V	Volts
Wnt	Gen del segmento polar de <i>Drosophila Melanogaster</i> sin alas
WP	Pacífico occidental

RESUMEN

Durante las últimas dos décadas, muchos grupos de investigación han invertido esfuerzos considerables a través de diferentes estrategias para identificar polimorfismos genéticos de susceptibilidad al desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). Actualmente, la mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo en poblaciones Europeas y Asiáticas. En México, pocos estudios han investigado la contribución de estos polimorfismos de susceptibilidad al desarrollo de DT2, y aún menos se ha considerado la compleja estructura genética de la población mexicana. Se estudiaron 10 polimorfismos cerca o en los genes *HHEX*, *HNF4 α* , *KCNJ11*, *PPAR γ* , *CDKN2A/2B*, *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D*, *TCF7L2*, *ABCA1* y *SLC16A11*. Los polimorfismos se genotiparon por el método de discriminación alélica en 575 individuos mayas no relacionados. En la primera etapa del estudio, las mediciones antropométricas mostraron una frecuencia alta de sobrepeso, obesidad y concentraciones altas de triglicéridos, insulina e índices altos de HOMA-IR en individuos sin DT2. En la segunda etapa del estudio, dos polimorfismos el rs10811661 y rs9282541 (modelo recesivo y dominante, respectivamente) se asociaron con DT2 después de ajustar por IMC. Además, se encontraron alteraciones fenotípicas la mayoría relacionadas con el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, asociadas con las variantes en *HHEX*, *PPAR γ* , *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D*, *ABCA1* y *SCL16A11*, estas alteraciones posiblemente estarían relacionados con el desarrollo de diabetes, a través de resistencia a la insulina. En conclusión, estos resultados apoyan una asociación de polimorfismos genéticos de desarrollar DT2 en población maya; así como alteraciones en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas.

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) association with common variants in *HHEX*, *HNF4 α* , *KCNJ11*, *PPAR γ* , *CDKN2A/2B*, *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D*, *TCF7L2*, *ABCA1* and *SLC16A11* genes have been reported, mainly in European and Asian ancestry populations and to a lesser extent in Latin Americans. Thus, we aimed to study the contribution of rs1111875 (*HHEX*), rs1800961 (*HNF4 α*), rs5219 (*KCNJ11*), rs1801282 (*PPAR γ*), rs10811661 (*CDKN2A/2B*), rs13266634 (*SLC30A8*), rs12779790 (*CDC123/CAMK1D*), rs7903146 (*TCF7L2*), rs9282541 (*ABCA1*) and rs13342692 (*SLC16A11*) polymorphisms in the genetic background of Maya population to associate their susceptibility to develop T2D. This is one of the first studies designed specifically to explore the inherited component of T2D in the indigenous population of Mexico. SNPs were genotyped by allelic discrimination method in 575 unrelated Maya individuals. Two SNPs rs10811661 and rs928254 were significantly associated with T2D after adjusting for BMI; rs10811661 in a recessive and rs9282541 in a dominant model. Additionally, we found phenotypical alterations associated with genetic variants: HDL-C to rs9282541 and insulin to rs13342692. In conclusion, these findings support an association of genetic polymorphisms to develop T2D in Maya population.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Aspectos generales de la Diabetes

I.1.1. Definición y descripción.

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por concentraciones elevadas de glucosa resultado de defectos en la secreción de la insulina, acción de insulina o ambas (1). La insulina es una hormona producida en el páncreas que permite que la glucosa de los alimentos entre en las células del cuerpo, donde se convierte en la energía necesaria para que funcionen los músculos y los tejidos. Una persona con diabetes no absorbe adecuadamente la glucosa, y por lo tanto sigue circulando por la sangre (hiperglucemia), lo cual daña con el tiempo los tejidos del cuerpo. Este daño puede conducir a una discapacidad y a complicaciones de salud que pueden llegar a ser mortales.

Los procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la diabetes son varios y van desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas con la consiguiente deficiencia de la secreción de la insulina, hasta anomalías que resultan en la resistencia a la acción de la misma. El deterioro de ambos procesos (secreción de insulina y defectos en la acción de la insulina) con frecuencia coexiste en el mismo paciente, y hasta el momento no está claro cuál de las dos anomalías es la causa principal de la hiperglucemia.

Los síntomas relacionados a una marcada hiperglucemia a menudo son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso algunas veces con polifagia y visión borrosa. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen la retinopatía con la posible

pérdida de la visión; nefropatía que conduce a la insuficiencia renal; neuropatía periférica con el riesgo de úlceras y amputaciones en los pies, y neuropatía causales de síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares incluso hasta la disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, arterial periférica y cerebrovascular, al igual que hipertensión y alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas.

I.1.2. Diagnóstico

Durante décadas el diagnóstico de diabetes se ha basado en criterios relacionados con las mediciones de las concentraciones de glucosa, ya sea la determinación de glucosa plasmática en ayuno (FPG, por sus siglas en inglés) o por la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés). En 1997, en la primera reunión del comité de expertos de la asociación americana de diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) sobre el diagnóstico y clasificación de diabetes, revisó los criterios diagnósticos mediante la asociación entre las concentraciones de glucosa y la presencia de retinopatía, este último como el factor clave para identificar el nivel umbral de la glucosa. El comité examinó los datos de tres estudios epidemiológicos transversales que evaluaron la retinopatía con fotografías del fondo de la retina o por oftalmoscopia directa y las concentraciones de glucosa en ayuno, post-carga, y hemoglobina glucosilada A1C (A1C). Estos estudios demostraron concentraciones de glucosa por debajo de la cual había poca retinopatía prevalente, y por encima de la cual la prevalencia de retinopatía aumentaba de una manera aparentemente lineal. Además, las concentraciones de glucosa por encima de la cual la retinopatía

aumentaba, fueron similares entre poblaciones. Estos estudios confirmaron que para la prueba de post-carga el punto de corte es por arriba de 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Sin embargo, se observó que el antiguo punto de corte de concentraciones de glucosa en ayuno de 140 mg/dL (7.8 mmol/L) identificaba mucho menos individuos con diabetes que el punto de corte obtenido con la prueba post-carga. Por lo que, el nuevo punto de corte para el diagnóstico en ayuno se redujo a 126 mg/dL (7.0 mmol/L) (Tabla 1). Anteriormente, no se había recomendado el uso de la A1C para el diagnóstico de diabetes, en parte debido a la falta de estandarización del ensayo. Sin embargo, actualmente los ensayos de A1C están altamente estandarizados para que sus resultados puedan ser utilizados en el diagnóstico de diabetes. En un reciente informe, el comité internacional de expertos después de una extensa revisión de evidencia epidemiológica, recomendó el uso de la prueba de A1C para el diagnóstico de diabetes, con un punto de corte $\geq 6.5\%$; destacando la importancia de realizar la prueba por un método certificado por el programa nacional de estandarización de la A1C (NGSP, por sus siglas en inglés) o comprobar la trazabilidad con los ensayos de referencia de las pruebas de control y complicaciones de diabetes (DCCT, por sus siglas en inglés) (1).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de diabetes.

1. A1c \geq 6.5%. La prueba debe ser realizada en un laboratorio usando un método certificado por el programa nacional de estandarización de la A1c (NGSP, por sus siglas en inglés) y estandarizado a las pruebas de control y complicaciones de la diabetes (DCCT, por sus siglas en inglés).*

O

2. Glucosa plasmática en ayuno (FPG, por sus siglas en inglés) \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). El ayuno es definido como la ausencia de ingesta calórica por al menos 8 horas*.

O

3. Glucosa plasmática a las 2 horas \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés). La prueba debe ser realizada como describe la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua*.

O

4. Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, o glucosa plasmática al azar \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

*En ausencia de síntomas de hiperglucemia, los criterios 1-3 deben ser confirmados por repetición de las pruebas (1).

I.1.3. Clasificación

La gran mayoría de los casos de diabetes pueden ser agrupados en dos principales categorías etiopatogénicas. Por un lado, la diabetes tipo 1 (DT1) cuya causa es una deficiencia absoluta de la secreción de insulina, y por otro la DT2 la categoría más prevalente cuya causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada respuesta secretora compensatoria de insulina.

La asignación de un tipo de diabetes a un individuo frecuentemente depende de la circunstancias presentes en el momento del diagnóstico, y muchos individuos con diabetes no encajan fácilmente en una sola clase (Tabla 2) (1).

Tabla 2. Clasificación etiológica de la Diabetes.

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células β , usualmente con deficiencia absoluta de insulina)

- A. mediada por inmunidad.
- B. Idiopática.

II. Diabetes tipo 2 (puede variar, desde predominantemente con resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina, a un defecto predominante de secreción con resistencia a la insulina)

III. Otros tipos específicos

A. Defectos genéticos de la función de la célula β

- 1. MODY 3 (Cromosoma 12, HNF-1 α)
- 2. MODY 1 (cromosoma 20, HNF-4 α)
- 3. MODY 2 (Cromosoma 7, glucocinasa)
- 4. Otras muy raras formas de MODY (MODY 4: cromosoma 13, factor promotor de insulina ; MODY 6: cromosoma 2, NeuroD1; MODY 7: cromosoma 9, lipasa del ester carboxilo)
- 5. Diabetes neonatal transitoria (ZAC/HYAMI defecto de impronta en 6q24)
- 6. Diabetes neonatal permanente (*KCNJ11* gen que codifica la subunidad Kir6.2 del canal KATP de células B)
- 7. ADN mitocondrial
- 8. Otros

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina

- 1. Resistencia a la insulina Tipo A
- 2. Trauma/pancreatectomía
- 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
- 4. Diabetes lipoatrófica
- 5. Otros

D. Endocrinopatías

- 1. Acromegalia
- 2. Síndrome de Cushing
- 3. Glucagonoma
- 4. Feocromocitoma
- 5. Hipertiroidismo
- 6. Somatostinoma
- 7. Aldosteronoma
- 8. Otros

E. Medicamentos o inducida por químicos

- 1. Vacor
- 2. Pentamidina
- 3. Ácido nicotínico
- 4. Glucocorticoides

- 5. Hormonas tiroideas
- 6. Diazóxido
- 7. Agonistas β -adrenérgicos
- 8. Tiazidicos
- 9. Dilantina
- 10. Interferón γ
- 11. Otros
- F. Infecciones
 - 1. Rubeola congénita
 - 2. Citomegalovirus
 - 3. Otros
- G. Otros síndromes genéticos algunas veces asociados con diabetes
 - 1. Síndrome de Down
 - 2. Síndrome de Klinefelter
 - 3. Síndrome de Turner
 - 4. Síndrome de Wolfram
 - 5. Ataxia de Fiedreich
 - 6. Corea de Huntington
 - 7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
 - 8. Distrofia miotónica.
 - 9. Porfiria
 - 10. Síndrome de Prader-Willi
 - 11. Otros

IV. Diabetes mellitus gestacional

Los pacientes con cualquier tipo de diabetes pueden requerir tratamiento con insulina en algún momento de su enfermedad. Este uso de la insulina no constituye por sí mismo, un factor para clasificar al paciente (1).

Sin embargo, la subdivisión en dos categorías principales representa una simplificación de la situación real, ya que investigaciones recientes han demostrado que la enfermedad es mucho más heterogénea que una subdivisión sencilla en dos subtipos. Es muy probable que estos dos subtipos representen los extremos de un continuo, con la deficiencia de insulina de la DT1 en un extremo caracterizada por autoinmunidad y, DT2 en el otro caracterizado por el metabolismo disfuncional como el síndrome metabólico. Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que puedan compartir mecanismos patogénicos comunes como la inflamación (inmunidad innata) que parece estar presente en ambas formas de diabetes (Figura 1) (2, 3).



Figura 1. La diabetes como un espectro continuo (3).

Debido a que la diabetes es una enfermedad progresiva, un paciente con DT2 a menudo desarrolla alteraciones en la secreción de insulina y después de 20 años de duración experimenta un fenotipo parecido a la DT1, del mismo modo no es raro observar que los pacientes con DT1 muestran las características del síndrome metabólico después de una larga duración (4). Se han reportado familias con DT2 que desarrollan los anticuerpos característicos de DT1, o con componente mitocondrial (5, 6). En población mexicana se han descrito variantes asociadas a diabetes de inicio temprano (MODY, por sus siglas en inglés) que desarrollan la producción de autoanticuerpos característicos de la DT1 (7). Se ha estimado que los casos mendelianos representan aproximadamente el 5% de diabetes y el 95% de formas multifactoriales. A parte de la clasificación realizada por la ADA, se han reconocido siete formas de diabetes (Figura 2): DT1, DT2, diabetes con sordera, diabetes tipo MODY, diabetes de inicio en el adulto mayor, diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés); así como diabetes neonatal (permanente y transitoria) (8).

niveles de anticuerpos GAD por debajo de este punto de corte tendrían una influencia patógena en la función de las células β . Por lo tanto, la diabetes tipo LADA con altos títulos de anticuerpos se encuentran a la izquierda del espectro cerca de la DT1, mientras que la expresión de títulos bajos está a la derecha del espectro cerca de la DT2.

La diabetes tipo MODY, representa las formas monogénicas de diabetes con mutaciones bien definidas en más de 6 genes diferentes. Este subtipo de diabetes se caracteriza por la transmisión autosómica dominante de inicio a edad temprana (<25 años) y diversos grados de disfunción de las células β (12). Una parte considerable de los pacientes inicialmente clasificados como DT1 pueden tener diabetes tipo MODY sin autoanticuerpos y genotipos de riesgo en el complejo principal de histocompatibilidad (HLA, por sus siglas en inglés); sin embargo, estos pacientes cuentan con una historia familiar de diabetes (13). Recientemente, se ha documentado que variantes comunes, menos penetrantes que se encuentran en genes tipo MODY, también aumentan la susceptibilidad al desarrollo de DT2 (14). La diabetes tipo MODY muestra una extrema heterogeneidad alélica, lo que significa que la mayoría de las mutaciones son únicas, hasta la fecha hay más de 200 mutaciones descritas en los genes GCK (MODY2) y HNF1A (MODY3) (15). Al respecto, existe una problemática en cuanto a realizar el diagnóstico apropiado ya que se requiere de un análisis de secuenciación y, debido a que la capacidad de secuenciación es limitada hasta ahora, no ha sido posible realizar estudios epidemiológicos, y por lo tanto la verdadera prevalencia de diferentes formas no se sabe (se estima actualmente que representan < 3% de todos los pacientes diabéticos). La diabetes con sordera de herencia materna (MIDD, por sus siglas en

inglés) es debido a una mutación (A3242G) en el ADN mitocondrial (ADNmt) (16). Debido a que ADNmt solamente se transmite de la madre, la MIDD muestra la transmisión materna. Además de la pérdida de audición, muchos pacientes también presentan problemas neurológicos similares a pacientes con el síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS, por sus siglas en inglés) que también es causada por la misma mutación en el ADNmt. Por otra parte, la diabetes neonatal se define principalmente por el momento de aparición ya que ocurre al nacimiento o durante los primeros 6 meses de vida, con formas tanto transitorias y permanentes (15). Dentro de las mutaciones que se han identificado se encuentran en varios genes como en *KCJN11*, *SUR1*, *GCK*, *INS*, etc. Los pacientes con mutaciones en el gen *KCJN11* no sólo tienen diabetes severa, sino también defectos en el desarrollo (17).

Por último, la diabetes puede desarrollarse de manera secundaria a enfermedad pancreática u otros trastornos endocrinos y se denomina “diabetes secundaria”. Recientemente, existe un nuevo intento de reclasificar la diabetes en subgrupos de acuerdo a marcadores genéticos y biomarcadores, esto basado en el proyecto “todos los nuevos diabéticos del proyecto Scania (ANDI, por sus siglas en inglés) que se realiza al sur de Suecia.

I.2. Epidemiología

I.2.1. Diabetes a nivel internacional

La diabetes es una de las enfermedades no transmisibles más comunes. Es la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de los países de ingresos altos, y hay

pruebas sustanciales de que es una epidemia en muchos países en vías de desarrollo económico y de reciente industrialización. La diabetes es sin duda uno de los problemas de salud más graves del siglo XXI y es esencial tener una perspectiva mundial de la epidemia para comprender las verdaderas dimensiones de la carga de la diabetes y sus consecuencias.

Es extraordinario el número de estudios que describen las posibles causas y la distribución de la diabetes en los últimos 20 años. Los cálculos a nivel internacional más recientes de la federación internacional de diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) indican que 382 millones de personas adultas (8.3%) tienen diabetes y la mayoría están entre 40 y 59 años, este número de personas se incrementará en más de 592 millones en menos de 25 años (Figura 3).

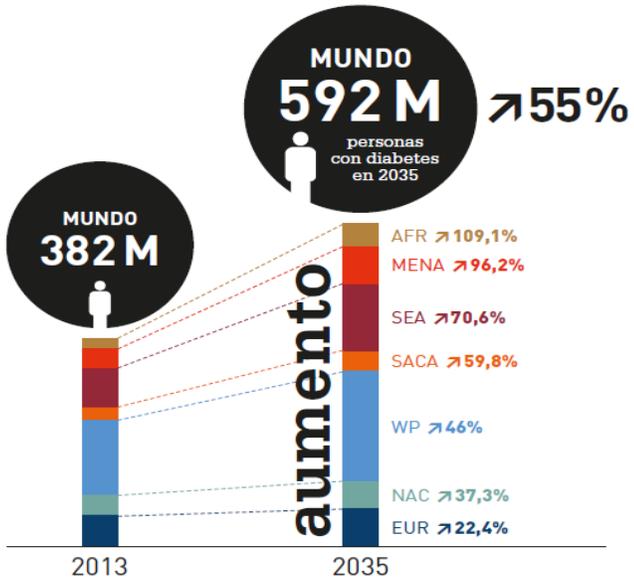


Figura 3. Número de individuos con diabetes a nivel mundial.

Las ↗ indican los porcentajes de incremento por región de la IDF. Región de África (AFR), región de Oriente Medio y Norte de África (MENA), región del Sudeste Asiático (SEA), región de América Central y del Sur (SACA), región del Pacífico Occidental (WP), región de América del Norte y el Caribe (NAC), y la región de Europa (EUR) (18).

Actualmente, con 175 millones de casos no diagnosticados una gran cantidad de personas con diabetes van a desarrollar progresivamente complicaciones de las que no son conscientes. Tanto en términos humanos como financieros, la carga de la diabetes es enorme, provoca 5.1 millones de muertes y ha representado unos 548,000 millones de dólares en gastos de salud (11% del gasto mundial) en 2013. Las diferentes regiones están siendo afectadas en muy diferentes grados. El Pacífico Occidental tiene más personas con diabetes que cualquier otra región (138 millones). En el otro extremo del espectro regional, África es actualmente la región con menos casos de diabetes (20 millones) (Figura 4). Sin embargo, en el año 2035 será el doble, resultando alarmante para la capacidad de desarrollo de África ya que más de tres cuartas partes de las muertes por diabetes en 2013 ocurrieron en personas menores de 60 años es decir, en edad laboral. El panorama es igualmente preocupante en América Central y del Sur, donde se prevé que la población con diabetes aumente en un 60% para el año 2035 (Figura 3).

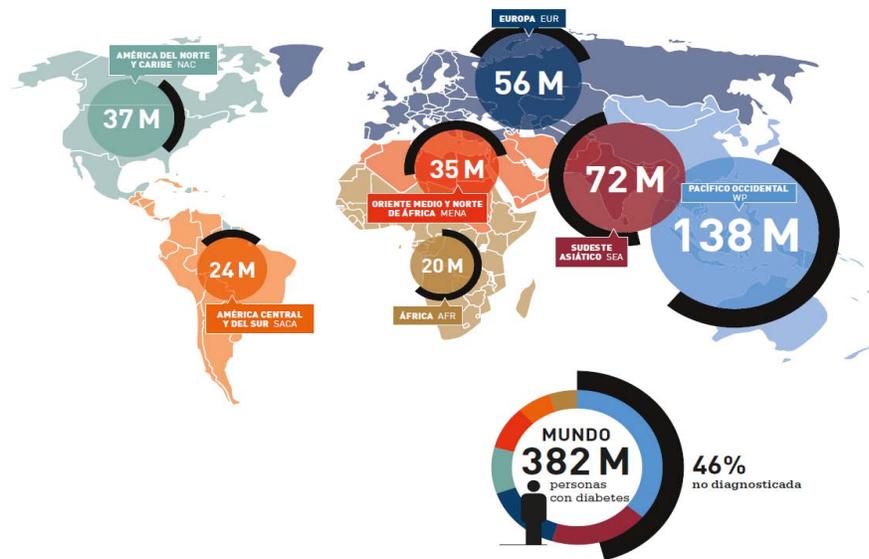


Figura 4. Número de personas en millones (M) con diabetes por región de la IDF, 2013 (18).

El rápido desarrollo ha conducido a una epidemia de la diabetes en el Sudeste Asiático, lo que representa cerca de una quinta parte del total de casos en todo el mundo. Del mismo modo, la riqueza y el desarrollo en Medio Oriente y Norte de África han conducido a una gran proporción de diabetes, y uno de cada diez adultos de la región tiene la enfermedad.

I.2.2. La diabetes en la región de América del Norte y Caribe (NAC)

La región a la que pertenece México, cuenta con el 10.7% de la población adulta afectada presentando la segunda prevalencia comparativa más alta de diabetes. La mayor parte de la población de la región vive en EEUU, México y Canadá que es también donde se encuentra la gran mayoría de las personas con diabetes. Sin embargo, la prevalencia de diabetes entre los adultos de las islas del Caribe es generalmente alta y siempre por encima de la media global (Figura 5).

Se estima que viven en la región NAC 36.8 millones de personas con diabetes, y para el 2035 se espera que el número aumente a casi la mitad de la población total (50.4 millones). Entre los países que presentan la mayor prevalencia de diabetes esta: Belice (15.9%), Guyana (15.9%), Curazao (14.5%) y Martinica (14.3%). Por otro lado, EEUU con 24.4 millones, tiene el mayor número de personas con diabetes, seguido de México, Canadá y Haití y se calcula que el 13.2% (44.2 millones de adultos) tienen glucosa alterada en ayuno, lo que los pone en un alto riesgo de desarrollar DT2.



Figura 5. Estimaciones de prevalencia comparativa * (%) de diabetes (20-79 años), 2013.

*La prevalencia comparativa se calcula suponiendo que cada país y región tienen el mismo perfil de edad reduciendo el efecto de las diferencias de edad entre países y regiones, y hace que esta cifra sea adecuada para realizar comparaciones y no debe utilizarse para evaluar la proporción de personas dentro de un país o región que tienen diabetes (18).

Una gran parte de la carga de diabetes y glucosa alterada en ayuno en los EEUU y Canadá se puede atribuir al envejecimiento de la población. Actualmente, el 39% de la población de la región tiene más de 50 años, y se espera que aumente al 44% en 2035. Por el contrario, sólo el 27% de la población de México y el 29% del Caribe tienen 50 años o más. La diabetes fue responsable del 13.5% de todas las muertes entre los adultos de la región. Se estima que el gasto sanitario en diabetes de la región representa casi la mitad (42%) del gasto de asistencia sanitaria relacionada con la diabetes en el mundo. Estas cifras proporcionan un preocupante impacto futuro de la diabetes como una de las principales amenazas para el desarrollo de la región y en general a nivel mundial (18).

I.2.3. Diabetes en México.

El cambio sociodemográfico en México tiene tres grandes expresiones: la transición demográfica, el proceso de urbanización y la masificación de la migración internacional. Estos tres fenómenos están estrechamente interrelacionados y ejercen una notable influencia en el desarrollo y la calidad de vida de la población (19).

La población mexicana ha sufrido cambios demográficos importantes en el último siglo, lo cual se ha caracterizado por una disminución de la mortalidad y de la fecundidad así como un aumento en la esperanza de vida lo que lleva a un envejecimiento paulatino de la población. Este proceso se conoce como transición demográfica y, epidemiológicamente se expresa en un perfil sanitario donde las enfermedades crónico degenerativas emergen como problemas de salud pública muy relevantes, traslapándose con algunas de las enfermedades infecciosas que continúan siendo problemas importantes de salud (20).

México ha cambiado de ser un país principalmente rural y pobre sobre todo en las primeras décadas del siglo XX, y a partir de los años cuarenta inicia un proceso de industrialización pasando en los años siguientes a ser un país donde predominan las zonas urbanas y donde la migración de un gran porcentaje de la población de las zonas rurales hacia las grandes ciudades marca un hito histórico. Este proceso ha ido acompañado de un cambio drástico en el perfil patológico del país. Hace cincuenta años las principales causas de muerte en el país eran las diarreas, neumonías, enfermedades de la primera infancia, accidentes y actos de violencia y el paludismo entre otras. La esperanza de vida en este lapso ha pasado de 49 a 74 años de tal manera que en la actualidad, las enfermedades del corazón, el cáncer y la diabetes son las tres principales causas de muerte (21, 22)

En la primera mitad del siglo XX, México se caracterizaba por un bajo nivel de vida donde la insalubridad y pobreza de ese entonces, se acompañaba de una alimentación frugal y una actividad física de moderada a intensa en la mayor parte de la población, factores que ahora sabemos evitan o reducen la presencia de enfermedades crónico degenerativas, entre ellas la DT2. En los últimos 40 años la población mexicana tiende a pasar de ser un país de gente joven, a un país con una mayor proporción de adultos y población de la tercera edad. La población mexicana se dirige hacia la última etapa de la transición demográfica en la que la mortalidad, fecundidad y la tasa de crecimiento se encuentran en franco descenso. En las siguientes tres décadas, habrá una menor proporción de la población menor de 15 años y se incrementará la población mayor de 65, en balance, la población de 15 a 64 años incrementará su importancia en los próximos años. Esta combinación de las condiciones demográficas propicias constituye el llamado bono demográfico que brindará al país la oportunidad de invertir en capital humano para enfrentar los retos del desarrollo y hacer frente al envejecimiento demográfico. En este proceso, la población de México completará la última fase de la transición demográfica encaminándose a un crecimiento más reducido y aun perfil envejecido en donde: la edad media pasará de 29 años en 2010 a 31 en 2020 y a 38 en 2050. Este aumento de la población adulta repercutirá en una mayor prevalencia de la DT2 y otras enfermedades crónicas degenerativas que no conducen a la muerte inmediata pero que son grandes consumidoras de servicios de salud con el consecuente impacto financiero (23).

La morbilidad y la mortalidad de la DT2 ha sido creciente en México, sobre todo a partir de los años 60's lo cual puede deberse tanto al incremento en la esperanza de

vida, como a una mayor exposición a los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida occidental que operaron en los años previos (24). En 1980, la diabetes mellitus no se encontraba entre las cinco principales causas de muerte entre hombres de 45 a 64 años; sin embargo, en 2007 la proporción de muertes por esta enfermedad aumentó a 18.4%. Al igual que entre hombres, la diabetes mellitus ha cobrado cada vez más muertes de mujeres adultas, hasta ocupar incluso el primer lugar en importancia, multiplicando su valor por 2.6 en transcurso de los 27 años (25) (Figura 6)

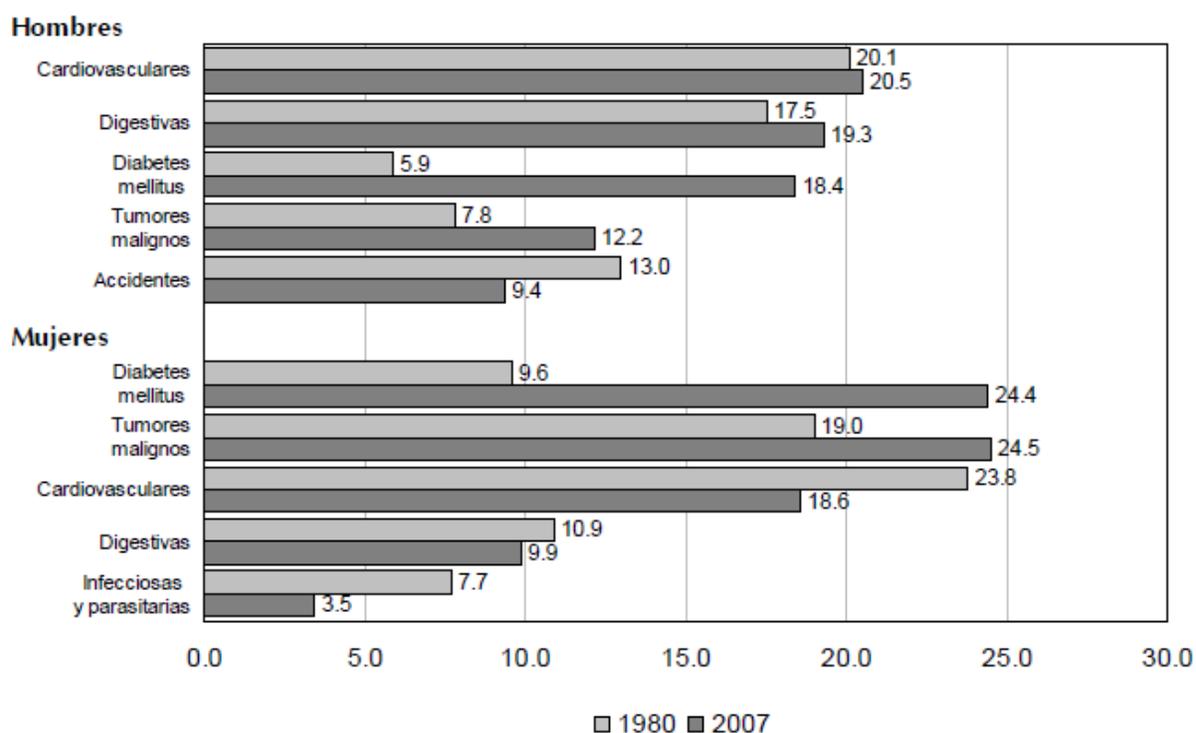


Figura 6. Distribución de las principales causas de muerte entre los adultos maduros (45 a 64 años), 1980-2007 (25).

Recientemente, la diabetes, las enfermedades isquémicas, las hipertensivas, las cerebrovasculares, la nefritis y nefrosis estaban en los primeros diez sitios entre las principales causas de muerte en el periodo 2000-2007, para ambos sexos. En

particular, la diabetes mellitus que en 2000 tenía una tasa de 46.2 muertes por 100 mil habitantes, 12 años después este valor se incrementa a 72.7 muertes, creciendo 57.4%. Cuando se acota el grupo de edad para adultos de 20 años o más de edad, las tasas de mortalidad por diabetes alcanzan valores de 106.8 y 117.5 muertes por mil adultos en 2006 y 2012, respectivamente (23) (Tabla 3).

Tabla 3. Principales causas de muerte para ambos sexos en México en 2000 y 2012.

2000		Orden	2012	
Causa	Tasa		Causa	Tasa
Total	433.7			514.1
Diabetes mellitus	46.2	1	Diabetes mellitus	72.7
Enfermedades isquémicas del corazón	43.7	2	Enfermedades isquémicas del corazón	63.3
Enfermedad cerebrovascular	25.2	3	Enfermedad cerebrovascular	27.3
Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	25.2	4	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	24.7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15.8	5	Infecciones respiratorias agudas bajas	22.0
Infecciones respiratorias agudas bajas	14.1	6	Agresiones (homicidios)	19.2
Asfixia y trauma al nacimiento	11.7	7	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	16.4
Agresiones (homicidios)	10.6	8	Enfermedades hipertensivas	14.6
Nefritis y nefrosis	9.7	9	Asfixia y trauma al nacimiento	12.3
Enfermedades hipertensivas	9.7	10	Nefritis y nefrosis	10.2
Desnutrición calórico proteica	8.8	11	Enfermedades infecciosas intestinales	6.6
Accidentes de vehículos de motor (tránsito)	8.4	12	Accidentes de vehículo de motor (tránsito)	6.5
Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	6.2	13	Desnutrición calórico proteica	5.5
Peatón lesionado en accidentes de vehículo de motor	5.5	14	Tumor maligno de tráquea, bronquitis y pulmón	5.0
Enfermedades infecciosas intestinales	5.2	15	Peatón lesionado en accidente de vehículo de motor	4.8
Causas mal definidas	8.6		Causas mal definidas	9.1
Las demás causas	94.0		Las demás causas	109.1

CONAPO (23).

De manera general pero no menos importante y centralizándose en el contexto nacional se puede definir que la DT2 en México se asocia a una multiplicidad de condiciones donde el proceso de envejecimiento, la genética, el medio ambiente y la cultura, interaccionan de una manera compleja dando como resultado un incremento impresionante de la enfermedad particularmente en grupos sociales que han mudado rápidamente del estilo de vida tradicional al moderno. De manera especial se ha señalado que la obesidad, el sedentarismo y el estrés pueden favorecer la presentación de estas y otras enfermedades (26).

Se ha discutido que la ocurrencia de DT2 puede deberse a una susceptibilidad diferencial de las poblaciones, tanto desde el punto de vista genético, como por exposición a distintos factores ambientales. A su vez, la DT2 tiene una buena respuesta al tratamiento médico que repercute en una mayor sobrevida, lo que hace que aumente la prevalencia de la enfermedad de manera progresiva. Se sabe que las poblaciones de origen rural tienden a cambiar sus estilos de vida al emigrar a las ciudades o bien al confrontar cambios culturales derivados del desarrollo económico y la movilidad social. Esto pudiera conducir a una mayor exposición a factores de riesgo. El impacto de este proceso es mayor en grupos de escasos recursos ya que estos no tienen las ventajas de otros grupos sociales que cuentan con mejores conocimientos sobre medidas de protección a la salud (27). Se considera, que las dos primeras etapas de la historia natural de la DT2 son la predisposición genética y la hiperinsulinemia, y que podrían presentar un vínculo antropológico ya que las tasas más altas se observan en poblaciones que han sido objeto de una modificación rápida del estilo de vida (28).

La mayoría de los pacientes con DT2 son obesos, y la epidemia mundial del sobrepeso y obesidad explica en gran medida el aumento dramático en la incidencia y prevalencia de DT2 en los últimos años. El exceso de peso es un factor de riesgo establecido para la DT2; al respecto, recientes estudios han identificado vínculos entre la obesidad y la DT2 que involucran citocinas proinflamatorias (TNF α y la IL-6), resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de los ácidos grasos y procesos celulares como la disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico (RE); no obstante, no todas las personas obesas desarrollan DT2. Por lo que, estudios genéticos adicionales pueden ayudar a dilucidar vías fisiopatológicas comunes adicionales para la obesidad y la diabetes e identificar nuevos y prometedores objetivos de tratamiento.

En nuestro país, las tendencias de sobrepeso y obesidad en las diferentes encuestas nacionales muestran un incremento constante de la prevalencia a lo largo del tiempo. De 1980 a la fecha, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México se ha triplicado, alcanzando proporciones alarmante (29). En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5 %, mientras que en la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) se observó que 24 % de los adultos en nuestro país la padecían y, actualmente con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006), se encontró que alrededor de 30 % de la población mayor de 20 años (mujeres, 34.5 %, hombres, 24.2 %) tiene obesidad (30). En la actualidad, más del 70 % de la población adulta (mujeres, 73 %; hombres, 69.4 %), entre los 30 y los 60 años, tiene exceso de peso (sobrepeso + obesidad). Al igual que en la diferencia

de género, la obesidad es más común en la población de escasos recursos y nivel educativo bajo (31, 32).

Respecto a las diferencias de sobrepeso y obesidad entre población urbana y rural a nivel nacional; no existen diferencias en las prevalencias de sobrepeso (urbana 38.8% vs. rural 39.1%). Sin embargo, la prevalencia de obesidad fue 28.5% más alta en las localidades urbanas (urbana 34 % vs rural 26.5 %)

En la Tabla 4 puede observarse las tendencias de las categorías de IMC en el periodo 2006-2012 de la población rural del sureste del país. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en el período 2006-2012 (IMC >25 kg/m²) en mujeres fue (82.1 vs 80% respectivamente) observándose una disminución de 2.6 %; en hombres (61.9 vs 76.5 %, respectivamente) observándose un incremento de 23.6 %. El incremento en la prevalencia de obesidad 2006-2012 (IMC > 30 kg/m²) fue 305.5 % más alta en hombres (44.6%) que en mujeres (11.0%).

En este análisis de tendencias de las categorías de IMC en población rural en el sureste del país, se observó que en el periodo de 2006 a 2012 la prevalencia de sobrepeso y obesidad se incrementó 10.9 y 44.5 %, respectivamente. Si bien la tendencia de sobrepeso disminuyó 17.2 % en mujeres entre el año 2006 y 2012, la de obesidad aumentó únicamente 11 %.

Tabla 4. Tendencias de las categorías de IMC en el periodo 2006-2012 de la población rural del sureste del país.

Entidad Federativa	Condición	ENSANUT 2006 (%)	ENSANUT 2012 (%)
Yucatán	Masculino		
	Sobrepeso	50.6	43.3
	Obesidad	22.9	34
	Sp+O	73.5	77.3
	Femenino		
	Sobrepeso	42.7	32.1
	Obesidad	36.4	51
Campeche	Masculino		
	Sobrepeso	34.6	41.5
	Obesidad	27.5	35.1
	Sp+O	62.1	76.6
	Femenino		
	Sobrepeso	35.9	32.9
	Obesidad	43.2	49
Quintana-Roo	Masculino		
	Sobrepeso	30.5	43.4
	Obesidad	19.6	31.9
	Sp+O	50.1	75.3
	Femenino		
	Sobrepeso	40.3	43.4
	Obesidad	48	31.9
Península de Yucatán	Masculino		
	Sobrepeso	38.6	42.8
	Obesidad	23.3	33.7
	Sp+O	61.9	76.5
	Femenino		
	Sobrepeso	39.6	32.8
	Obesidad	42.5	47.2
	Sp+O	82.1	80

SP+O: sumatoria de la prevalencia de sobrepeso más obesidad (33)

El desafío para la sociedad y el sistema de salud es enorme, debido al costo económico y la pérdida de calidad de vida para quienes padecen diabetes y sus familias, así como por los importantes recursos que requieren en el sistema público de salud para su atención. En México, las estimaciones existentes son muy variables con cálculos de costos de atención por paciente que van desde 700 hasta 3,200

dólares anuales (34), lo que se traduce en 5 a 14% del gasto en salud destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones (35, 36).

Actualmente, del total de la población de adultos en México, 9.17% (IC95% 8.79%-9.54%) reportó tener un diagnóstico previo de diabetes por un médico, lo que equivale a 6.4 millones de personas.

I.2.4. Población indígena y epidemiología

El creciente interés internacional sobre las necesidades sanitarias y socio-políticas de las poblaciones indígenas se reflejó en la declaración de la ONU de 2007 sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas (37). Esta declaración reconoce que las comunidades indígenas incluyen a algunas de las poblaciones más pobres y marginadas. Si bien la diabetes es una epidemia en todo el mundo, los pueblos indígenas soportan una carga desproporcionada.

Las comunidades indígenas representan más de 370 millones de personas en 90 países; más del 5% de la población mundial (38). De las 6.000 culturas que se estima en el mundo, entre 4,000 y 5,000 son aborígenes, repartidos por el mundo, desde el Ártico hasta el Pacífico Sur (39).

México, se reconoce como una nación pluricultural, sustentada originalmente en sus pueblos indígenas. Actualmente el Instituto Nacional de Lenguas Indígenas (INALI), identificó la existencia de 11 familias lingüísticas indoamericanas, 68 agrupaciones lingüísticas correspondientes a dichas familias, y 364 variantes lingüísticas pertenecientes a este conjunto de agrupaciones.

La imagen más apremiante y constante de las comunidades indígenas es la de la desventaja compartida en materia de salud y situación social. El replanteamiento de la diabetes dentro de un paradigma de determinantes sociales de la salud, la revela como un producto de circunstancias y entornos injustos, en lugar de una enfermedad basada únicamente en la patología y la responsabilidad individual. Por otra parte, los importantes obstáculos a la asistencia de los pueblos indígenas, incluida una asistencia sanitaria fragmentada, una mala gestión de las enfermedades crónicas, y una vigilancia sanitaria limitada o inexistente, (40) complican la gestión ya difícil de la diabetes en las poblaciones desfavorecidas.

Ciertas poblaciones rurales del mundo, como los polinesios, los aborígenes australianos y los indios Pima en Arizona, han mostrado una mayor susceptibilidad al desarrollo de DT2. Se ha establecido que este problema ha surgido después de los cambios drásticos en el estilo de vida como resultado de la migración o cambios en el entorno natural de estas poblaciones. La hipótesis de Neel, presenta una probable explicación de este fenómeno en las sociedades tradicionales que han enfrentado períodos de escasez y abundancia, por el que un genotipo fue seleccionado y está asociado con la eficiencia metabólica ahorrativa y capacidad de supervivencia (41). Sin embargo, en las sociedades modernas con un suministro constante de alimentos, los resultados pueden ser la obesidad, la hiperinsulinemia y la diabetes. La premisa básica de la hipótesis del gen ahorrativo es que ciertas poblaciones pueden tener genes que determinan un mayor almacenamiento de grasa, que en tiempos de hambruna representan una ventaja de supervivencia, pero en un entorno moderno resulta en obesidad y DT2. Por otra parte, en algunas comunidades en vías de

desarrollo (por ejemplo, los negros sudafricanos) la hipótesis del fenotipo ahorrativo parece tener una explicación mejor en donde la desnutrición perinatal, causa disfunción de las células β , no obstante esto sigue siendo un tema polémico. Varios genes han sido identificados como candidatos para el genotipo ahorrador, incluyendo aquellas proteínas que codifican las vías de señalización de la insulina y la leptina, así como el metabolismo intermedio de los lípidos. A manera de resumen se podría decir que la base genética del “genotipo ahorrador” deriva probablemente de los efectos multiplicativos de polimorfismos en varios sitios, en lugar de una sola anomalía reguladora (42).

Existe otra hipótesis que señala a la resistencia a la insulina como un genotipo no tan ahorrativo. Ésta se pone de manifiesto al observar que, el elemento más importante que permitió sobrevivir a los pobladores migrantes de la última glaciación durante periodos de hambruna, fue el conservar masa muscular. El conservar masa muscular en periodos de hambruna implica disminuir la proteólisis y esto puede lograrse al inducirse resistencia a la insulina (43), esto tiene fundamento al observar que el cerebro no necesita utilizar aminoácidos como fuente principal de energía ya que puede utilizar de manera alternativa cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato y acetoacetato) en periodos prolongados de ayuno (44), destacando la importancia de las células adiposas en los pacientes diabéticos con obesidad; otro dato importante es que se ha visto que los pacientes con DT2 tienen una proteólisis reducida y no se modifica por la administración de insulina (45).

Existe una fuerte evidencia de la importancia de la susceptibilidad genética en la DT2 en poblaciones indígenas en donde existe una interacción entre la genética y el estilo de vida que en estas poblaciones están asociados con ambientes desfavorables.

Actualmente existen pocos estudios sobre la frecuencia de DT2 y trastornos metabólicos relacionados a esta en poblaciones indígenas (Gráfico 1); sin embargo, un hecho innegable es que existe un aumento sostenido en el número de individuos que presentan estas alteraciones.

Todo lo antes mencionado adquiere relevancia en los resultados observados en los estudios realizados en comunidades habitadas principalmente por indios Pima. En 1994, se realizó un censo en la comunidad de Maycoba y zona circundante, habitada principalmente por indios Pima y comunidades rurales sin esta ascendencia. Sobre la base de este censo se llevó a cabo un estudio comparativo con la comunidad Pima viviendo en Arizona. Las tasas de prevalencia de diabetes por edad y género en las poblaciones mexicanas y Pima de Estados Unidos fueron: entre los indios Pima de México, 5.6% en hombres y 8.5% en mujeres, prevalencias significativamente más bajas que las observadas en Pima de Estados Unidos, de los cuales el 34.2% de los hombres y el 40.8% de las mujeres tenían la enfermedad. Las prevalencias fueron aún más bajas en los no Pima-mexicanos, de los cuales ninguno de los hombres y 5.0% de las mujeres presentaron DT2. La prevalencia ajustada por edad y género en los Pima de Estados Unidos fue de 5.5 veces mayor que en los Pima de México y 16 veces mayor que en los no Pimas-mexicanos.

Dentro de estos estudios, se encuentra uno en población indígena Mazateca del estado de Oaxaca donde se incluyeron 798 sujetos de los cuales 493 fueron mujeres (61.8%) y 305 hombres (38.2%) entre los 15 y 81 años de edad. Se identificaron 16 sujetos con diabetes correspondiendo a una prevalencia de 2.01% (IC 95% 1.15 – 3.24), en este estudio se observó un incremento de la prevalencia con respecto a la edad (12.2% en el grupo etario de 55 a 64 años) y conforme aumenta el IMC (1.1% en diabéticos con normopeso a 9.4 en diabéticos con obesidad). La prevalencia de obesidad en este estudio fue de 8.6% en hombres y el 12.1% en las mujeres. Las variables con mayor fuerza de asociación con la ocurrencia de la diabetes en esta población fueron la obesidad, los antecedentes familiares de diabetes y la edad (46).

En un muestro en poblaciones rurales de Durango se incluyeron 31,028 personas, 22,890 (73.8 %) de las cuales fueron mujeres y 8,138 (26.2%), hombres. Se detectaron 1,004 casos de DT2 (3.2%; IC 95%: 3.0 – 3.4%), 767 en mujeres y 237 en hombres. Solamente 9.2% de los individuos estudiados fueron obesos. La mayor frecuencia de DT2 se documentó en individuos de 60 a 69 años de edad. Se identificaron antecedentes familiares de DT2 en 59.5% de las personas con la enfermedad (IC 95% 58.9 a 60.0%) y en 26.3% de las personas sanas (IC 95% 25.8 a 26.8%). Se cree que la poca prevalencia de DT2 encontrada en el presente estudio pudiera estar relacionada con la menor frecuencia de obesidad en la población (47).

Entre 1996 y 1997 por medio de un muestreo por conveniencia en un grupo de 91 indígenas Otomíes entre 15 y 77 años del estado de Querétaro se determinó la prevalencia y factores de riesgo asociadas a DT2 e hiperlipidemias; se observó una prevalencia de 4.4% (IC 95% 0.1-8.7) de DT2, 7.2% (IC 95% 1.5-12.9) de

hipercolesterolemia, y 26% (IC 95% 15.7-36.3) de hipertrigliceridemia. Las concentraciones promedio de glucosa fueron de (81.0 ± 24.4 mg/dL) y triglicéridos (157.4 ± 88.9 mg/dL) estas concentraciones se incrementaron significativamente con la edad, de igual manera para la prevalencia de hipertrigliceridemia. Este estudio sugirió que cambios drásticos en los patrones tradicionales de alimentación que conservan los indígenas otomíes pueden originar problemas de salud asociados a la elevación de lípidos en sangre y prevalencia de diabetes (48).

Otro grupo étnico estudiado han sido los Mixtecos de Huajuapán de León, Oaxaca. En donde 101 adultos con promedio de edad de 38 años presentaron un 1.9% de diabetes y 42 sujetos 41.6% (15 hombres y 27 mujeres) tuvieron intolerancia a la glucosa. Aunque la población en general era delgada, con un IMC de 23.0 ± 2.7 kg / m² para los hombres (n = 47) y 22.8 +/- 3.0 kg / m² para las mujeres (n = 54), el grupo con tolerancia normal a la glucosa tenían un IMC significativamente menor que aquellos con intolerancia a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés o diabetes). En este estudio se pudo observar que aunque la población mixteca puede estar predispuesto genéticamente a la DT2, su estilo de vida produce un efector protector y se puede ver al tener una prevalencia baja de DT2 (49).

Dos importantes grupos indígenas también han sido estudiados, Zapoteca y Mixe, observándose una prevalencia ajustada por edad y género de 8.71% en Zapotecos y 6.90% en Mixes. También se estableció la prevalencia de intolerancia a la glucosa siendo esta de 9.9% y 4.7% respectivamente. En este estudio se investigaron los principales factores de riesgo relacionados con la aparición de diabetes siendo: historia familiar de diabetes (OR 4.1 IC 95% 1.9 - 8.8), obesidad (OR 3.0 IC 95% 1.6

- 5.6), hipertensión (OR 2.6 IC 95% 1.5 – 4.7) y la relación cintura-cadera (OR 4.6 IC 95% 1.2-17.7) (50). La prevalencia de diabetes fue alto en esta población, la más alta hasta ahora reportados en los indios mexicanos.

El sistema de salud de México se enfrenta a un enorme desafío para evitar la propagación avanzada de diabetes en esta población susceptible.

Las zonas rurales de los países en desarrollo tienen una baja prevalencia de la DT2, pero en muchos países la prevalencia está aumentando rápidamente debido a la creciente urbanización y el envejecimiento de la población (51).

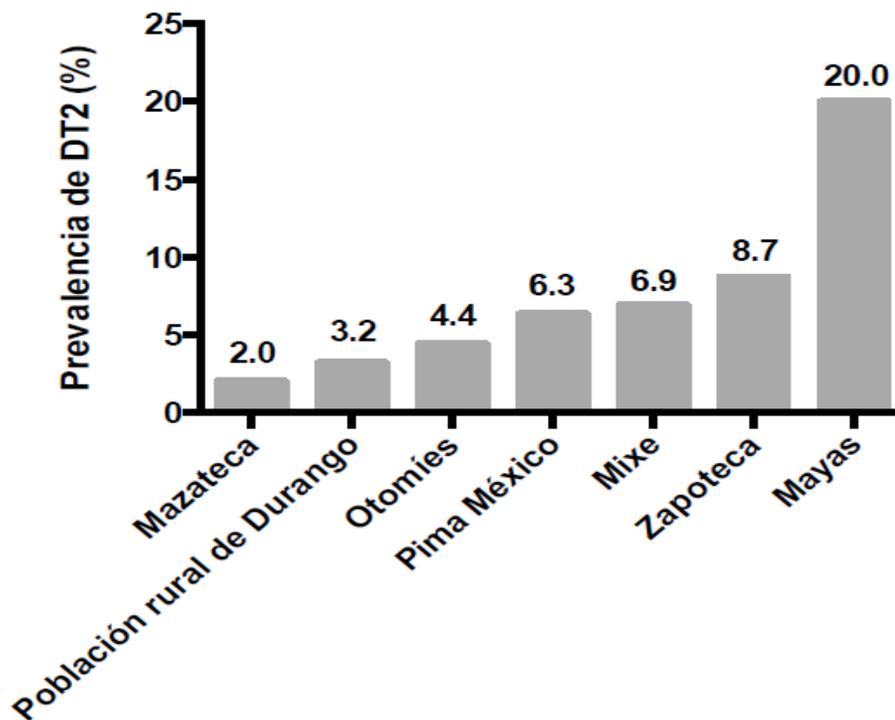


Gráfico 1. Prevalencia de DT2 en poblaciones indígenas de México.

I.2.5. Epidemiología en población Maya (mestiza e indígena)

Hablar de los mayas resulta claro referirse al segundo pueblo mesoamericano de México en términos numéricos y en buena medida desde el punto de vista cuantitativo, de los habitantes de la Península de Yucatán (52).

Durante muchos años, la Península de Yucatán estuvo aislada geográficamente del resto del territorio nacional. Este acontecimiento prolongado por años ha producido características especiales en la población que resultan de importancia médica y de la genética de la población. Uno de los aspectos importantes es la conservación del componente genético único, resultado del aislamiento antes mencionado, que como se sabe ha influido en el desarrollo de múltiples enfermedades hereditarias (53). Esto se puede observar por la presencia y aumento en la expresión de padecimientos autosómicos recesivos y a la mayor frecuencia de malformaciones congénitas (54).

Respecto a la epidemiología y alteraciones metabólicas relacionadas a la diabetes en esta población, existe poca información publicada. No obstante, existen múltiples y diversos trabajos monográficos en la región, muchos de estos realizados por grupos de investigación de instituciones públicas de salud y universitarias.

En 1989 se llevó a cabo el estudio "Prevalencia de Diabetes Mellitus en la consulta externa del Hospital General A. O'Horán" en la ciudad de Mérida (55, 56). Se encuestaron 3,473 personas de condición socioeconómica baja de ambos géneros, la mayor parte residente en zonas urbanas 2,124 (61.1%) y 1,076 (31%) de zonas rurales. Tras una carga estándar de glucosa, los valores de glucemia fueron normales en el 66.1% de los casos, el 22.2% mostró intolerancia a la glucosa y el

11.7% restante se diagnosticó como diabética. En este estudio no hubo diferencias en cuanto al género en la prevalencia de DT2; no así, en la frecuencia de intolerancia a la glucosa donde fue significativamente mayor en mujeres que en hombres con (13.3% y 26.6% respectivamente). También en 124 sujetos con intolerancia a la glucosa, en 33 sujetos se estableció el diagnóstico de diabetes (26%) por lo que la prevalencia de DT2 se incrementó un 6% lo que resultó en una prevalencia global de 17.7 %. Cabe mencionar que en este estudio se utilizó el criterio de la National Diabetes Data Group, donde valores ≤ 140 mg/dL se consideraron normales; y valores entre 141 – 200 mg/dL se consideraron como intolerantes a la glucosa, y valores > 200 mg/dL como diabéticos. En este mismo estudio se analizó la relación metabólica que existe entre la obesidad y la diabetes, tomando como criterio para considerar sobre peso y obesidad un aumento de más del 15% del peso promedio (57). El 51% de los sujetos estudiados presentó sobrepeso u obesidad, del 15% al 30% presentó sobrepeso u obesidad moderada y fue mayor en los hombres que en las mujeres. El 30%, obesidad grave, y fue mayor en mujeres en relación 2:1. De manera importante se observó que la obesidad se asoció al 73% de los casos de DT2 y no hubo diferencias en las frecuencias de obesidad entre los sujetos normales e intolerantes a la glucosa (47% y 51% respectivamente). Al parecer la alta frecuencia de obesidad en el grupo de sujetos estudiados explicaría en parte la alta prevalencia de DT2 encontradas en este estudio. Además, que la talla fue menor en descendientes mayas (sujetos con uno o dos apellidos mayas), 5 cm en promedio en hombres y 4 cm en mujeres.

En 1994, se realizó un estudio en 303 individuos empleados y funcionarios del Hospital O'Horán y de la Universidad Autónoma de Yucatán, informando una frecuencia de obesidad del 60.3%, hipercolesterolemia del 30.3%, hipertensión del 14.5%, hipertrigliceridemia del 17.4%, tabaquismo del 13% e intolerancia a la glucosa en el 12% (58). Fue evidente que la población presentaba factores de riesgo de aterogénesis y tomando en cuenta la alta prevalencia de DT2 en la región, se traduce hipotéticamente en un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En un informe en 1993 donde se evaluó el perfil de lípidos de 963 sujetos de nivel socioeconómico medio alto y alto, se observó que el 84.7% de los hombres y el 57.4% de las mujeres presentaron importantes alteraciones de lípidos en suero (59). Al comparar los resultados con la ENEC 1993 realizada en población abierta, no se encontraron concentraciones de colesterol en sangre tan alarmantes como las mencionadas en este estudio. No obstante llamó la atención que el estado de Yucatán mostró concentraciones muy altas comparadas con los otros estados de la región en dicha encuesta nacional. Desde 1980, las principales causas de mortalidad general en Yucatán fueron: enfermedades del corazón ocupando el 5° lugar, la diabetes el 10° y las enfermedades cerebrovasculares el 7°. En contraste, ya en 1993 ocuparon el 1°, 5° y 3° lugar respectivamente y, dentro de las muertes por enfermedades cardíacas, destacan las defunciones por enfermedad isquémica. Para 1996, las enfermedades del corazón y cerebrovasculares mantuvieron su lugar y la diabetes avanzó un sitio al quedar como cuarta causa de muerte.

A partir de estos datos, se puede decir que para la población del sureste el incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas puede explicarse por varios

factores: el envejecimiento de la población, la urbanización creciente que trae consigo cambios en el estilo de vida que pueden influir en el aumento de los factores de riesgo y la presencia de un factor coadyuvante en la estructura genética de la población.

I.3. Genética de la diabetes

Existe suficiente evidencia de que la DT2 tiene de un fuerte componente genético de susceptibilidad. Una línea principal de evidencia es la tasa de concordancia de DT2 en gemelos monocigotos que es de aproximadamente 70% en comparación con el 20-30% observada en los gemelos dicigotos (60, 61). Dada la penetrancia de la enfermedad que es dependiente de la edad, es evidente que cuanto más tiempo de seguimiento, mayor es la tasa de concordancia de la T2D en las familias (60). El riesgo de desarrollar la enfermedad es de aproximadamente 40% en descendientes de uno de los padres con DT2, (62) y es mayor si la madre está afectada (63), el riesgo aumenta y se aproxima hasta un 70% si ambos padres padecen diabetes. En términos de heredabilidad o valores de λ_s , en donde el riesgo de recurrencia para un hermano de una persona afectada dividido por el riesgo de la población general, significaría que un pariente de primer grado de un paciente con DT2 tiene 3 veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (64). Las grandes diferencias en la prevalencia de la DT2 a través de los diferentes grupos étnicos también pone de manifiesto un importante componente genético (65). El cambio en el entorno hacia un estilo de vida occidental en los últimos 50 años ha jugado un papel clave en el aumento de la epidemia de la DT2 en todo el mundo. Es evidente que nuestros genes no han cambiado durante este período, pero esto no excluye un papel

importante de los genes en el rápido aumento de la DT2, ya que los genes o variantes genéticas pueden explicar cómo respondemos al ambiente.

No obstante, la identificación del componente genético de esta patología ha resultado difícil por distintas razones entre las que se incluyen la participación de un gran número de genes de susceptibilidad, cada uno de ellos con un efecto pequeño sobre el riesgo, la heterogeneidad clínica del padecimiento y las diferencias en el componente étnico particular a cada población estudiada (66).

I.4. Estructura de la población mexicana.

Actualmente, la mayoría de la población mexicana es considerada mestiza resultado a través de aproximadamente 500 años de la mezcla entre, españoles, nativos americanos y poblaciones Africanas (67, 68). La población mestiza de México revela su estructura genética, a través de sus diferentes componentes ancestrales, nativo americanos (45%) europeo (50%) y con bajos niveles de ascendencia Africana (5%) (69). El proceso de mezcla presupone el contacto de poblaciones ancestrales que han estado previamente en relativo aislamiento una de otra, y han generado una población híbrida, mientras que la estructura genética poblacional describe la presencia de individuos o subpoblaciones con diferencias significativas en los componentes de mezcla (70-72). Por lo que, un mestizo mexicano se define como una persona nacida en el país, que tiene un apellido de origen español, con antecedentes familiares de ancestros mexicanos en al menos tres generaciones atrás (73).

En Latinoamérica, las poblaciones mestizas (híbridas) se han generado desde la época del contacto europeo con el nuevo mundo en 1492, y actualmente reflejan una estructura genética compleja de procesos de mezcla antiguos y recientes (74, 75). El continente americano fue colonizado primero por los nativos americanos que llegaron en los últimos 15,000-25,000 años de acuerdo a datos moleculares (76-81).

En México, el proceso de colonización Europea comenzó en 1519 cuando los españoles llegaron a la región sudeste del país (actualmente la isla de Cozumel), pasando por el estado de Tabasco, para posteriormente establecer el primer ayuntamiento en el nuevo mundo en el estado actual de Veracruz. Posteriormente se produjo la conquista de las tribus Amerindias más grandes de la época, los Mayas y los Aztecas. Después de la conquista de Tenochtitlán, capital azteca, casi el 85% de los conquistadores españoles se mantuvieron en esta nueva capital. El origen de los conquistadores españoles fue diverso, principalmente fueron un: 35% de Andalucía; casi el 50% de León, Extremadura, de la antigua y nueva Castilla; 14% de otras regiones de España; y el restante 6% de fuera de España, principalmente personas de Portugal y Génova, Italia (82). En México, además de la ascendencia Europea surgieron linajes Africanos cuando el número de nativos disminuyó considerablemente en algunas regiones; posteriormente, los españoles trajeron esclavos de varias regiones de África, entre ellos de Cabo Verde, Guinea, Angola y el Congo (83). Sin embargo, habría que tener en cuenta que los genes Africanos podrían haber llegado a México, a través de los soldados españoles de ascendencia morisca, como resultado de la ocupación islámica de la Península Ibérica (84). Los 500 años de mezcla entre los nativos americanos, los esclavos Africanos y

Europeos, principalmente Españoles, ha formado la mayoría de la población contemporánea de México. En 1570, los mestizos constituían ~ 0.5%, ya para 1810 comprendía casi el 40% de la población total de México (83) y en la actualidad representan alrededor del 89% de la población total.

Aunque la mayoría de los investigadores coinciden en que los paleoamericanos (primeros habitantes de América) ingresaron al continente, a través del estrecho de Bering hace aproximadamente 15,000 años procedentes de Asia oriental; recientemente se dio un giro sorprendente al obtener información genómica de un individuo que murió hace aproximadamente 24,000 años. Su ADN mostró lazos cercanos a los nativos americanos actuales; sin embargo, al parecer no descendió de los asiáticos del este, sino de personas que habían vivido en Europa o Asia occidental. El hallazgo sugiere que aproximadamente un tercio de los ancestros de los actuales nativos americanos se remonta a Eurasia occidental, y dos tercios procedentes de Asia del este. Esto implicaría que los rastros de ascendencia Europea detectadas previamente en modernos americanos nativos no vienen únicamente de la mezcla con los colonizadores europeos, como la mayoría de los científicos habían asumido, sino que tienen raíces mucho más profundas (85).

Estudios recientes en poblaciones Latinoamericanas han demostrado la existencia de patrones de contribución ancestral diferenciales entre e intra grupos, que correlacionan con la densidad poblacional indígena antes de la conquista de América y con los patrones de crecimiento demográfico actuales en dichas regiones (75).

I.5. Variación genética en los individuos

La secuencia del ADN nuclear de dos seres humanos es idéntica en casi el 99.9%. Sin embargo, es la pequeña fracción diferente de la secuencia de ADN la responsable de la variabilidad determinada genéticamente entre las personas. Algunas de las diferencias en la secuencia tienen poco o ningún efecto sobre el fenotipo, mientras que otras son responsables directas de la enfermedad. Entre estos extremos se sitúan las diferencias responsables de la variabilidad fenotípica determinada genotípicamente en la anatomía, la fisiología, las intolerancias alimentarias, las respuestas terapéuticas, las reacciones adversas a los medicamentos, la susceptibilidad a infecciones, la predisposición al cáncer y quizá incluso la variabilidad en varios rasgos de personalidad, la aptitud atlética y el talento artístico. Uno de los conceptos importantes de la genética humana y de sus aspectos clínicos es que la enfermedad genética es sólo una de las manifestaciones más evidentes y, a menudo más notables de las diferencias genéticas, el extremo de un continuo de variaciones que abarca desde variaciones raras que causan enfermedades y variantes más comunes que pueden aumentar la predisposición a éstas, hasta las variaciones más frecuentes en la población sin relevancia conocida con respecto a las enfermedades (86).

La variabilidad genética entre individuos o sea su polimorfismo es de alrededor del 0.1%. Ello representa 3×10^6 pares de bases susceptibles de presentar cambios de un solo nucleótido o el de polimorfismos múltiples. El 90% de la diversidad fenotípica humana proviene de las variaciones heredadas en una sola base o polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) (87). Es la menor alteración que

puede experimentar la secuencia de ADN de un individuo, y se origina por el intercambio recíproco de los nucleótidos: adenina, citosina, timina o guanina. Algunos SNP desempeñan un papel biológico importante en el desarrollo de enfermedades comunes debido a que constituyen SNP funcionales, los cuales pueden afectar al gen, al ARNm de genes que sintetizan proteínas y a las mismas proteínas.

De acuerdo con su importancia funcional y su amplia localización, ya sea en la estructura o del ARNm de los genes que sintetizan proteínas, los SNP funcionales se han dividido en: rSNP, estos se encuentran en los promotores de los genes que sintetizan proteínas y afectan a los niveles de expresión génica; srSNP, se encuentran tanto en los ARNm primarios (transcritos que contienen intrones) como en los secundarios (transcritos que ya no contienen intrones), esto incluye a las regiones no traducidas (5'UTR y 3'UTR), regiones intrónicas y codificantes (sin que ocurra un cambio de aminoácido), llegando a afectar a la estructura y función de los ARN, incluyendo el corte y empalme, la regulación de la traducción de los ARNm a proteínas, la funcionalidad de las proteínas y la estabilidad de los ARNm, la poliadenilación de los ARNm, entre otros procesos biológicos normales de las células-tejidos (88-90) y SNP codificantes (cSNP) que se encuentran en los exones y se subdividen en sinónimos (si el cambio de nucleótido no cambia aminoácido) (91) y no sinónimos (si el cambio de nucleótido cambia un aminoácido). Cada uno de ellos puede afectar, en último término, a la cantidad y actividad de las proteínas codificadas en los respectivos genes

Las enfermedades comunes como la DT2 tienen un origen multifactorial es decir, para que se desarrollen se requiere de la participación e interacción de múltiples genes de baja penetrancia y factores ambientales encontrados en cada población (92, 93). Estas patologías complejas no tienen un patrón de herencia definido como sí lo tienen las enfermedades mendelianas (94). A pesar de esto, se sabe que el componente genético y variantes comunes tipo SNP desempeñan un papel determinante en el desarrollo de estas patologías multifactoriales. Actualmente se han descrito más de 10 millones de SNP, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos, alcanzando una distribución de aproximadamente un SNP por cada 100-300 nucleótidos (95).

I.6. Estudios de asociación de polimorfismos con DT2

En este tipo de estudios se buscan polimorfismos individuales de genes implicados en la patogénesis de la enfermedad y así, determinar si existe algún tipo de relación con ella, para lo que primero se deben identificar genes candidatos que se crea o se sepa sea importantes en la patogénesis de una condición. Este tipo de genes pueden ser candidatos debido a un extenso estudio de la enfermedad y/o comparando los niveles de expresión génica en tejidos normales y enfermos (a través de microarreglos de RNA mensajero o PCR en tiempo real); el siguiente paso es identificar los diferentes polimorfismos sobre el gen que pudieran estar afectando su función, y finalmente examinar si los polimorfismos elegidos ocurren más frecuentemente en individuos que tienen la enfermedad con respecto a una población control, o si este tipo de variación predice el desarrollo de la enfermedad en un estudio de cohorte. Una de las ventajas en este tipo de estudios de asociación

es que los sujetos de estudio son individuos no relacionados, y no se requieren datos fenotípicos ni genotípicos de múltiples generaciones; sin embargo, una asociación positiva puede no ser debida siempre a un papel causal del polimorfismo. Por ejemplo, puede haber asociaciones de falsos positivos si un grupo étnico diferente (con distinta frecuencia del polimorfismo) está sobrerrepresentado en el grupo de casos o control (96). La tabla 5 describe las características y posición en los cromosomas de los polimorfismos ampliamente replicados en diferentes poblaciones y estudiados en el presente trabajo.

Tabla 5. Descripción de polimorfismos asociados a DT2.

Cromosoma	Gen Símbolo	Nombre	Función	Variante	Efecto del alelo de riesgo	Población	Referencia
10q23.33	<i>HHEX</i>	Human Hematopoietically expressed homeobox	Factor de transcripción; desarrollo de hígado y páncreas	rs1111875	↓ Función de la célula β ↓ Sensibilidad a la insulina Diabetes tipo 2	Japonesa Germana	Horikoshi y cols (Diabetologia, 2007) Schulze y cols (Diabetologia, 2007)
20q13.12	<i>HNF4α</i>	Hepatocyte Nuclear Factor 4, alpha	Factor de transcripción; metabolismo intermedio de glucosa, colesterol y ac. Grasos	rs1800961 T130I	↓ Secreción de insulina Diabetes tipo 2	Finlandesa; Judía-Ashkenasi Amish Mexicana	Silander y cols (diabetes, 2004) Love y cols, (Diabetes, 2004) Damcott y cols (Brief Ge Rep, 2004) Menjívar y cols (Clin Genet, 2008)
11p15.1	<i>KCNJ11</i>	Potassium Inwardly-rectifying Channel, subfamily J, member 11	Canal iónico permite la salida de potasio. Secreción de insulina	rs5219 E23K	↓ Secreción de insulina; ↓ función de la célula β Diabetes tipo 2	Caucásica-Francesa Reino Unido Danesa	Hani y cols (Diabetologia, 1998) Barroso y cols (Plos Biol, 2003) Schwanstecher y cols (Diabetes, 2002)
3p25	<i>PPARγ</i>	Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ	Factor de transcripción; diferenciación de adipocitos	rs1805192 Pro12Ala	↓ Sensibilidad a la insulina en tejido adiposo Diabetes tipo 2	Escandinava Japonesa Japonesa-Americana Meta-análisis Finlandesa	Altshuler y cols (Nat genet, 2000) Mori y cols (Diabetes, 2001) Deep y cols (Nat genet, 1998) Gloyn y cols (Diabetes, 2003) Douglas y cols (diabetes, 2001)
9p21	<i>CDKN2A/2B</i>	Cyclin dependent inhibitor	Gen supresor de tumor, inhibe a la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4)	rs10811661	↓ Secreción de insulina; ↓ función de la célula β	Danesa Noruega Francesa Coreana Japonesa China Mexicana	Grarup y cols (Diabetes, 2007) Hertel y cols (Diabetología, 2008) Duesing y cols (Diabetología, 2008) Lee y cols (J Hum Genet, 2008) Tabara y cols (Diabetes, 2009) Wu y cols (Diabetes, 2008) Gamboa y cols (Diabetes, 2012)
8q24.11	<i>SLC30A8</i>	solute carrier family 30	Transportador de Zinc en varios tejidos. En	rs13266634 R225W	↓ Secreción de insulina	Finlandesa Sueca Árabe de Túnez	Saxena y cols (Science, 2007) Salem y cols (BMC, Endo Dis, 2014)

		(zinc transporter) member 8	páncreas transporta Zinc al interior de las vesículas secretoras de insulina		Alteración de la conversión de proinsulina a insulina	Alemana	Kirchhoff y cols (Diabetología, 2008)
10p13	<i>CDC123/CA MK1D</i>	Cell division cycle protein 123)/calcium/calmodulin-dependent protein kinase 1D)	División del ciclo celular	rs12779790	▼ en la función de la célula β	Europea Este de Asia Sur de Asia Mexicana	Zeggini y cols (Nat Genet, 2008) Shu y cols (Plos genet, 2010) Kooner y cols (Nat Genet, 2011) Gamboa y cols (Diabetes, 2012)
10q25.3	<i>TCF7L2</i>	T-cell factor 7-like 2	Regulación de la expresión del gen del proglucagon	rs7903146	▼ Concentración y secreción de insulina	Islandesa Danesa Norteamericana Caucásica	Grant y cols (Nature, 2006) Sladek y cols (Nature, 2007)
9q31.1	<i>ABCA1</i>	ATP-binding cassette transporter A1	Transporte de colesterol y fosfolípidos a través de la membrana plasmática	rs9282541 R230C	▲ Índice de masa corporal ▼ HDL-C colesterol Diabetes tipo 2	Mexicana	Villareal-Molina y cols (Diabetes, 2007) Villareal-Molina y cols (Diabetes, 2007) Villareal-Molina y cols (Diabetes, 2008)
17p13.1	<i>SLC16A11</i>	Solute carriers 16A11	Transportador de monocarboxilatos	rs13342692 D127G	Desconocido	Mexicana	SIGMA consortium (Nature, 2013)

I.7. Generalidades de los polimorfismos estudiados

I.7.1. *HHEX*

Originalmente designado como homeodominio rico en prolina (PRH, por sus siglas en inglés), *HHEX* (Human Hematopoietically expressed homeobox) pertenece a una gran familia de factores de transcripción que se distinguen por contener una secuencia de 60 aminoácidos (homeodominio) evolutivamente conservados de unión al ADN. Se localiza en el cromosoma 10 región q23.33 y codifica una proteína de 270 aa y un peso molecular de 30 kDa, exhibe una forma modular que se encuentra en la mayoría de los factores de transcripción y se compone de tres dominios principales: un dominio N-terminal rico en prolina (1-136 aa), el homeodominio (137-196 aa) y una región C-terminal ácida (197 a 270 aa) (Figura 7) (97).



Figura 7. Organización de dominios de *HHEX*.

Esquema que muestra la estructura de *HHEX* dividido en 3 dominios principales: dominio rico en prolina N-terminal (verde; NT), homeodominio (azul, HD) y un dominio C-terminal ácido (rojo; CT) (97).

HHEX, es un regulador involucrado en la vía de señalización Wnt esencial en desarrollo de los vertebrados y es necesario para la formación del eje del cuerpo, así como la formación del sistema hematopoyético y vascular; también juega un papel

esencial en la formación de órganos vitales, como el hígado, tiroides, corazón y páncreas. Como factor de transcripción de unión a ADN puede tanto reprimir o activar la transcripción de sus genes diana, pero se ha caracterizado más como una proteína represora (97). *HHEX*, puede regular la transcripción directamente mediante la unión a secuencias de ADN o indirectamente mediante la modulación de la actividad de otros factores de transcripción a través de interacciones proteína-proteína. *HHEX*, es un homo-oligómero *in vivo* e *in vitro* y se une cooperativamente a los promotores que contienen múltiples sitios de unión PRH que están estrechamente agrupados. El dominio N-terminal rico en prolina proporciona una plataforma para otras proteínas que se unen a *HHEX*, incluidos los miembros de la familia de TLE conocidos co-represores, PML, la proteína quinasa CK2 y la subunidad C8 del proteasoma (98), también está involucrado en la vía de señalización de Wnt (99, 100). Actualmente con la integración de los estudios completos del genoma (GWAS) se ha incrementado el número de genes asociados al desarrollo de DT2, este es el caso de la identificación en el 2007 de un grupo de genes en la región 10q23.33 en fuerte desequilibrio de ligamiento que incluyen a la enzima degradadora de insulina (IDE, por sus siglas en inglés), factor 11 de interacción con cinesina (KIF11, por sus siglas en inglés) y homeobox expresado en tejido hematopoyético (*HHEX*, por sus siglas en inglés).

Polimorfismos dentro de la región del gen de *HHEX* no manifiestan algún fenotipo, excepto en la DT2 donde se observa una alteración en la función de las células β , (101, 102) además de alteraciones en la secreción de insulina, disminución de la degradación de la insulina hepática y resistencia a la insulina, importantes en la

patogénesis de la DT2 (103). La variante común rs1111875, está localizada cerca del gen *HHEX* y ha sido asociada con DT2 pero con resultados controversiales. Sin embargo, un meta-análisis publicado en abril del 2011 demostró una asociación significativa entre la variante rs1111875 y DT2 (104).

1.7.2. *HNF4α*

Fue originalmente identificado en extractos de hígado de rata, el Factor 4 Nuclear Hepático (*HNF4α*, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción dependiente de ligando miembro de la superfamilia de receptores nucleares (NR2A1) (105), es un gen esencial en el desarrollo temprano, así como en la vida adulta (106, 107); en esta última etapa se expresa en hígado, riñón, páncreas, intestino, colon y en menor proporción en el estómago, así como en el endodermo visceral. *HNF4α*, es una proteína que contiene dos dominios altamente conservados, el dominio de unión a ADN (DBD, por sus siglas en inglés) y el dominio de unión a ligando (LBD, por sus siglas en inglés), el cual solo se ha reconocido que se une al ácido linoleico (C18:2) (108). En la región N-terminal de BDB se encuentra una región de activación (AF1) (109). *HNF4α* también contiene un dominio (F) inusualmente largo de ~ 90 aa en la región C-terminal de la proteína con una función represora (110) (Figura 8).

Dominios funcionales de HNF4α

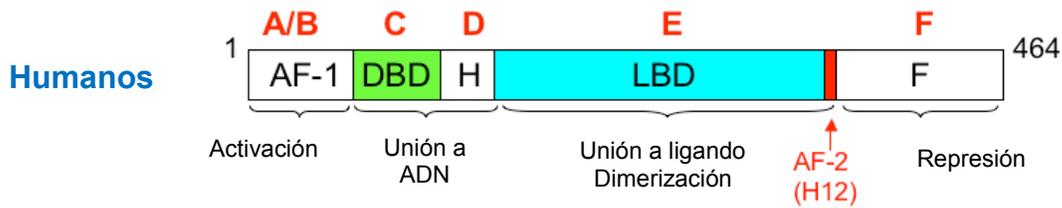


Figura 8. Estructura de los dominios de *HNF4α* (111).

HNF4α se encuentra en el cromosoma 20 región q13.1-13.2. El gen se compone de al menos 12 exones, tiene dos promotores (P1 y P2) y abarca > 60 kb. Al menos 6 isoformas de *HNF4α* son generados por el uso alternativo de corte y empalme en la región C-terminal del promotor (Figura 9).

Estructura del gen de *HNF4α*

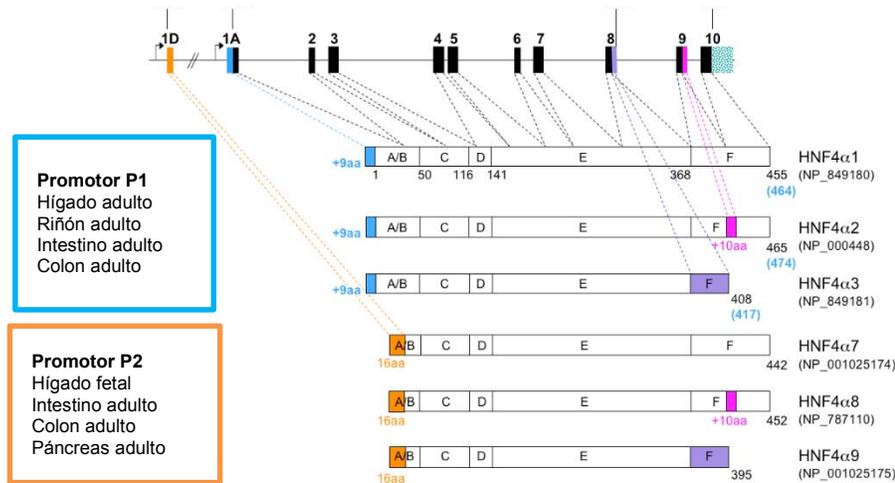


Figura 9. Estructura del gen *HNF4α* humano y las isoformas generadas por eventos de empalme alternativo.

El gen *HNF4α* humano abarca ~ 74 kb y contiene dos promotores que dirigen la expresión de al menos 6 variantes de empalme. La numeración se basa en la secuencia de aminoácidos originales. En azul se muestra un sitio de inicio de la traducción alternativa conservada en el promotor P1. Las letras se refieren a los dominios funcionales de receptores nucleares (111).

HNF4α, activa la expresión de cientos de genes, especialmente aquellos involucrados en el metabolismo intermedio de glucosa, ácidos grasos, colesterol (112) e incluso de fármacos y xenobióticos (113). *HNF4α*, está en el centro de una compleja red de control transcripcional que implica otros factores nucleares hepáticos y receptores nucleares (114, 115) y están directamente relacionado con varias enfermedades humanas como la diabetes, hemofilia e infecciones virales como la hepatitis B. Mutaciones en la región del promotor que codifican a *HNF4α* están directamente relacionados con diabetes de inicio temprano (MODY1) (116). *HNF4α* regula también la mayoría si no todos los genes de apolipoproteínas en el hígado y por lo tanto puede jugar un papel en la aterosclerosis.

HNF4α, se expresa principalmente en dos tejidos: 1) en el hígado, se requiere para el mantenimiento de la gluconeogénesis hepática normal (117), 2) mientras que en las células β pancreáticas regula la expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina, incluyendo la activación de la expresión del gen de la insulina (118). La expresión en las células β es impulsado principalmente por el promotor P2, mientras que las transcripciones conducidos a través de P1 son dominantes en el hígado (119).

HNF4α, se encuentra en una región del cromosoma 20 que ha sido asociada con la susceptibilidad al desarrollo de DT2 en varias poblaciones destacando los estudios realizados en: judíos Ashkenazi los polimorfismos (rs3818247 y rs1884614) (120), en población de origen Amish (Amish Family Diabetes Study) (121) se observó

asociación con el polimorfismo rs2425640, en población Danesa (122) se asoció con el polimorfismo rs1884614 que se localiza 4 Kb por arriba del promotor P2, en población Finlandesa se asoció el polimorfismo rs2144908 (123), y en población mestiza mexicana se asoció el rs1800961 con DT2 de inicio temprano (124).

I.7.3. *KCNJ11*

Las células β , son eléctricamente activas y pueden liberar insulina cuando se exponen a concentraciones séricas de glucosa > 100 mg/dL. El potencial de membrana en reposo de una célula β es determinado por los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y tienen un valor -70 mV.

Los canales K_{ATP} situados en la membrana de la célula beta pancreática, son complejos hetero-octameros (125) formados por cuatro subunidades Kir6.2 (codificadas por el gen rectificador interno, subfamilia J, miembro 11, del canal de potasio [*KCNJ11*, por sus siglas en inglés]), que forman el poro interno del canal, y cuatro subunidades SUR1 (codificadas por el gen *ABCC8*), que forma la parte externa del canal y actúa como regulador de éste (Figura 10) (126). El gen *KCNJ11* consta de un solo exón que codifica una proteína de 390 aa (127). Se encuentra a solo 4.5 Kb del gen *ABCC8* en el cromosoma 11p15.1.

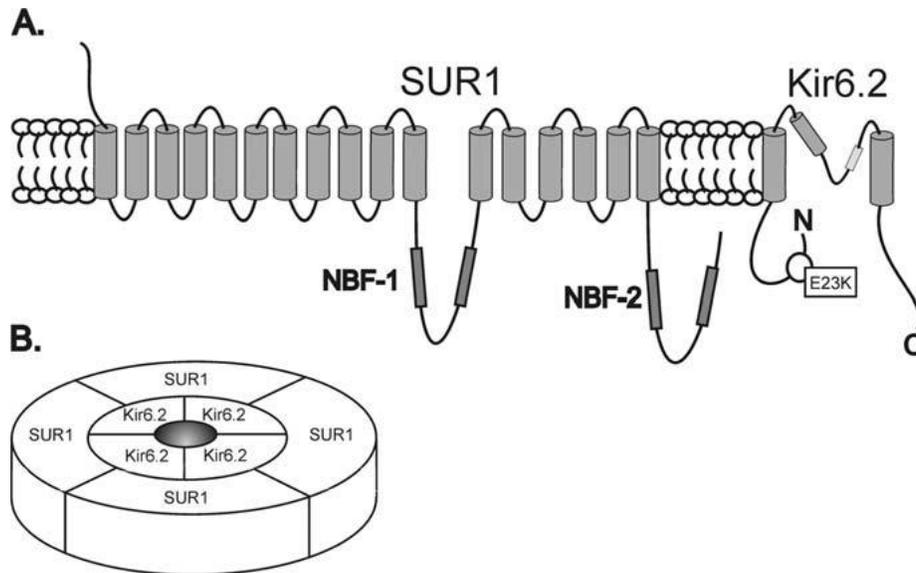


Figura 10. Representación esquemática de las subunidades de los canales KATP SUR1 y Kir6.2.

A) Se destaca la posición relativa del polimorfismo E23K de Kir6.2 en el extremo N-terminal proximal. B) El canal K_{ATP} es un complejo heterooctámero compuesto por cuatro subunidades Kir6.2 que juntos forman el poro específico de K⁺, rodeado por cuatro subunidades SUR1 (128).

Desde un punto de vista fisiológico, cuando la célula β se encuentra en reposo los canales de K_{ATP} están abiertos, permitiendo la salida de potasio. Con la entrada de glucosa en la célula y su posterior fosforilación para incorporarse al ciclo de Krebs, los niveles intracelulares de ATP se incrementan y cierran los canales de potasio. Este cierre conlleva la despolarización de la membrana y la consiguiente apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. La entrada de calcio al interior de la célula permite la exocitosis de la insulina (Figura 11).

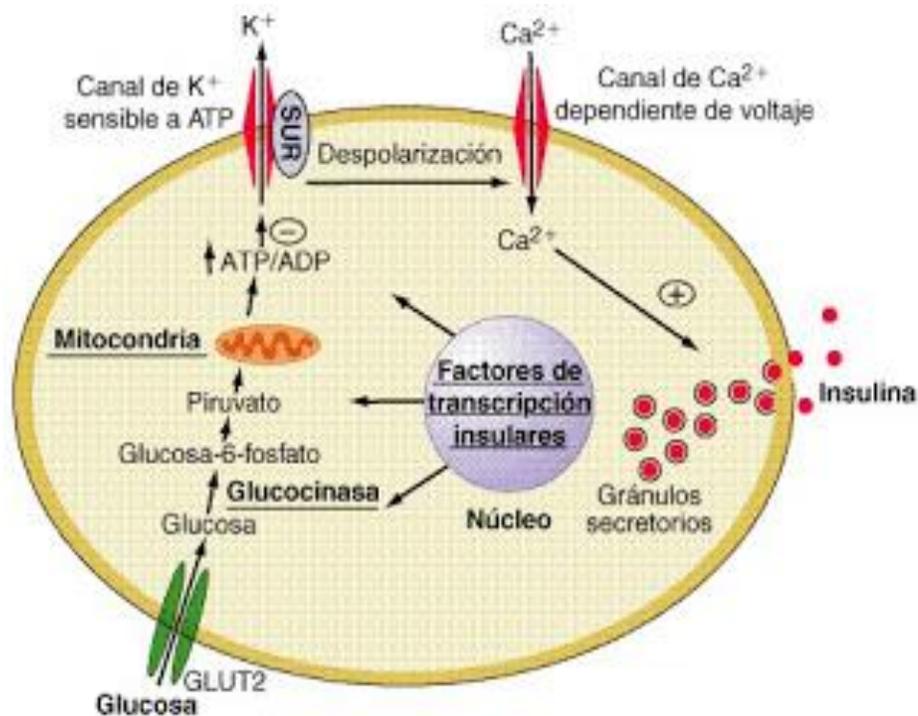


Figura 11. Mecanismo de secreción de insulina estimulada por glucosa.

La glucosa ingresa a la célula β a través del GLUT 2, posteriormente ingresa al ciclo de glucólisis (cadena respiratoria) produciéndose moléculas de ATP, los canales de K_{ATP} se cierran y se despolariza la membrana. Con la despolarización, los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje se abren. El Ca^{2+} permite la liberación de la insulina previamente sintetizada y almacenada en vesículas (129).

Dado el papel importante del canal de K_{ATP} en la homeostasis de la glucosa (130), no es extraño que mutaciones en los genes que codifican para las dos subunidades pueden dar como resultado tanto hipoglucemia e hiperglucemia, esto es a través de mutaciones con pérdida de función en *KCNJ11* y *ABCC8* que pueden causar hipersecreción de insulina y mutaciones en *KCNJ11* que resultan en el fenotipo opuesto, DT2, respectivamente (131).

Hasta el momento han sido pocas mutaciones reportadas en *KCNJ11*, estas principalmente causan hiperinsulinemia de la infancia ya sea reduciendo o

suprimiendo completamente la actividad del canal de K_{ATP} . Se ha demostrado que un polimorfismo común, E23K, predisponen a DT2 en el adulto (132-135). El tamaño del efecto de esta variante es pequeño (OR ~1.2), esto podría deberse a que ~ >50% de la población tiene al menos un alelo T de riesgo. Existe cierta controversia en la literatura sobre el mecanismo por el cual esta variante predispone a DT2 (136-138).

I.7.4. *PPAR γ*

El receptor activado por proliferador de peroxisomas *gamma* (*PPAR γ* , por sus siglas en inglés), también conocido como receptor nuclear subfamilia 1 grupo C miembro 3 (NR1C3, por sus siglas en inglés), es un miembro de la subfamilia de receptores nucleares *PPAR*. El gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25) (139) y contiene 9 exones, abarcando cerca de 100 kb, se expresa de manera importante en tejido adiposo, pero también en el intestino grueso y otros tejidos como el hígado, riñón, y en menor cantidad en intestino delgado y en muy pequeñas cantidades en músculo esquelético (140). Se clonó por primera vez por homología a *PPAR alpha* y posteriormente fue identificado como blanco de las tiazolidinedionas (TZD) (141). *PPAR γ* se presenta en dos isoformas, $\gamma 1$ y $\gamma 2$, que son generados por empalme alternativo. *PPAR $\gamma 2$* tiene 30 aa adicionales a *PPAR $\gamma 1$* en la región N-terminal en ratones (142) y 28 en humanos (143) (Figura 12). *PPAR γ* , se une como heterodímero con miembros de la familia de receptores X retinoicos (RXR, por sus siglas en inglés) a elementos de respuesta a *PPAR γ* (*PPERs*, por sus siglas en inglés). Los dominios de unión a ligando de *PPAR γ* reconoce varios ácidos grasos poliinsaturados, derivados de ácidos grasos, y ligandos sintéticos (144, 145),

promoviendo el reclutamiento de coreguladores transcripcionales que finalmente favorece el reclutamiento de la RNA polimerasa II a los promotores blanco (146).

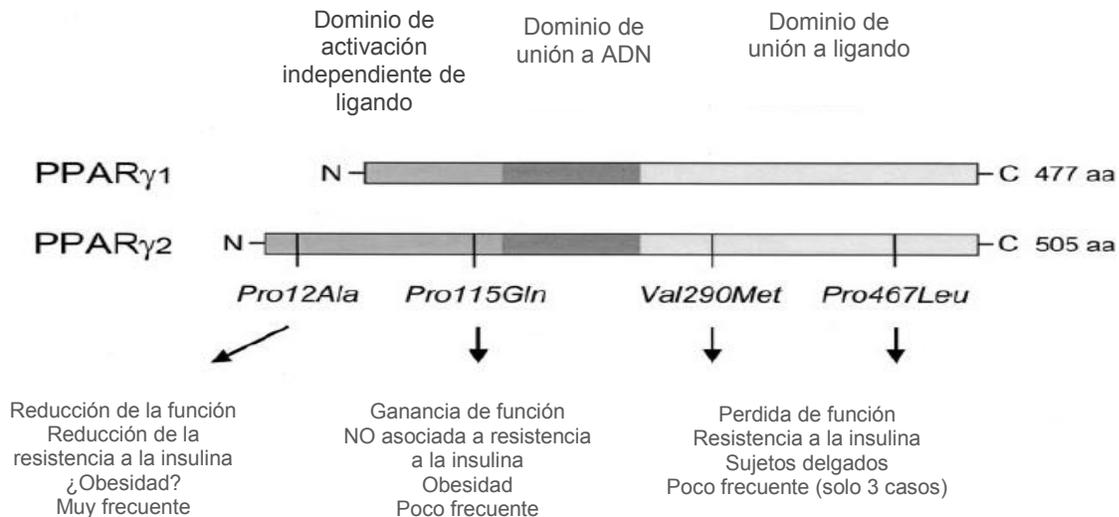


Figura 12. Organización del gen de PPAR γ .

PPAR γ existe en dos isoformas, γ 1 y γ 2. PPAR γ 2 tiene 30 aminoácidos adicionales en el extremo N-terminal con respecto a γ 1. Variantes identificadas en PPAR γ 2: Pro115Gln mutación muy rara con ganancia de función asociado con la obesidad, pero no resistencia a la insulina, dos mutaciones (Val290Met y Pro467Leu) con pérdida de función asociadas con resistencia a la insulina grave, pero con peso corporal normal, y el polimorfismo Pro12Ala altamente prevalente en PPAR γ 2 (147).

PPAR γ , está relacionado tanto *in vitro* como *in vivo* con la diferenciación de adipocitos (148), y en la supervivencia y funcionamiento del adipocito maduro (149). La expresión ectópica de PPAR γ lleva a la expresión de genes específicos del adipocito y a la acumulación de lípidos como los triglicéridos en numerosas células no adiposas (150, 151). Además de su papel en la diferenciación de los adipocitos, estudios genéticos en ratones han revelado un papel esencial de PPAR γ en varios tipos de células incluyendo macrófagos, epitelio vascular y células vasculares musculares lisas (152). Además, PPAR γ regula la diferenciación de epitelio intestinal y existe evidencia que demuestra que PPAR γ suprime la progresión del cáncer de

colon (153). De igual manera, la activación de *PPAR* γ reprime la respuesta inflamatoria en varios tipos de células al funcionar de manera antagónica a factores de transcripción proinflamatorios (154). Por lo que los agonistas de *PPAR* γ han demostrado ser fármacos prometedores para el tratamiento de enfermedades tales como resistencia a la insulina, aterosclerosis y ciertos tipos de cáncer (145).

PPAR γ , es blanco de una gama amplia de ligandos sintéticos que han demostrado ser importantes para inducir sensibilidad a la insulina. No obstante, ha sido difícil la identificación de ligandos endógenos. Numerosos estudios han caracterizado ácidos grasos oxidados y poliinsaturados como ligandos para *PPAR* γ (155) y se ha sugerido que los ligandos endógenos se producen durante la adipogénesis (156). *PPAR* γ ha demostrado ser el blanco principal de las TZD en tejido adiposo, más que en hígado y músculo esquelético en el tratamiento de DT2, lo que demuestra la importancia de *PPAR* γ y el tejido adiposo en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Las TZD inducen la aparición de pequeños adipocitos recién diferenciados y aumentan la masa de tejido adiposo blanco, lo que revierte la resistencia a la insulina en dos formas. En primer lugar el nivel de ácidos grasos libres circulantes se reduce debido al aumento de la expresión de genes implicados en la absorción de grasa y de almacenamiento. En segundo lugar, las TZD reprimen la secreción de TNF α e IL-6 específicamente en tejido adiposo e inducen la secreción de adiponectina, a través de un mecanismo que involucra a los macrófagos, lo que conduce a una mayor sensibilidad a la insulina en el hígado, el músculo y el páncreas (157).

Aproximadamente el 15% de todo el RNAm de *PPAR γ* es de tipo *PPAR γ 2* y está presente en el tejido adiposo y el hígado, mientras que en los tejidos restantes no se detectó RNAm.

Se han identificado un número de variantes genéticas en el gen de *PPAR γ* , estas incluyen una mutación muy rara con ganancia de función (Pro115Gln) asociado con obesidad, pero no con resistencia a la insulina (158), dos mutaciones (Val290Met y Pro467Leu) con pérdida de función se ha asociado con resistencia a la insulina grave, pero con peso normal (159), una mutación silenciosa CAC 478 CAT (160-162), y la variante Pro12Ala altamente prevalente (Figura 12). Esta última es el resultado de una mutación CCA-a-GCA con cambio de sentido en el codón 12 del exón B del gen *PPAR γ* . Este exón codifica el residuo NH₂-terminal que define la isoforma *PPAR γ 2* en tejido adiposo. El polimorfismo Pro12Ala se identificó por primera vez en 1997 (163).

La primera evidencia de asociación entre Pro12Ala y DT2 procede de un estudio en población de japoneses-americanos, en el que se observó una frecuencia del alelo menor (Ala) del 9.3% en sujetos con tolerancia normal a la glucosa en comparación con sólo el 2.2% en pacientes DT2 (161). Esta asociación del polimorfismo Pro12Ala con DT2 se repitió recientemente en dos grandes estudios basados en población Finlandesa y Japonesa, incluyendo más de 4.000 sujetos (164, 165).

PPAR γ es un regulador maestro de las relaciones entre los nutrientes, la susceptibilidad a obesidad, control de péptidos liberados por los adipocitos, y la sensibilidad a la insulina. Se requieren más estudios de probables interacciones con

moduladores independientes tales como la obesidad, la etnia, la proporción de ácidos grasos insaturados/saturados, y otros polimorfismos genéticos comunes. La comprensión de cómo la modulación específica de *PPAR* influye en el metabolismo en seres humanos puede acelerar el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos útiles para prevenir o tratar la DT2 y trastornos relacionados (147).

I.7.5. *CDKN2A/2B*

CDKN2A y CDKN2B se localizan en el cromosoma 9p21, codifican para dos proteínas: p16^{INK4a} y p15^{INK4b}, que actúan como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina 4 (CDK4) y ciclina 5 (CDK5), respectivamente. CDK4 y CDK5 se expresan en islotes pancreáticos y adipocitos y juegan un papel importante en la regeneración y función de las células β (166). En modelos murinos, se ha demostrado que el aumento de p15^{INK4b} se asocia con hipoplasia de los islotes pancreáticos y una alteración de la secreción de insulina inducida por glucosa (167). Por otra parte, ratones knock-out para CDK4 desarrollaron diabetes debido a una reducción en las células β pancreáticas, y ratones que expresaban una CDK4 mutante, presentaron alteraciones en la unión al inhibidor, p16^{INK4a}, produciendo hiperplasia pancreática debido a una mayor proliferación de las células β (168, 169). Estos datos sugieren que polimorfismos situados en las cercanías de CDKN2B y CDKN2A (hasta 125 Kpb, río abajo) como el rs10811661 puede conferir un mayor riesgo de DT2 al afectar la función de las células β (Figura 13). Sin embargo, estudios dirigidos a evaluar el posible papel del polimorfismo rs10811661 que afecten a rasgos cuantitativos metabólicos asociados con el riesgo de la diabetes, tales como medidas de la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina, han dado resultados discordantes.

La asociación con DT2, se repitió en varias poblaciones incluyendo las de origen danés, noruego, francés, coreano, indú, japonés, chino y mestiza mexicana (170-176), pero no confirmado en los afroamericanos y los indios Pima (177, 178). Por otra parte, el polimorfismo rs10811661 no se asoció con la incidencia de diabetes en el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) (179).

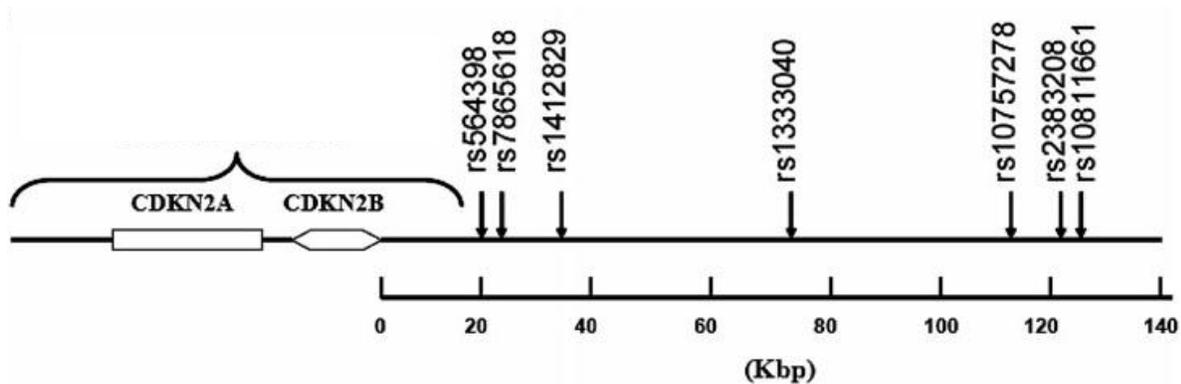


Figura 13. SNPs asociados con DT2 cerca del gen *CDKN2A/2B* (180).

I.7.6. *SLC30A8*

El transportador de solutos integrante de la familia 30 miembro 8 (*SLC30A8*, por sus siglas en inglés) está localizado en el cromosoma 8q24.11, (Figura 14) codifica al transportador de zinc-8 (ZnT8) que se expresa predominantemente en células β del páncreas endócrino y transporta zinc desde el citoplasma a las vesículas secretorias de insulina que puede contener hasta el 70% del contenido total y una concentración de 10-20 nM (181). El ligando intragranular para el Zinc es la insulina, que se almacena en una red cristalina de hexámeros insolubles donde seis moléculas de insulina forman un complejo con dos iones Zn^{2+} y un ión Ca^{2+} (182). El zinc juega un papel importante en la síntesis, almacenamiento y la secreción de insulina. *SLC30A8*

aunque se expresa en mayor proporción en páncreas, se ha demostrado la presencia de ARNm en adipocitos humanos; se ha visto que los iones de Zinc²⁺ influyen en el metabolismo del tejido adiposo mediante la regulación de la secreción de leptina, promoviendo también la liberación de ácidos grasos libres y la captación de glucosa, esto sugiere que el metabolismo del Zn²⁺ en los adipocitos es controlado activamente por transportadores. Se ha documentado que los niveles de expresión de las proteínas transportadoras son diferentes en sujetos delgados y obesos sugiriendo un papel importante en la obesidad. También se han observado niveles diferenciales de expresión de los transportadores entre grasa subcutánea y grasa intra-abdominal sugiriendo de esta manera, que la actividad metabólica en los adipocitos es hasta cierto punto dependiente de Zn²⁺ y de los transportadores o viceversa (183).

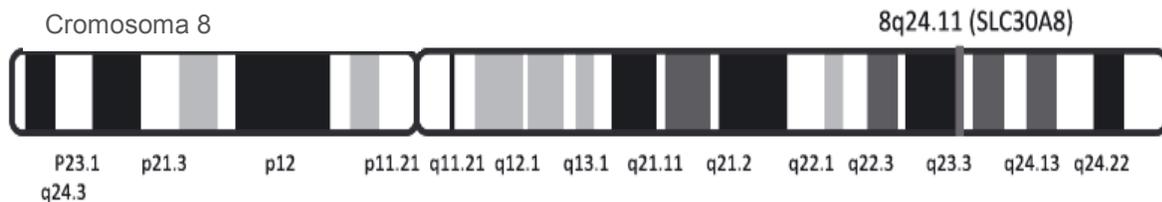


Figura 14. Representación esquemática del locus de *SLC30A8* en el cromosoma 8 (184).

SLC30A8 comprende 13 exones, que codifican 52 aa. Existen dos isoformas principalmente localizadas en el páncreas que contienen 6 SNPs cada una de ellas, dos de las cuales causan cambios en los aa en la posición 325 de una Arg a una Trp (rs13266634) y a Gln (rs16889462), respectivamente. Resultados de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han demostrado que el alelo C

(rs13266634) (Figura 15), de mayor frecuencia, se asocia con un aumento modesto en la susceptibilidad de DT2 en población finlandesa, sueca, árabe de Túnez y mestiza mexicana (170, 185, 186), pero no en población libanesa y en un meta-análisis realizado en el año 2011 (186, 187).

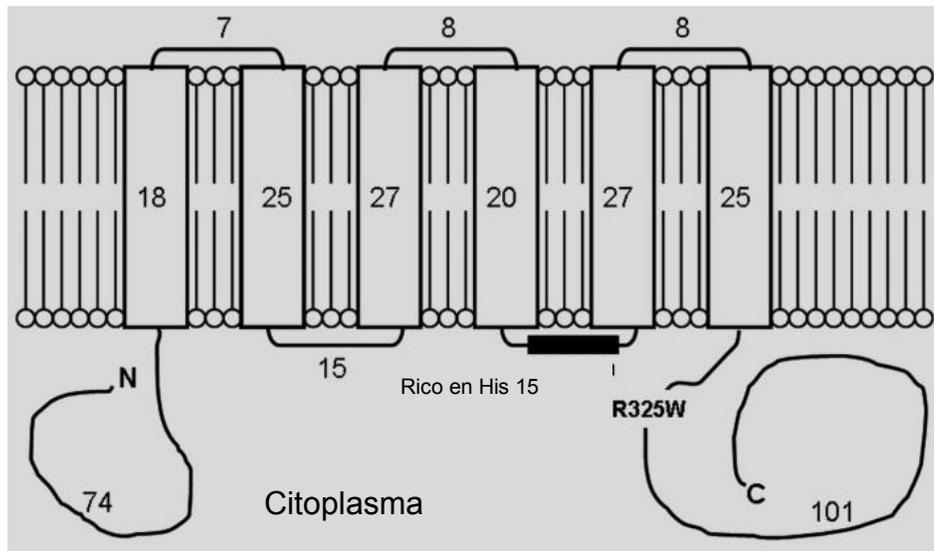


Figura 15. Estructura del transportador de zinc 8(ZnT-8).

La molécula reside en la membrana que rodea el gránulo de insulina e incluye seis dominios transmembrana y las dos colas citosólicas (C-terminal y N-terminal). El cuarto y quinto dominio transmembrana se unen con un bucle rico en histidina. La variante R235W se encuentra en la cola citoplásmica C-terminal de ZnT-8. Los números indican los residuos de aminoácidos en cada porción estructural de la molécula (188).

A pesar de que la variante de riesgo Arg325 (rs13266634) se asocia no sólo con la susceptibilidad a DT2 sino también con las concentraciones mayores de proinsulina y menor índice insulinogénico y HOMA- β , esto sugiere que existe un defecto en el procesamiento de la insulina de células β y secreción. Sin embargo, estas asociaciones pueden reflejar diferencias en el aclaramiento de la insulina en vez de la secreción (189). Recientemente, Flannick y colegas describieron 12 mutaciones raras con pérdida de función de ZnT8 que colectivamente están asociados con una

disminución del 65% en el riesgo de DT2 (190). Esto sugiere que los resultados provenientes de GWAS deben ser adecuadamente interpretados en términos del alelo menor ya que el rs13266634 está asociado con la protección modesta a DT2.

I.7.7. *CDC123/CAMK1D*

La proteína de división del ciclo celular 123 y la proteína cinasa 1D dependiente de calcio/calmodulina (*CDC123/CAMK1D*, por sus siglas en inglés) se localiza en el cromosoma 10, en este sitio se localizan variantes comunes (frecuencia del alelo menor [MAF] > 0.05) fuertemente asociadas con DT2 (Figura 16). En población Europea se asoció el rs12779790 ($p = 1.2 \times 10^{-10}$) (191), en población del este de Asia fue el rs10906115 ($p = 1.5 \times 10^{-8}$) (192), en el sur de Asia el rs11257622 ($p = 5.8 \times 10^{-6}$) (193) y en población mestiza mexicana el rs12779790 ($p = 0.036$) (170). Ninguna de las variantes asociadas con DT2 en este locus se localiza en regiones exónicas. Al realizar análisis de la función de las células beta (HOMA-B) y el índice insulínogénico, ambos derivados de las medidas de glucosa e insulina en ayunas ó 30 minutos después de una carga de glucosa, demostraron asociación del alelo de riesgo en el locus de *CDC123/CAMK1D* con una reducida función de las células β (194, 195).

CDC123 está regulado por la disponibilidad de nutrientes en levaduras y es esencial para el inicio de la traducción del ARNm y la síntesis de proteínas a través del ensamblaje del complejo factor de iniciación eucariótico 2 (196, 197).

Evidencia con base en previos estudios de GWAS sugiere que una desregulación del ciclo celular son un mecanismo común en la DT2; por ejemplo, señales de asociación

a DT2 se encuentran cerca de los genes reguladores del ciclo celular, *CDKN2A/2B* y *CDKAL1* (198). *CAMK1D* es un miembro de la familia de proteínas cinasas dependientes de Ca^{2+} /calmodulina que transduce señales intracelulares de calcio para regular diversos procesos celulares. Tras la entrada de calcio en las células de granulocitos y neuronas del hipocampo, *CAMK1D* activa la transcripción de genes dependientes de proteínas de unión a elementos de respuesta de AMPc (CREB) (199, 200). Dadas las funciones del calcio citosólico en la regulación de la maquinaria excitotónica de las células β y de CREB en la supervivencia de las células β , *CAMK1D* puede tener un papel en la secreción de insulina (201).

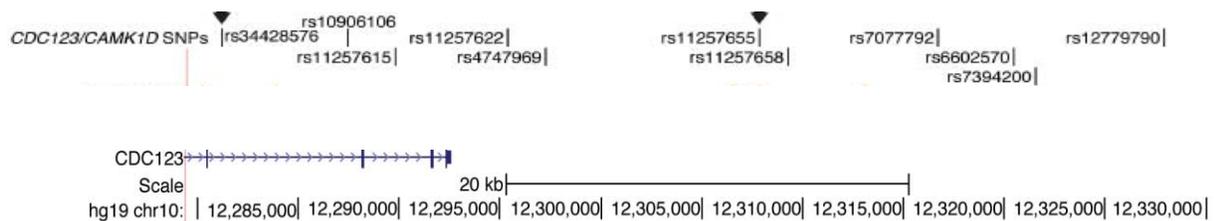


Figura 16. SNPs potencialmente asociados a DT2 en el locus *CDC123/CAMK1D*.

Muchos de los loci identificados mediante estudios de asociación de genoma completo se localizan en regiones intrónicas e intergénicas no codificantes de proteínas y es probable que contengan variantes que regulen la transcripción de genes. Se muestran 11 SNPs en alto desequilibrio de ligamiento con rs12779790 ($LD r^2 \geq 0.7$, en europeos), que se extienden por una región intergénica entre *CDC123* y *CAMK1D* y también se solapan con la región 3' no traducida. (201).

I.7.8. *TCF7L2*

El gen del factor 2 similar al 7 de células T (*TCF7L2*, por sus siglas en inglés) se ha localizado en el cromosoma 10q25.3, consta de 17 exones de los cuales al menos cinco son empalmados alternativamente (Figura 17).

TCF7L2 es un factor de transcripción en la vía de señalización Wnt y expresado en muchos tejidos incluyendo tejido adiposo, hígado e islotes pancreáticos de Langerhans (202). *TCF7L2* es indiscutiblemente hasta el momento el gen más importante asociado a DT2 en diversas poblaciones, fue identificado por Decode Genetics a principios de 2006, en una población islandesa, y replicado en una población de ascendencia Europea de los E.U y otra Danesa (203), posteriormente fue confirmada su asociación con DT2 por medio de GWAS (204) y finalmente en un meta-análisis realizado a principios de 2007 lo reafirmó como uno de los hallazgos genéticos más destacados relacionados con la susceptibilidad a DT2 al observar la mayor fuerza estadística de asociación hasta el momento (OR 1.46 [1.42–1.51] y $p = 5.4 \times 10^{-140}$) (205).

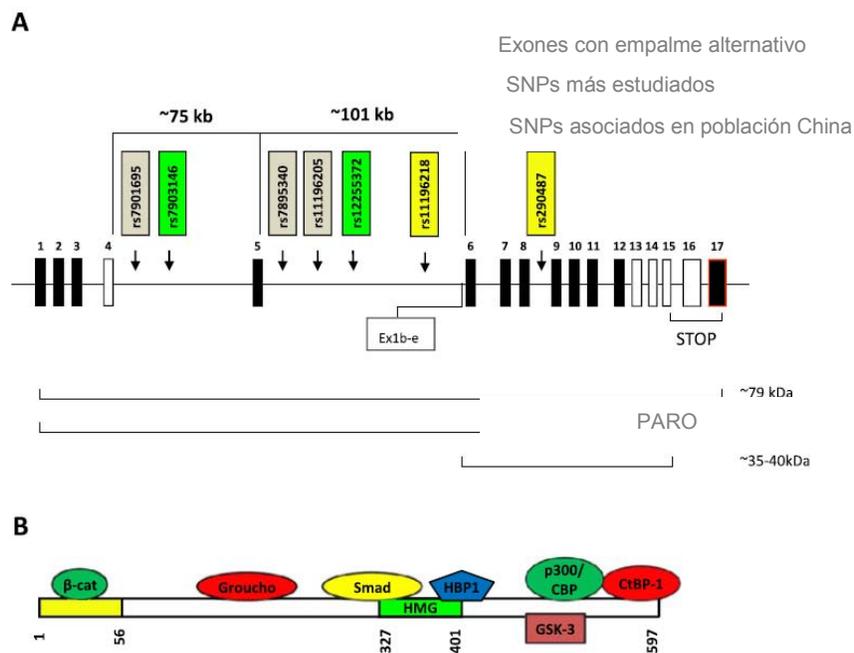


Figura 17. Estructura genética, proteica y polimorfismos asociados a DT2 en *TCF7L2*.

A) El gen *TCF7L2* se encuentra en el cromosoma 10, consta de 17 exones y cinco exones con empalme alternativo. B) La proteína se compone de dos dominios principales, uno es el dominio de unión β -cat en el extremo N-terminal, y la caja HMG de unión a ADN. *TCF7L2* se une a un número de otros factores (Groucho, Smad, HBP1, p300/CBP y CtBP-1) (206).

Tras el descubrimiento de esta asociación genética, en un principio se especuló que *TCF7L2* operaba en conjunto con la insulina para influir en la homeostasis de la glucosa en la sangre a través de la modificación de los niveles del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés), en el intestino (203). Sin embargo, otros estudios han demostrado que la variación genética en *TCF7L2* se asocia con aumento de la expresión y una disminución de la secreción de insulina, posiblemente implicando a la célula β pancreática (207, 208). Saxena *et al.* (209) informó que en individuos no diabéticos los genotipos de riesgo se asociaban con la reducción sustancial en el índice insulinogénico derivado de una prueba de tolerancia oral a la glucosa; los portadores homocigotos al alelo de riesgo tuvieron una disminución de casi la mitad de la respuesta de insulina a la glucosa que los no portadores, $p < 0.003$), pero sin aumento de resistencia a la insulina. Estos resultados sugieren que la variante puede actuar a través de la disminución de la secreción de insulina aumentando la susceptibilidad al desarrollo de DT2.

Pocos estudios han investigado el papel de *TCF7L2* sobre la secreción de insulina en islotes aislados. Recientemente, Shu *et al.* (210) informó que el silenciamiento de *TCF7L2* por RNAs pequeños de interferencia (siRNA, por sus siglas en inglés) resultó en una fuerte supresión de la secreción de insulina en los islotes humanos y de ratón. Por el contrario, la sobreexpresión de *TCF7L2* estimuló la secreción de insulina.

No obstante, da Silva Xavier *et al.* (211) estudiaron el efecto del silenciamiento y sobreexpresión de *TCF7L2* en células β ; a través, de una gran batería de técnicas de fisiología celular y confirmaron que el silenciamiento ejerce un fuerte efecto inhibitorio de la secreción de insulina estimulada por la glucosa, en contraste la secreción de insulina no fue afectada en uno de los experimentos cuando se estimuló con altas concentraciones de K^+ , la disminución de la secreción de insulina por silenciamiento de *TCF7L2* no fue asociado con alguna disminución de las concentraciones de $[Ca^{2+}]$, esto sugirió que la detección de la glucosa (sensing) no fue afectada. Tomando en cuenta estos datos funcionales, parece paradójico que la disminución de la secreción de insulina inducida por glucosa sea debida a la acción inhibitoria del silenciamiento de *TCF7L2* ya que ninguna parte del acoplamiento estímulo-secreción de las células β fue alterado. Al respecto, cuando las células β se despolarizan 2.5 seg, el efecto inhibitor se limitó a un 40%. Sin embargo, las respuestas a las despolarizaciones cortos de 0.2 seg se redujeron en un 80%. Esto es significativo debido a que el potencial de acción de las células β es de 100 msec (212). La observación de que el efecto inhibitor del silenciamiento de *TCF7L2* fue particularmente fuerte para las despolarizaciones breves, sugiere que *TCF7L2* afecta de alguna manera la distribución de los canales de voltaje de $[Ca^{2+}]$. Existe evidencia de que la interferencia de la asociación de los canales de $[Ca^{2+}]$ y gránulos secretores afecta principalmente la exocitosis desencadenada por estímulos breves de las células β (213). Esto estaría de acuerdo con las observaciones de que altas concentraciones de K^+ extracelular pueden recobrar la secreción de insulina en las células β pancreáticas (214).

A pesar de los esfuerzos de genotipado a través de la región 10q25.3, situado dentro de un bloque de 64 kb en fuerte desequilibrio de ligamiento (LD, por sus siglas en inglés) que contiene el exón 4 y flanqueados por dos grandes partes de intrones de 217 kb) (203, 209, 215, 216), el alelo T (rs7903146) ha sido consistentemente asociado con DT2 en varias poblaciones incluyendo a individuos de ascendencia Europea (203, 207, 209, 215, 217-226), Asiática (220, 227-229), Africana (216, 220) y en población mestiza mexicana (170, 230) .

I.7.9. ABCA1

Los casetes de unión a ATP (ABC, por sus siglas en inglés) son la más grande familia de transportadores de membrana, están agrupados en 7 subclases (*ABCA-ABCG*). De los 48 ABCs en humanos, 13 están en la subclase *ABCA*.

Mutaciones en genes ABC causan una variedad de enfermedades, incluyendo: fibrosis quística, degeneración macular de Startgardt, y alteraciones en los lípidos y metabolismo de las lipoproteínas. Todos los transportadores ABC utilizan ATP para generar la energía necesaria para el transporte de metabolitos a través de membranas (231).

Uno de los principales metabolitos transportados por esta familia es el colesterol. Aunque el colesterol ha sido implicado como un sustrato directo o indirecto para al menos 7 transportadores ABC, 4 miembros de esta familia han demostrado tener un gran impacto en metabolismo de las lipoproteínas y la biología celular del colesterol: *ABCA1*, que media la exportación de colesterol celular, fosfolípidos y otros metabolitos a las HDL nascentes; *ABCG1*, un transportador homodimérico que

media la exportación de colesterol celular a lipoproteínas; y *ABCG5* y *ABCG8*, que forman heterodímeros que restringen la absorción intestinal y promueven la excreción biliar de esteroides. Estos 4 transportadores tienen modos comunes de regulación y actúan de manera coordinada para disminuir el exceso de colesterol del plasma y tejidos.

El gen de *ABCA1* contiene 147,153 pb y 50 exones; la proteína posee 2261 aa y comprende dos mitades con similar estructura (232). Cada mitad tiene un dominio transmembrana que contiene seis hélices y un dominio de unión a nucleótidos (NBD, por sus siglas en inglés) que contiene dos regiones peptídicas conservadas conocidos como Walker A y Walker B, que están presentes en muchas proteínas que utilizan ATP y una región Walker C única para transportadores ABC, se predice que el extremo amino terminal de la proteína *ABCA1* está orientado hacia el citosol y dos grandes asas extracelulares que son altamente glucosiladas y unidas por uno o más enlaces de cisteína (Figura 18) (233, 234).

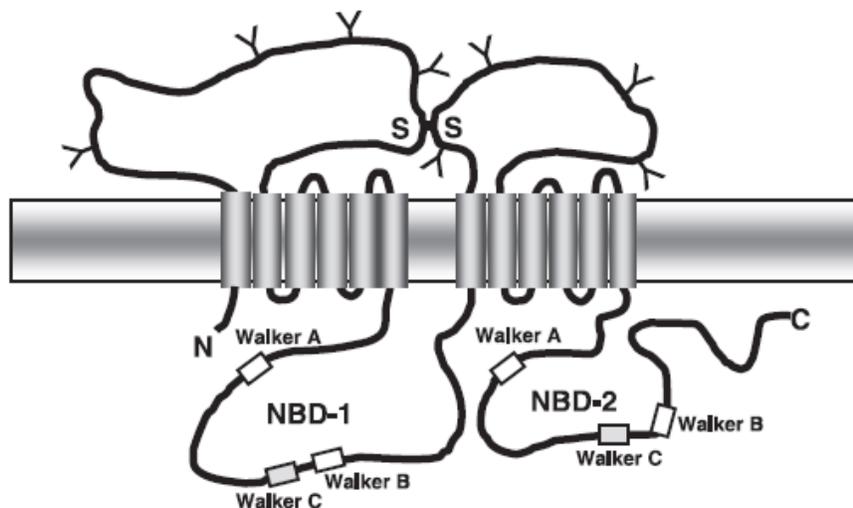


Figura 18. Modelo topológico de la proteína de *ABCA1*.

Este modelo se basa en los estudios de dominio de *ABCA1* y su homólogo estrechamente relacionado ABCR. Se indican los sitios aproximados de glucosilación y SS indica una unión disulfuro. NBD-1 y NBD-2 son los dominios de unión de nucleótidos que contienen las regiones altamente conservadas Walker A, Walker B y Walker C (232, 233).

Más de 70 mutaciones han sido identificadas en casi un tercio de las cuales son mutaciones con cambio de sentido, la mayoría de estas mutaciones están presentes en sujetos con concentraciones bajas de HDL en plasma, lo que implica que juegan un papel causal y por lo tanto en el transporte reverso del colesterol.

ABCA1, se expresa ampliamente en muchos tejidos animales, en los que pueda tener múltiples y diversas funciones (234). En este sentido, *ABCA1* se ha implicado en fenotipos tales como la enfermedad de Alzheimer (235), y el síndrome de Scott (236). Recientemente, se encontró un cambio no sinónimo de secuencia (R230C) previamente reportado como una variante rara o mutación que causa hipoalfalipoproteinemia familiar en un individuo Oji-Cree (22) y resultó ser una variante común en individuos mexicanos con concentraciones bajas de HDL-C. La presencia de R230C tiene efectos sobre las concentraciones bajas de HDL-C y varios otros rasgos clínicos como, síndrome metabólico (237), obesidad (237), y DT2 (238). Bajo esta premisa, *ABCA1* podría desempeñar un papel en rasgos distintos a las concentraciones de HDL-C.

I.7.10. *SLC16A11*

El transportador de solutos familia 16 miembro 11 (*SLC16A11*, por sus siglas en inglés) es parte de una familia de proteínas transportadoras, conocido también como transportadores de monocarboxilato (MCT, por sus siglas en inglés) o *SLC16*, y

contiene 14 miembros de los cuales solo 6 han sido bien caracterizados (MCT1 [SLC16A1], MCT2 [SLC16A7], MCT3 [SLC16A8], MCT4 [SLC16A3], MCT8 [SLC16A2], y MCT10 [SLC16A10]) y 4 (MCT 1-4) realizan el transporte acoplados a protones. Se cree que todos los miembros de esta familia tienen 12 hélices transmembrana (TMS) con dominios C terminal, N terminal en el interior de la membrana y un gran lazo citosólico entre TM 6 y 7 (239) (Figura 19).

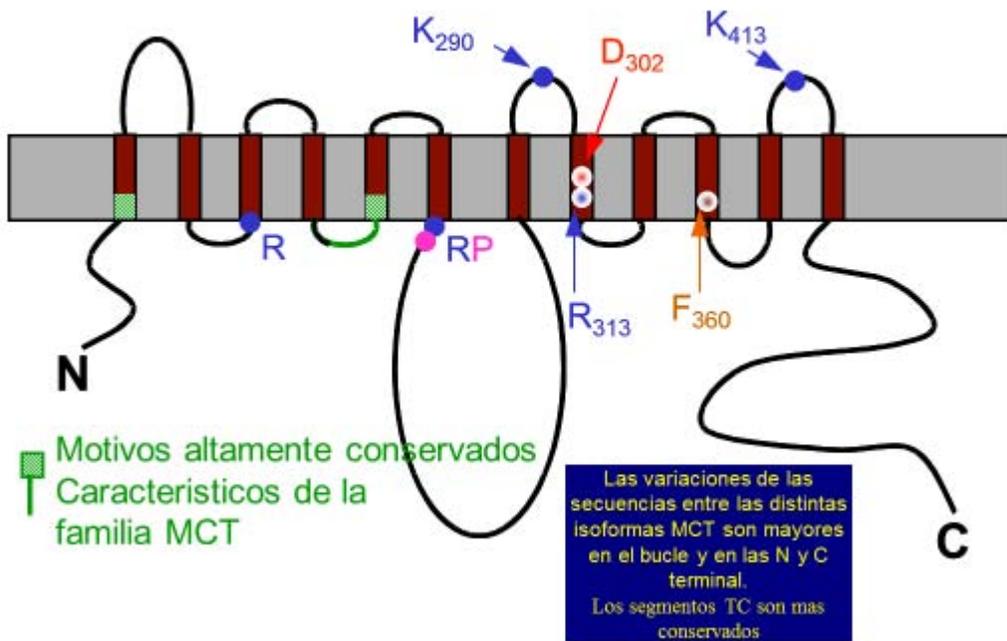


Figura 19. Topología propuesta de los transportadores de monocarboxilato.

Presentan 12 hélices transmembrana (TMS) con dominios C terminal, N terminal en el interior de la membrana y un gran lazo citosólico entre TM 6 y 7 (240)

Los MCT facilitan el transporte rápido de monocarboxilatos (piruvato, lactato, y cuerpos cetónicos [acetoacetato y β -hidroxibutirato]) a través de la membrana

plasmática de las células siendo esencial para el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos.

Se ha descrito una patología relacionada a alteraciones en los MTCs, conocida como hiperinsulinemia inducida por ejercicio (EIH, por sus siglas en inglés) con hipoglucemia, por ejemplo se han identificado mutaciones en el promotor de MCT1 que incrementan su actividad (241), esto conduce a la expresión inapropiada de MCT1 en células β de los islotes de Langerhans secretoras de insulina que son normalmente desprovista de MCT1 (242). La presencia de MCT1 en las células β permite la oxidación de lactato durante el ejercicio proporcionando mayores niveles de ATP y por lo tanto mayor secreción de insulina conduciendo a la hipoglucemia observada (243).

Recientemente, en un estudio de asociación con DT2 (244) realizado a gran escala tanto por la densidad de SNPs (9.2 millones) como individuos analizados, en población de ascendencia mexicana (8,214 [3,848 casos y 4,366 controles]); se identificaron 5 variantes (1 silente y 4 con cambio de sentido) (Figura 20) en la posición 17p13.1 localizadas en el gen *SLC16A11*, que ha sido poco caracterizado hasta el momento. Estas cinco variantes están en fuerte desequilibrio de ligamiento ($r^2 \geq 0.85$) y cosegregan en un solo haplotipo común en muestras de individuos de ascendencia Latinoamericana. En este estudio, a través de una predicción computacional considerando cada variante como un sitio independiente se asume como “perjudicial” a la variante con cambio de sentido D127G (rs13342692). Se ha identificado que la expresión de *SLC16A11* se observa principalmente en hígado con concentraciones incrementadas de triglicéridos intracelulares y disminuciones de,

ésteres de colesterol y esfingomiélin y aumento de lisofosfatidilcolina. Debido a que la síntesis de triglicéridos se lleva a cabo en el retículo endoplásmico del hígado, se presume que SLC16A11 quizá tenga un papel en el metabolismo hepático de lípidos y que concentraciones aumentadas de triglicéridos estarían asociadas con el riesgo de DT2 (245, 246).

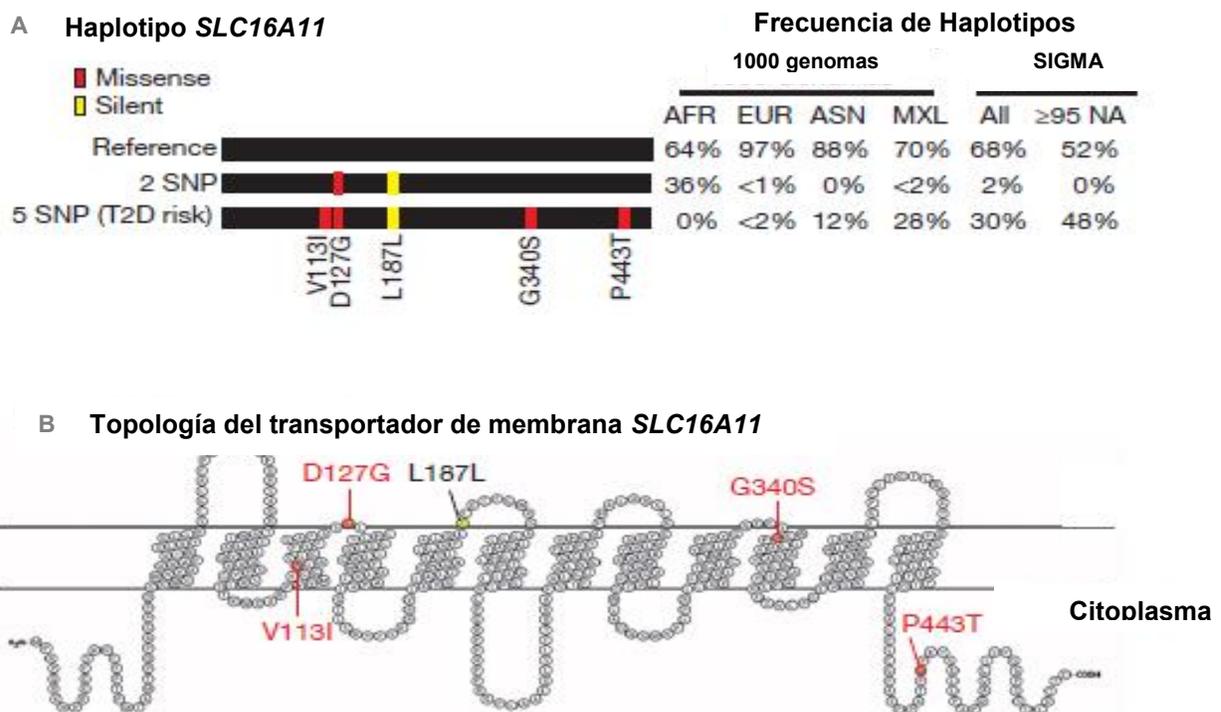


Figura 20. Haplotipo en SLC16A11 asociado con DT2.

A) 5 variantes (4 no sinónimas y 1 sinónima) formando un haplotipo en SLC16A11 asociadas a DT2 y comparación con frecuencias del proyecto 1000 genomas. B) predicción de la topología del transportador SLC16A11 y la posición de las 5 variantes predichas (en rojo las no sinónimas y en negro la sinónima) (244).

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la participación de los SNPs (rs1111875) *HHEX*, (T130I) *HNF4 α* (E23K) *KCNJ11*, (P12A) *PPAR γ* , (rs10811661) *CDKN2A/2B*, (rs13266634) *SLC30A8*, (rs12779790) *CDC123/CAM1K*, (rs7903146) *TCF7L2*, (R230C) *ABCA1* y (rs13342692) *SLC16A11* en las alteraciones metabólicas y susceptibilidad a DT2 en individuos indígenas Mayas de la Península de Yucatán?

III. JUSTIFICACIÓN

La diabetes es un problema mundial de salud y México no es la excepción ya que el número de individuos con esta patología se ha incrementado en las últimas décadas representando una substancial causa de discapacidad y muerte prematura. La prevalencia de la diabetes en México varía a través del país observándose un incremento en la región sureste donde se localiza principalmente la población indígena maya, cuya estructura génica homogénea, representando una ventaja para evaluar el impacto de variantes asociadas a la susceptibilidad a DT2 en el sureste del país ya que los patrones de la subestructura de los grupos indígenas resume la genética de la población mestiza mexicana.

IV. HIPÓTESIS

Los polimorfismos en los genes *HHEX* (rs1111875), *HNF4 α* (rs1800961), *KCNJ11* (rs5219), *PPAR γ* (rs1801282), *CDKN2A/2B* (rs10811661), *SLC30A8* (rs13266634), *CDC123/CAMK1D* (rs12779790), *TCF7L2* (rs7903146), *ABCA1* (9282541) y *SLC16A1* (rs13342692), participan en la susceptibilidad al desarrollo de DT2 en población Indígena maya.

V. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la participación de los polimorfismos rs1111875, rs1800961, rs5219, rs1801282, rs10811661, rs13266634, rs12779790, rs7903146, rs9282541 y rs13342692 de los genes *HHEX*, *HNF4 α* , *KCNJ11*, *PPAR γ* , *CDKN2A/2B*, *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D*, *TCF7L2*, *ABCA1* y *SLC16A11* en las alteraciones del metabolismo y su contribución a la susceptibilidad del desarrollo de DT2 en población adulta indígena maya de la península de Yucatán.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1 Tipo de estudio.

Estudio poblacional, transversal, de caso-control.

VI.2 Diseño de estudio. Se realizó en 2 etapas.

PRIMERA ETAPA. Etapa de descubrimiento. Previa autorización y colaboración de las secretarías de salud de los estados de Yucatán, Campeche y Quintana-Roo. Se estudió una muestra de 575 individuos de acuerdo al cálculo por la fórmula para una población finita con 95 % de confianza y una precisión del 4 %, ver ANEXO 1.

SEGUNDA ETAPA. Estudio caso-control. Se seleccionaron individuos con diagnóstico previo de diabetes (frecuencia del 20%) en la primera etapa del estudio y se regresó a las comunidades para seleccionar individuos que cumplieran los criterios de inclusión sin diabetes emparejándolos de acuerdo a edad, género y municipio.

VI.3 Criterios de inclusión

PRIMERA ETAPA

Individuos mayores de 18 años de ambos géneros.

Individuos pertenecientes a una población indígena Maya según la Comisión Nacional Para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas de México (CDI) que hayan

nacido dentro de la comunidad en 3 generaciones sin cambios de residencia de los estados de Yucatán, Campeche y Quintana Roo

Individuos que hablen la lengua nativa.

Que acepten voluntariamente participar en el estudio con firma o huella en la carta de consentimiento informado.

Tener ayuno de 10 a 12 horas.

SEGUNDA ETAPA

CASOS: Se seleccionaron de acuerdo al criterio de la ADA (glucosa \geq 126 mg/dL) o con tratamiento con hipoglucemiantes orales y antecedente de DT2.

Controles: Sujetos con glucosa $<$ 100 mg/dL y sin antecedentes de DT2.

VI.4 Criterio de exclusión

Individuos que no pertenezcan a una población indígena Maya.

VI.5 Población de estudio.

VI.5.1 Etnia maya de la península de Yucatán

La península de Yucatán está conformada por 3 estados, Yucatán que está conformado por 106 municipios, Campeche por 11 y Quintana Roo por 10. Habitan 1,571,646 personas identificadas como indígenas en la península que corresponde al 14.1 % del total de población indígena del país (Figura 21). El criterio de uso de la lengua maya, como el indicador principal para la identificación de población indígena conduce a datos suficientes para establecer la fuerte permanencia numérica del pueblo maya. Más información sobre la etnia maya ver el ANEXO 2.

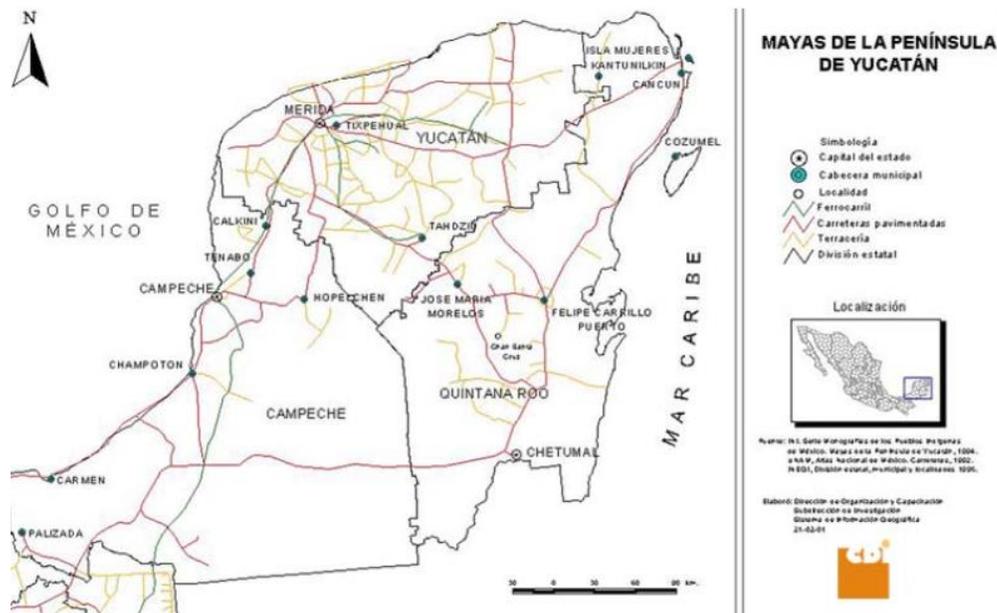


Figura 21. Zona geográfica ocupada por población indígena maya.

VI.6 Medidas antropométricas y toma de muestras sanguíneas.

Todos los participantes del estudio accedieron previo consentimiento informado mediante firma o huella digital, y sus datos generales fueron recopilados mediante la aplicación de un cuestionario y con apoyo de un intérprete cuando fue necesario. Ver ANEXO 3.

A cada participante se le midió la cintura, cadera y se registró el peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) de acuerdo a las normas antropométricas internacionales (247). Se midió la presión arterial con manómetros automáticos (OMROM) previo reposo de al menos 15 minutos y por duplicado, en ayuno y sin haber fumado ni ingerido café 8 horas antes de la medición. Se utilizó un monitor automático de muñeca en los casos donde no fue posible hacer la lectura en el brazo.

Para la extracción de sangre se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones: posición sentada del paciente y ayuno de 10 a 12 horas. Se tomaron 7 mL para el análisis del perfil bioquímico (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, sdLDL-C, AST, ALT, insulina) y 2 tubos con EDTA de 4 mL para el análisis genético. Las muestras fueron etiquetadas, centrifugadas, se separó el suero y se mantuvo en refrigeración durante el transporte de las comunidades al laboratorio de apoyo en los estados, donde se congelaron hasta su fecha de proceso. Para ver más detalles de la preparación de reactivos, extracción, determinación de integridad y concentración de ADN, fundamento de las sondas TaqMan®, amplificación de las secuencias blanco por PCR en tiempo real, y los protocolos de PCR utilizados ver ANEXO 4.

VI.7 Determinaciones bioquímicas

La toma de muestras sanguíneas se realizó previo consentimiento informado. Se marcó la hoja de petición con el número y nombre del paciente. Se tomaron 7 mL para el análisis del perfil bioquímico. Los métodos empleados en las determinaciones bioquímicas se describen en el ANEXO 5.

VI.8 Selección de los polimorfismos de estudio

Con el objetivo de estudiar SNPs informativos en genes candidato asociados a DT2, se seleccionaron bajo los siguientes criterios:

1. Mayor número de réplicas de asociación con DT2 en diferentes poblaciones.
2. Frecuencia superior al 5% (proyecto 1000 genomas) en población México-Americana.
3. Asociados a DT2 en población mestiza-mexicana.

4. Algunos que confieran cambios de aminoácidos.

VI.9 Sondas utilizadas para la genotipificación

Para la genotipificación de cada uno de los SNPs en estudio (Tabla 6), se utilizó un ensayo TaqMan que consiste en: dos iniciadores que delimitan el SNP y dos sondas TaqMan, la primera sonda reconoce el polimorfismo del Alelo 1 (fluoróforo VIC) mientras que la segunda sonda se une al polimorfismo del Alelo 2 (fluoróforo FAM).

Tabla 6. Sondas utilizadas en el estudio.

Gen	Polimorfismo	Número de Catálogo (Applied Biosystems)
<i>HHEX</i>	rs1111875	C_11214581_10
<i>HNF4α</i>	rs1800961	C_7591528_10
<i>KCNJ11</i>	rs5219	C_11654065_10
<i>PPARγ</i>	rs1801282	C_1129864_10
<i>CDKN2A/2B</i>	rs10811661	C_31288917_10
<i>SLC30A8</i>	rs13266634	C_357888_10
<i>CDC123/CAMK1D</i>	rs12779790	C_26360618_10
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	C_29347861_10
<i>ABCA1</i>	rs9282541	C_11720861_10
<i>SLC16A11</i>	rs13342692	C_26360618_10

VI.10 Marcadores de ancestría

Para confirmar el componente indígena, un grupo de diez marcadores informativos de ancestría (AIMs, por sus siglas en inglés) (rs4884, rs2695, rs17203, rs2862, rs3340 rs722098, rs203096, rs223830, rs1800498 y rs281478) que principalmente

distinguen entre ascendencia Amerindia y Europea, se realizó en 108 individuos (248). La tasa de llamadas de genotipificación de cada AIMs superó el 95%, y no se observaron genotipos discordantes en 12 muestras por duplicado.

VI.11 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico para ciencias sociales versión 18 (SPSS 18) por sus siglas en ingles. El equilibrio de Hardy-Weinberg fue calculado usando el programa en línea (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwt.pl>). La asociación de cada SNP se realizó por medio de regresión logística multinomial bajo el modelo dominante y recesivo ajustado por IMC. La comparación de frecuencias se realizó por medio de la prueba de χ^2 . Se utilizó la prueba de t de student para analizar las diferencias de las variables cuantitativas continuas por genotipo y fueron transformadas a logaritmos cuando fue necesario. Debido a que los valores de HOMA-IR, HOMA- β e insulina no presentaron una distribución normal e igualdad de varianzas, estos fueron comparados con la prueba U Mann-Whitney. Se realizó un análisis de regresión lineal para el estudio genotipo-fenotipo.

VII. RESULTADOS

En la primera etapa del estudio, de un total de 575 individuos procedentes de 26 comunidades Mayas de la península de Yucatán, 175 pertenecieron al estado de Yucatán, 149 al estado de Campeche y 251 de Quintana Roo (Gráfico 2). En esta etapa, se observaron concentraciones de triglicéridos por encima del punto de corte (< 150 mg/dL) y las medidas de IMC por encima de 25 Kg/m², lo que representa altas tasas de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) e hipertrigliceridemia. La población fue dividida en dos grupos: en individuos con DT2 y sin DT2 (Tabla 7). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de edad, ICC en ambos géneros, PAS, PAD, glucosa, triglicéridos, insulina y en el HOMA-IR.

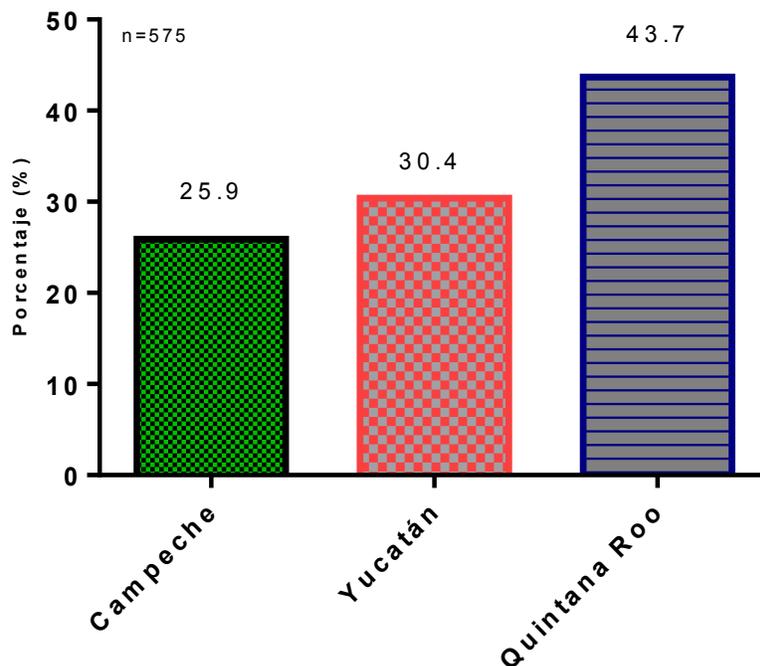


Gráfico 2. Porcentajes muestras recolectadas por estado de la península de Yucatán

Tabla 7. Características generales y estratificación de la población de estudio.

	Población total	Individuos sin DT2	Individuos con DT2
<i>N</i>	575	460	115
Hombres (%)	101 (17.6)	83 (18.0)	18 (15.7)
Edad (años)	44.1 ± 15.0	42.1 ± 14.7	51.6 ± 13.6*
IMC (Kg/m ²)	29.5 ± 5.1	29.5 ± 5.1	29.3 ± 5.0
CC (cm)			
Mujeres	95.3 ± 12.0	94.4 ± 12.3	96.9 ± 10.6
Hombres	95.7 ± 9.1	94.8 ± 9.1	99.3 ± 8.4
ÍCC			
Mujeres	0.92 ± 0.07	0.91 ± 0.07	0.93 ± 0.06*
Hombres	0.95 ± 0.05	0.95 ± 0.05	0.98 ± 0.04*
PAS (mmHg)	127.4 ± 19.4	125.4 ± 18.4	135.4 ± 21.4*
PAD (mmHg)	80.5 ± 11.4	79.5 ± 10.9	84.4 ± 12.4*
Glucosa (mg/dL)	113.9 ± 56.1	95.7 ± 11	186.7 ± 93.1*
Colesterol (mg/dL)	180.4 ± 38.7	179.6 ± 37.8	183.3 ± 41.9
Triglicéridos (mg/dL)	173.0 (123.0-233.0)	166 (118.0-223.0)	201.0 (149.0-290.5)*
HDL-C (mg/dL)	41.9 ± 10.8	41.9 ± 11.1	41.8 ± 9.4
LDL-C (mg/dL)	109.9 ± 31.3	109.7 ± 30.6	110.6 ± 32.8
sdLDL-C (mg/dL)	44.8 ± 13.5	44.2 ± 12.5	46.4 ± 16.1
Insulina (μU/mL)	14.9 (8.9-28.8)	14.2 (8.5-25.2)	21.4 (11.2-49.4)*
HOMA-IR	3.7 (2.2-8.1)	3.3 (2.0-6.4)	10.2 (4.3-23.3)*

Los datos representan la media ± SD y la mediana (percentiles 25th y 75th). IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; sdLDL-C, pequeñas y densas partículas de colesterol LDL; HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina.* P<0.05.

Respecto a la clasificación de los individuos de acuerdo al IMC (n=575), se observó una frecuencia de: 1.1% de bajo peso, 14.9% de normopeso, 42.7% de sobrepeso, 41.3% de obesidad (Gráfico 3); también se obtuvo la frecuencia de un 84% de exceso de peso (sobrepeso + obesidad) IMC > 25 mg/kg².

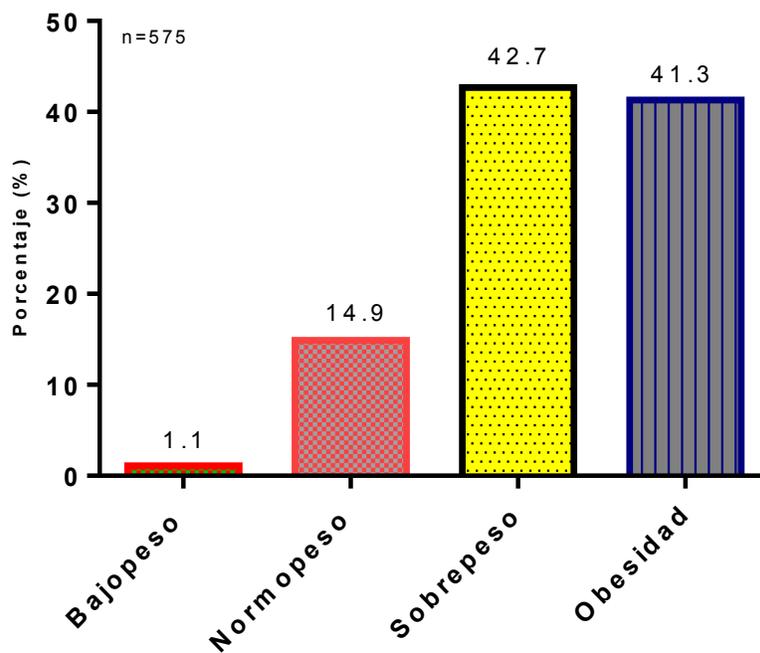


Gráfico 3. Frecuencia de bajopeso, normopeso, sobrepeso y obesidad en población indígena Maya.

Debido, a que en la región sureste de México el promedio de estatura es una de las más bajas del país, se analizó la frecuencia de obesidad ajustada por talla baja (249) (< 1.50 m en mujeres y < 1.60 m en hombres) obteniéndose una frecuencia de: 10% de normopeso, 13.4% de sobrepeso y 76.6% de obesidad (Gráfico 4).

Europea y Africana, observando en esta última una diferencia estadísticamente significativa. En el caso del alelo C de *PPARγ* (rs1801282) la frecuencia obtenida fue de 82.8%, inferior y estadísticamente diferente a todas las poblaciones del proyecto 1000 genomas. Respecto al alelo T de *CDKN2A/2B* (rs10811661), y del alelo C de *SLC30A8* (rs13266634), la frecuencia fue de 88.5%, y 75% respectivamente, siendo en ambos casos, superiores a las poblaciones Americana, Europea y Asiática, e inferiores a la población Africana y diferencias estadísticamente significativas en estas dos últimas. La frecuencia del alelo G de *CDC123 /CAMK1D* (rs12779790) fue de 12.3%, siendo superior solo a la población Africana e inferior a las poblaciones Americana, Asiática y Europea observándose diferencia estadísticamente significativa en esta última. La frecuencia del alelo T de *TCF7L2* (rs7903146) fue de 9%, observando diferencias estadísticamente significativas a todas las poblaciones comparadas siendo inferior a las poblaciones Americana, Europea y Africana y solamente superior a la Asiática. La frecuencia del alelo T de *SLC16A11* (rs13342692) y), presentó una frecuencia de 57.6% siendo inferior a todas las poblaciones del proyecto 1000 genomas comparadas. Finalmente la frecuencia del alelo T de *ABCA1* (rs9282541), solo estuvo presente en población Americana y en muy baja frecuencia en la Africana.

Tabla 8. Comparación de frecuencias alélicas entre población Maya y poblaciones del Proyecto 1000 Genomas.

SNP/Gen		Frecuencias alélicas (%)				
		MYA	AMR	EUR	AFR	ASN
rs1111875	T	41.1	42.1	45	17.5	71.3
<i>HHEX</i>	C	58.9	57.9*	55	82.5*	28.7*
rs1800961	C	89.7	88.5	96.6	100	99
<i>HNF4α</i>	T	10.3	11.5*	3.4*	0*	1*
rs5219	C	65.4	69.6	66.4	96.7	62.1
<i>KCNJ11</i>	T	34.6	30.4	33.6	3.3*	37.9
rs1801282	G	17.2	7.5	11.7	1	4
<i>PPARγ</i>	C	82.8	92.5*	88.3*	99*	96*
rs10811661	C	11.5	13.5	16.5	5.3	43.7
<i>CDKN2A/2B</i>	T	88.5	86.5	83.5	94.7*	56.3*
rs13266634	T	25	26.2	28.6	8.3	46
<i>SLC30A8</i>	C	75	73.8	71.4	91.7*	54*
rs12779790	A	87.7	82.6	78.2	89.6	82.9
<i>CDC123/CAMK1D</i>	G	12.3	17.4	21.8*	10.4	17.1
rs7903146	C	91	75.4	69.3	71.5	97.2
<i>TCF7L2</i>	T	9	24.6*	30.7*	28.5*	2.8*
rs9282541	C	79.6	95.9	100	99.8	100
<i>ABCA1</i>	T	20.4	4.1*	0	0.2	0
rs13342692	C	42.4	21.8	2.5	36.4	11.5
<i>SLC16A11</i>	T	57.6	78.2*	97.5*	63.3*	88.5*

Ancestría: MYA, Maya; AMR, Americana; EUR, Europea; AFR, Africana; ASN, Este Asiático. Alelos de riesgo a DT2 en negritas. *P<0.05 Maya vs poblaciones del proyecto 1000 Genomas.

Debido a que las variantes genéticas pueden tener un efecto en el aumento de la susceptibilidad a DT2 en presencia de obesidad, se realizó un análisis basado en los datos de personas no diabéticas con IMC < 30 kg / m² de individuos en la primera etapa del estudio (Tabla 9). En este análisis se incluyeron 266 individuos. Los portadores del genotipo CT/CC en *HHEX* (rs1111875), tuvieron concentraciones estadísticamente significativas más bajas de LDL-C que el genotipo TT (p = 0.037), mientras que los portadores del genotipo CG/GG de *PPAR* (rs1801282) mostraron concentraciones significativamente más altas de LDL-C que aquellos con genotipo CC (p = 0.020) y una tendencia hacia el aumento de triglicéridos (p = 0.069). Portadores del genotipo CT/CC de *SLC30A8* (rs13266634) y AG/GG de *CDC123/CAMK1D* (rs12779790), presentaron concentraciones significativamente más bajas de colesterol y LDL-C que los individuos con genotipo TT y AA, respectivamente (p = 0.004, p = 0.040 y p = 0.027, p = 0.008, respectivamente). Respecto al genotipo CT/TT de *ABCA1* (rs9282541) presentaron concentraciones significativamente más bajas de glucosa, triglicéridos y HDL-C en comparación con los portadores del genotipo CC (p = 0.033, p = 0.039 y p = 3.4 x 10⁻⁶). Por último, los portadores del genotipo CT/TT de *SLC16A11* (rs13342692), mostraron concentraciones mayores de insulina e índices más altos de HOMA-IR, que los portadores del genotipo CC (p = 0.020, p = 0.022). El resto de las variantes no mostró ninguna correlación con los rasgos fenotípicos evaluados.

Tabla 9. Correlación genotipo-fenotipo en 266 individuos no diabéticos, con IMC < 30 Kg/m² en población Maya.

SNP/ Gen	Genotipo	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	sdLDL-C (mg/dL)	Insulina (µU/mL)	HOMA-IR
rs1111875 <i>HHEX</i> P ^a	TT	94.7 ± 10.3	183.3 ± 30.2	155.0 (114.0-186.0)	44.1 ± 9.8	117.9 ± 28.5	42.1 ± 10.5	13.0 (5.4-25.6)	3.4 (1.2-5.8)
	CT/CC	94.1 ± 10.5	175.8 ± 38.7	150.5 (105.0-206.5)	42.4 ± 11.6	106.7 ± 30.2	44.1 ± 12.4	11.3 (6.8-20.1)	2.6 (1.5-4.7)
		0.718	0.187	0.651	0.386	0.037	0.698	0.953	0.985
rs1800961 <i>HNF4α</i> P ^a	CC	94.5 ± 10.8	176.5 ± 38.0	155.0 (105.0-203.3)	42.7 ± 11.1	109.0 ± 30.7	45.4 ± 12.8	11.5 (6.6-22.1)	2.7 (1.5-5.0)
	CT/TT	92.7 ± 8.6	178.5 ± 36.8	135.0 (105.5-219.0)	42.4 ± 12.3	105.3 ± 28.1	39.0 ± 8.8	11.0 (7.2-19.8)	2.5 (1.6-4.7)
		0.251	0.722	0.867	0.870	0.416	0.050	0.585	0.819
rs5219 <i>KCNJ11</i> P ^a	CC	89.3 ± 6.7	179.2 ± 42.3	166.5 (100.8-220.8)	44.7 ± 11.0	108.8 ± 34.9	44.0 ± 14.0	11.1 (6.8-17.8)	2.3 (1.6-4.0)
	CT/TT	89.7 ± 6.7	175.9 ± 39.6	139.5 (96.8-203.0)	44.1 ± 10.9	108.8 ± 32.0	39.3 ± 10.5	9.0 (5.3-15.8)	2.1 (1.2-3.6)
		0.781	0.681	0.419	0.784	0.998	0.214	0.344	0.326
rs1801282 <i>PPARγ</i> P ^b	CG/ GG	89.9 ± 6.7	181.8 ± 38.5	163.5 (109.5-219.0)	44.2 ± 10.0	114.2 ± 31.0	42.3 ± 12.1	9.2 (6.1-17.4)	2.1 (1.4-3.8)
	CC	89.1 ± 6.5	168.3 ± 42.9	124.0 (89.0-195.0)	44.4 ± 12.6	98.7 ± 34.4	40.7 ± 12.8	9.6 (5.5-13.4)	2.2 (1.3-3.0)
		0.570	0.101	0.069	0.924	0.020	0.663	0.483	0.521
rs10811661 <i>CDKN2A/2B</i> P ^b	CT/CC	91.0 ± 9.7	176.9 ± 31.1	166.0 (89.0-215.0)	42.6 ± 8.4	114.1 ± 36.3	46.7 ± 10.1	14.6 (6.0-19.6)	3.5 (1.3-4.8)
	TT	91.0 ± 7.4	180.7 ± 39.9	158.0 (112.8-213.3)	45.0 ± 11.5	109.3 ± 30.5	44.5 ± 12.5	8.9 (5.6-15.6)	2.0 (1.3-3.6)
		0.143	0.701	0.470	0.414	0.562	0.595	0.900	0.959
rs13266634 <i>SLC30A8</i> P ^a	TT	87.2 ± 6.0	233.2 ± 37.2	227.0 (142.5-346.6)	49.5 ± 11.6	142.2 ± 27.8	63.3	15.3 (10.7-19.3)	3.3 (2.2-4.2)
	CT/CC	91.2 ± 8.1	117.3 ± 36.2	155.0 (106.0-209.0)	44.3 ± 10.9	108.7 ± 31.3	44.8 ± 11.7	9.2 (5.7-15.8)	2.1 (1.3-4.0)
		0.156	0.004	0.115	0.357	0.040	0.129	0.986	0.911
rs12779790 <i>CDC123/CAMK1D</i> P ^a	AA	91.5 ± 7.9	185.3 ± 38.1	163.0 (113.5-227.0)	44.9 ± 10.2	115.7 ± 32.2	46.2 ± 12.0	9.6 (6.5-18.6)	2.2 (1.5-7.9)
	AG/GG	89.4 ± 8.0	164.1 ± 33.4	130.0 (94.6-194.3)	43.0 ± 12.9	94.8 ± 24.9	42.6 ± 11.6	8.6 (4.6-14.4)	1.8 (1.0-3.3)
		0.309	0.027	0.117	0.505	0.008	0.986	0.947	0.443
rs7903146 <i>TCF7L2</i> P ^a	CC	91.3 ± 7.3	183.1 ± 37.6	161.0 (107.0-215.0)	44.2 ± 10.0	113.0 ± 31.2	45.6 ± 12.4	9.5 (6.5-16.8)	2.1 (1.4-4.3)
	CT/TT	91.6 ± 8.0	165.8 ± 39.4	122.0 (88.0-198.0)	46.4 ± 14.4	97.8 ± 33.9	42.7 ± 10.4	10.4 (4.5-15.8)	2.4 (0.9-3.7)
		0.873	0.108	0.206	0.481	0.090	0.515	0.344	0.266
rs9282541 <i>ABCA1</i> P ^a	CC	95.1 ± 11.1	180.0 ± 38.3	155.5 (109.8-214.0)	45.0 ± 11.2	108.9 ± 31.8	43.3 ± 12.6	12.2 (7.1-22.8)	2.8 (1.6-5.1)
	CT/TT	92.4 ± 8.9	171.2 ± 36.2	135.0 (101.5-194.0)	38.3 ± 10.4	107.2 ± 27.0	46.5 ± 10.9	10.4 (6.5-19.0)	2.4 (1.4-4.2)
		0.033	0.069	0.039	3.4 x 10⁻⁶	0.666	0.338	0.297	0.178
rs13342692 <i>SLC16A11</i> P ^a	CC	94.6 ± 10.0	181.1 ± 36.6	190.0 (136.8-224.5)	43.7 ± 12.7	106.9 ± 26.4	42.5 ± 11.6	10.7 (6.6-19.6)	2.5 (1.5-4.2)
	CT/TT	94.3 ± 10.7	176.5 ± 38.8	149.0 (105.0-230.0)	42.3 ± 11.1	108.8 ± 31.1	44.6 ± 12.7	11.8 (6.8-23.5)	2.7 (1.5-5.2)
		0.878	0.475	0.105	0.480	0.701	0.563	0.020	0.022

Los datos representan la media ± SD y la mediana (percentiles 25 y 75). P<0.05 (negritas) modelo dominante^a y recesivo^b. SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; sdLDL-C, pequeñas y densas partículas de colesterol LDL; HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina.

En la segunda etapa del estudio, se analizaron los diez polimorfismos para evaluar la susceptibilidad al desarrollo de DT2; a través de un estudio caso-control, que implicó 126 individuos con DT2 y 126 individuos sin DT2 (Tabla 10). Las variantes rs10811661 de *CDKN2A/2B* y rs9282541 de *ABCA1* se asociaron con DT2 con una OR de 2.015 e IC al 95% (1.010-4.022) y una $p = 0.047$ (bajo el modelo recesivo) y OR de 2.292 e IC 95% (1.337 a 3.929) y una $p = 0.003$ (bajo el modelo dominante). La asociación se mantuvo incluso después de ajustar por IMC. Los grupos de casos y controles estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. El resto de las variantes no mostró una asociación con DT2.

Para visualizar los cambios en función de estratificar la muestra según el estado de obesidad en la segunda etapa del estudio, se realizó un análisis comparando los parámetros antropométricos y mediciones bioquímicas en los casos y controles (Tabla 11). En los individuos con normopeso se observaron concentraciones significativamente más altas de glucosa, triglicéridos, HDL-C, insulina e índices más altos de HOMA-IR en los casos respecto a los controles. En los individuos con sobrepeso se observaron niveles significativamente aumentados de la PAS, PAD, concentraciones más altas de glucosa, triglicéridos, insulina e índices más altos de HOMA-IR y concentraciones más bajas de LDL-C en los casos respecto a los controles. En cuanto a los individuos con obesidad se observaron concentraciones significativamente más altas de glucosa, insulina, e índices más altos de HOMA-IR y HOMA- β en los casos respecto a los controles.

Debido a las diferencias en los parámetros bioquímicos dependientes del grado de obesidad y, que alteraciones en el metabolismo de lípidos observados estarían

ligados al desarrollo de resistencia a la insulina, se realizó un análisis de correlación en 101 sujetos con DT2 e $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ entre los índices de HOMA-IR y los diferentes parámetros bioquímicos y antropométricos, observándose una correlación con las concentraciones de LDL-C, ALT y glucosa ($r = .207$, $p = .040$ $r = .424$, $p = <.01$ y $r = .229$ y $p = .023$, respectivamente). Del mismo modo, se realizó la correlación entre los índices de HOMA-IR y los diferentes parámetros antropométricos y bioquímicos en 380 individuos normoglucémicos pero con un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, observándose correlaciones con las concentraciones de LDL-C ($r = .111$, $p = .032$), HDL-C ($r = -.217$, $p = <.01$), triglicéridos ($r = .149$, $p = <.01$), glucosa ($r = .408$, $p = <.01$), ALT ($r = .157$, $p = <.01$), IMC ($r = .408$, $p = <.01$), circunferencia de cintura ($r = .182$, $p = <.01$) e índice cintura-cadera ($r = .155$, $p = <.01$)

Para evaluar el efecto de las dos variantes asociadas, rs10811661 y rs9282541, sobre las características clínicas en individuos con DT2 se realizó un análisis comparativo entre portadores y no portadores de dichas variantes (Tabla 12). El genotipo de riesgo TT de rs10811661 se asoció con un aumento en los valores de HOMA- β ($p = 0.002$). Los portadores del alelo de riesgo de rs9282541 mostraron concentraciones significativamente más bajas de HDL-C ($p = 0.001$) e índices más bajos de HOMA- β ($p = 0.015$), así como un aumento significativo en los valores de presión arterial sistólica ($p = 0.021$).

Para clarificar el efecto de la variante rs9282541 de *ABCA1* en individuos con $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ y concentraciones bajas de HDL-C ($<$ percentil 25) se analizaron 17 individuos no diabéticos seleccionados del grupo control, y 22 individuos con DT2 (Tabla 13). Los portadores del alelo T en los controles mostraron tendencias con

valores menores de HOMA- β = 149.1 % (79.7-214.1), HOMA-IR = 2.7 (1.3 a 3.9) y concentraciones de insulina de 12.8 (6.1-16.5) μ U/mL comparados con los no portadores, HOMA- β = 174.4 % (124,1 a 502.5), HOMA-IR = 2.9 (1.8 a 9.4) y la insulina 13.1 (8.9-40.9) μ U/mL. Respecto a los portadores del alelo T en los casos se observaron niveles significativamente mayores en las concentraciones de glucosa 208.5 ± 118.0 y valores menores de HOMA- β = 75.6 % (20.7-144.2) comparados con los no portadores glucosa 121.2 ± 29.4 y HOMA- β = 201.7 % (138.7-342.1) respectivamente.

Finalmente en la segunda etapa del estudio se analizó la asociación del genotipo-fenotipo en individuos con DT2 (Tabla 14). En los portadores del genotipo CT/CC en *HHEX* se observaron concentraciones significativamente elevadas de sdLDL-C respecto a los no portadores, mientras que concentraciones más bajas de sdLDL-C en portadores de del genotipo CT/TT en *SLC16A11*. En los portadores del genotipo CT/TT de *ABCA1* se observaron concentraciones significativamente más bajas de HDL-C que en los no portadores.

Tabla 10. Análisis de asociación con DT2 en población Maya.

SNP/Gen	Cromosoma	Alelo	Conteo de alelos		P ^{a,b}	OR IC 95 %
			Casos (%)	Controles (%)		
rs1111875 <i>HHEX</i>	10	T	108 (42.9)	103 (40.9)	0.385 ^a	0.760 (0.409 – 1.412)
		C	144 (57.1)	149 (59.1)		
rs1800961 <i>HNF4α</i>	20	C	220 (87.3)	213 (84.5)	0.538 ^a	0.826 (0.450 – 1.517)
		T	32 (12.7)	39 (15.5)		
rs5219 <i>KCNJ11</i>	11	C	161 (63.9)	149 (59.6)	0.191 ^a	0.705 (0.418 – 1.190)
		T	91 (36.1)	101 (40.4)		
rs1801282 <i>PPARγ</i>	3	G	27 (10.7)	38 (15.1)	0.142 ^b	0.642 (0.356 – 1.160)
		C	225 (89.3)	214 (84.9)		
rs10811661 <i>CDKN2A/2B</i>	9	C	15 (6)	29 (11.5)	0.047^b	2.015 (1.010 – 4.022)
		T	237 (94)	223 (88.5)		
rs13266634 <i>SLC30A8</i>	8	T	69 (28)	62 (25)	0.873 ^a	0.922 (0.340 – 2.500)
		C	177 (72)	186 (75)		
rs12779790 <i>CDC123/CAMK1D</i>	10	A	223 (88.5)	221 (87.7)	0.882 ^a	0.957 (0.534 – 1.714)
		G	29 (11.5)	31 (12.3)		
rs7903146 <i>TCF7L2</i>	10	C	222 (89.5)	222 (91)	0.922 ^a	0.967 (0.492 – 1.899)
		T	26 (10.5)	22 (9)		
rs9282541 <i>ABCA1</i>	9	C	190 (75.4)	214 (84.9)	0.003^a	2.292 (1.337 – 3.929)
		T	62 (24.6)	38 (15.1)		
rs13342692 <i>SLC16A11</i>	17	C	127 (50.4)	111 (44)	0.316 ^a	0.732 (0.398 – 1.347)
		T	125 (49.6)	141 (56)		

SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; P y ORs calculado por regresión logística bajo el modelo dominante ^a y recesivo ^b ajustados por IMC. En negritas los alelos de riesgo para DT2 en diferentes poblaciones estudiadas.

Tabla 11. Características generales de acuerdo a la clasificación de obesidad en casos y controles.

	NORMO PESO		SOBRE PESO		OBESIDAD	
	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos
N	27	25	55	42	44	59
Masculino (%)	8(29.6)	6(24.0)	15(27.3)	5(26.2)	8(18.2)	7(11.9)
Edad (años)	60.4±15.3	57.1±13.6	50.6± 13.4	52.6±14.2	47.7±10.8	48.9±13.0
IMC (Kg/m ²)	21.6±2.5	22.5±1.8	27.8±1.2	27.8±1.4	34.7±4.5	34.2±4.2
CC (cm)	81.9±9.9	85.0±7.9	94.6±6.2	95.9±5.6	105.0±11.7	106.2±10.8
ICC	0.89±0.10	0.90±0.05	0.93±0.05	0.95±0.05	0.93±0.07	0.94±0.07
PAS (mmHg)	128.4±21.4	128.5±16.6	131.1±23.0	142.1±24.4*	127.9±21.5	131.0±18.3
PAD (mmHg)	75.8±11.6	78.0±12.2	81.7±10.0	86.4±11.9*	80.5±10.1	82.5±12.8
Glucosa (mg/dL)	88.9±5.5	223.7±152.8*	92.0±8.0	191.8±72.4*	94.3±6.1	158.6±47.5*
Colesterol (mg/dL)	173.0±36.1	171.2±38.1	183.2±38.7	177.4±45.8	177.1±32.3	177.7±38.2
Triglicéridos (mg/dL)	117.0(83.0-167.0)	176.0(130.2-248.2)*	170.0(124.0-228.0)	198.0(146.5-320.0)*	166.0(130.5-215.5)	182.0(137.0-281.0)
HDL-C (mg/dL)	49.6±11.7	41.9±11.0*	41.9±9.6	39.4±9.8	42.0±12.2	40.3±10.0
LDL-C (mg/dL)	104.6±33.5	98.6±24.8	113.2±30.8	99.9±30.2*	102.7±27.4	106.5±30.8
sdLDL-C (mg/dL)	44.1±10.6	43.1±13.1	45.6±12.7	41.2±15.5	45.3±12.9	44.2±12.8
Insulina (μU/mL)	6.0(3.3-9.7)	9.7(7.3-32.4)*	13.8(7.6-19.7)	19.4(11.1-37.8)*	14.0(11.0-24.7)	24.1(17.4-48.7)*
HOMA-β (%)	86.7(44.9-125.2)	58.5(15.4-125.0)	163.8(105.7-248.0)	54.3(25.2-150.8)	195.5(137.0-307.7)	112.3(71.4-250.7)*
HOMA-IR	1.4(0.7-2.2)	4.1(2.6-16.4)*	3.0(1.7-4.5)	8.5(5.7-16.0)*	3.3(2.4-5.5)	8.7(5.6-17.3)*

Los datos representan la media ± SD y la mediana (percentiles 25 y 75). *P<0.05 (negritas). IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; sdLDL-C, pequeñas y densas partículas de colesterol LDL; HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina; HOMA-β, modelo homeostático de evaluación de la función de la célula β.

Tabla 12. Evaluación del efecto de las variantes asociadas en los genes *CDKN2A/2B* y *ABCA1* en individuos con DT2.

	Individuos con DT2			
	<i>CDKN2A/2B</i> rs10811661		<i>ABCA1</i> rs9282541	
	CC/CT	TT	CC	CT/TT
N	15	111	70	56
Hombres (%)	26.7	18	11.4	28.6
Edad (años)	57.6 ± 12.6	50.9 ± 13.7	49.1 ± 13.6	55.0 ± 13.3
IMC (Kg/m ²)	28.6 ± 4.6	30 ± 5.6	30.2 ± 6.0	29.3 ± 4.7
CC (cm)	98.6 ± 11.3	98.5 ± 12.1	98.3 ± 12.1	98.7 ± 11.9
ÍCC	0.94 ± 0.04	0.93 ± 0.06	0.93 ± 0.05	0.94 ± 0.07
PAS (mmHg)	140 ± 16.3	133.2 ± 21.4	130.1 ± 19.2	138.8 ± 22.3^{a*}
PAD (mmHg)	80.4 ± 9.2	83.3 ± 13.0	81.9 ± 12.4	84.3 ± 12.9
Glucosa (mg/dL)	216.8 ± 115.3	177.1 ± 83	174.3 ± 92.7	191.2 ± 81.2
Colesterol (mg/dL)	158.9 ± 32	178.9 ± 41	180.6 ± 44.1	171.4 ± 35.3
Triglicéridos (mg/dL)	142.0 (122.0-243.0)	190.0 (146.0-283.7)	181.0 (144.0-284.5)	192.5 (137.0-274.2)
HDL-C (mg/dL)	37.4 ± 10.6	40.7 ± 10.0	43.0 ± 9.7	37.0 ± 9.6^{a*}
LDL-C (mg/dL)	92.5 ± 29.7	104.7 ± 29.8	107.6 ± 31.4	97.7 ± 27.3
sdLDL-C (mg/dL)	36.7 ± 15.5	43.9 ± 13.3	45.4 ± 14.4	39.8 ± 12.1
Insulina (μU/mL)	21.8 (12.9-30.1)	20.1 (11.4-40.4)	24.0 (10.2-48.9)	17.8 (12.2-34.6)
HOMA-β (%)	69.8 (39.4-129.2)	92.6 (38.0-196.7)^{b*}	112.9 (48.5-239.4)	72.4 (36.4-128.6)^{a*}
HOMA-IR	11.0 (5.8-15.1)	7.9 (5.0-17.2)	8.7 (5.0-17.3)	7.6 (5.0-15.8)

Los datos representan la media ± SD y mediana (percentiles 25 y 75). IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; sdLDL-C, pequeñas y densas partículas de colesterol LDL; HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina; HOMA-β, modelo homeostático de evaluación de la función de la célula β. Modelo Dominante ^a y recesivo ^b. *P<0.05 (negritas).

Tabla 13. Evaluación del efecto del alelo de riesgo del gen *ABCA1* y concentraciones bajas de HDL-C (< percentil 25) en individuos con IMC < 30 Kg/m².

	Individuos sin DT2 rs9282541		Individuos con DT2 rs9282541	
	CC	CT/TT	CC	CT/TT
n	8	9	6	16
Hombres (%)	37.5	33.3	0	37.5
Edad (años)	53.9 ± 13.7	55.2 ± 13.7	58.0 ± 14.0	57.9 ± 13.8
IMC (Kg/m ²)	27.8 ± 1.8	26.9 ± 3.6	26.2 ± 4.1	25.7 ± 3.2
CC (cm)	96.4 ± 6.1	95.0 ± 8.2	91.9 ± 7.3	92.6 ± 8.8
ICC	0.95 ± 0.03	0.96 ± 0.05	0.93 ± 0.07	0.93 ± 0.04
PAS (mmHg)	135.5 ± 23.2	142.6 ± 37.0	139.7 ± 37.0	139.9 ± 19.4
PAD (mmHg)	87.1 ± 7.1	83.9 ± 15.0	81.3 ± 20.6	83.4 ± 12.7
Glucosa (mg/dL)	90.5 ± 8.3	90.8 ± 6.0	121.2 ± 29.4	208.5 ± 118.0*
Colesterol (mg/dL)	164.5 ± 47.8	143.3 ± 14.4	137.8 ± 29.6	152.3 ± 26.1
Triglicéridos (mg/dL)	224.0(138.6-278.8)	166.0(11.5-202.0)	215.5(125.3-298.8)	247.0(163.3-362.3)
HDL-C (mg/dL)	32.8 ± 2.5	27.8 ± 6.0	32.1 ± 3.2	28.7 ± 4.1
LDL-C (mg/dL)	101.8 ± 41.3	87.7 ± 15.4	73.9 ± 13.2	86.5 ± 26.5
sdLDL-C (mg/dL)	37.3 ± 14.2	43.8 ± 10.1	30.6 ± 12.1	33.5 ± 14.0
Insulina (μU/mL)	13.1(8.9-40.9)	12.8(6.1-16.5)	33.9(11.7-64.0)	17.0(10.2-39.4)
HOMA-β (%)	174.3(124.1-502.5)	149.1(79.7-214.1)	201.7(138.7-342.1)	75.6(20.7-144.2)*
HOMA-IR	2.9(1.8-9.4)	2.7(1.3-3.9)	11.3(2.6-22.5)	9.2(3.5-16.0)

Los datos representan la media ± SD y mediana (percentiles 25 y 75). IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; sdLDL-C, pequeñas y densas partículas de colesterol LDL; HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina; HOMA-β, modelo homeostático de evaluación de la función de la célula β. *P<0.05 (negritas).

Tabla 14. Correlación genotipo-fenotipo en indígenas mayas con DT2.

SNP/ Gen	Genotipo	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	sdLDL-C (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	HOMA-IR
rs1111875 <i>HHEX</i> p ^a	TT	203.2 \pm 129.1	177.7 \pm 38.1	198.5 (147.3-311.6)	37.0 \pm 9.5	99.5 \pm 34.8	36.6 \pm 12.7	21.8 (11.4-34.0)	8.6 (5.6-16.4)
	CT/CC	175.8 \pm 71.6 0.297	176.2 \pm 41.3 0.861	182.0 (137.0-244.0) 0.349	41.3 \pm 10.0 0.050	104.3 \pm 28.5 0.451	44.6 \pm 13.6 0.031	20.1 (11.5-42.6) 0.984	7.9 (5.0-17.3) 0.823
rs1800961 <i>HNF4α</i> p ^a	CC	190.4 \pm 95.6	176.8 \pm 42.4	189.0 (138.5-282.5)	40.9 \pm 10.6	103.9 \pm 29.6	43.8 \pm 13.5	21.6 (12.1-40.8)	8.6 (5.1-17.4)
	CT/TT	153.3 \pm 44.6 0.050	175.6 \pm 33.9 0.887	176.5 (139.3-283.3) 0.474	38.4 \pm 7.6 0.337	101.0 \pm 31.5 0.652	40.2 \pm 14.4 0.316	21.6 (11.1-34.7) 0.767	7.7 (5.2-14.8) 0.315
rs5219 <i>KCNJ11</i> p ^a	CC	184.7 \pm 89.5	173.5 \pm 45.2	180.5 (135.8-294.0)	40.4 \pm 11.7	99.1 \pm 32.2	43.1 \pm 16.0	23.7 (12.7-49.1)	10.5 (5.8-17.6)
	CT/TT	179.9 \pm 87.2 0.764	178.6 \pm 37.2 0.493	196.0 (146.0-243.0) 0.937	40.3 \pm 8.8 0.968	106.1 \pm 28.2 0.201	43.0 \pm 12.5 0.974	20.1 (10.0-34.8) 0.258	8.4 (4.2-16.0) 0.319
rs1801282 <i>PPARγ</i> p ^b	CG/ GG	212.2 \pm 116.2	181.0 \pm 52.1	182.0 (137.0-283.0)	40.1 \pm 9.7	107.5 \pm 30.7	39.6 \pm 7.5	19.7 (11.4-40.1)	7.9 (5.0-16.3)
	CC	174.3 \pm 78.2 0.061	175.4 \pm 37.3 0.721	194.0 (146.8-272.0) 0.322	40.4 \pm 10.2 0.900	102.2 \pm 29.8 0.434	43.5 \pm 14.3 0.398	22.1 (14.2-45.3) 0.851	9.8 (5.3-20.0) 0.768
rs10811661 <i>CDKN2A/2B</i> p ^b	CT/CC	216.8 \pm 115.3	158.9 \pm 32.0	142.0 (122.0-243.0)	37.4 \pm 10.6	92.5 \pm 29.7	36.7 \pm 15.5	21.8 (12.9-30.1)	11.0 (5.8-15.1)
	TT	177.1 \pm 83.0 0.101	178.9 \pm 41.0 0.070	190.0 (146.0-283.8) 0.621	40.7 \pm 10.0 0.233	104.7 \pm 29.8 0.141	43.9 \pm 13.3 0.122	20.1 (11.4-40.4) 0.478	7.9 (5.0-17.2) 0.958
rs13266634 <i>SLC30A8</i> p ^a	TT	197.3 \pm 51.9	187.4 \pm 23.1	173.0 (125.0-212.0)	43.0 \pm 11.2	116.2 \pm 23.0	50.2 \pm 50.4	37.2 (16.2-69.5)	17.0 (6.8-34.8)
	CT/CC	182.3 \pm 90.6 0.625	176.4 \pm 41.6 0.437	191.0 (142.0-286.0) 0.171	40.3 \pm 10.0 0.436	102.7 \pm 30.5 0.198	42.6 \pm 14.1 0.242	19.7 (11.3-38.6) 0.277	7.9 (4.9-16.2) 0.055
rs12779790 <i>CDC123/CAMK1D</i> p ^a	AA	181.6 \pm 81.0	178.7 \pm 43.0	185.5 (143.0-285.3)	40.5 \pm 10.0	104.2 \pm 31.6	42.8 \pm 14.8	21.8 (11.5-39.5)	8.9 (5.4-17.5)
	AG/GG	182.5 \pm 109.4 0.963	169.2 \pm 30.0 0.267	179.0 (122.0-263.0) 0.317	39.9 \pm 10.3 0.775	99.9 \pm 23.5 0.500	43.9 \pm 8.8 0.764	17.4 (11.6-40.8) 0.282	6.9 (4.2-15.8) 0.285
rs7903146 <i>TCF7L2</i> p ^a	CC	184.6 \pm 91.5	178.3 \pm 42.7	190.0 (140.8-286.0)	40.2 \pm 10.2	104.2 \pm 30.4	42.9 \pm 14.0	21.7 (11.4-40.3)	8.7 (5.0-17.3)
	CT/TT	169.5 \pm 72.3 0.478	170.1 \pm 28.5 0.404	173.0 (143.5-257.5) 0.416	40.6 \pm 9.7 0.869	101.5 \pm 27.0 0.712	43.6 \pm 13.0 0.858	20.1 (12.4-39.3) 0.821	6.9 (5.4-16.8) 0.997
rs9282541 <i>ABCA1</i> p ^a	CC	174.3 \pm 92.7	180.6 \pm 44.1	181.0 (144.0-284.5)	43.0 \pm 9.7	107.6 \pm 31.4	45.4 \pm 14.4	24.0 (10.3-49.0)	8.7 (5.1-17.3)
	CT/TT	191.2 \pm 81.1 0.284	171.4 \pm 35.3 0.212	192.5 (137.0-274.2) 0.416	37.0 \pm 9.6 0.001	97.7 \pm 27.3 0.066	39.8 \pm 12.2 0.065	17.8 (12.3-34.7) 0.099	7.7 (5.0-15.8) 0.337
rs13342692 <i>SLC16A11</i> p ^a	CC	197.3 \pm 51.9	187.4 \pm 23.1	170.5 (136.3-255.3)	43.0 \pm 11.2	116.2 \pm 23.0	50.2 \pm 5.4	17.3 (9.7-35.5)	6.5 (4.1-16.0)
	CT/TT	182.3 \pm 90.6 0.400	176.4 \pm 41.6 0.544	191.0 (140.0-283.0) 0.402	40.3 \pm 10.0 0.957	102.7 \pm 30.5 0.568	42.6 \pm 14.1 0.035	21.8 (12.7-40.5) 0.210	8.8 (5.7-17.5) 0.124

Los datos representan la media \pm SD y la mediana (percentiles 25 y 75). *P<0.05 (negritas). IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; sdLDL-C, pequeñas y densas partículas de colesterol LDL; HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina; HOMA- β , modelo homeostático de evaluación de la función de la célula β .

VIII. DISCUSIÓN

Durante las últimas dos décadas, muchos grupos de investigación han invertido esfuerzos considerables a través de diferentes estrategias para identificar variantes genéticas de riesgo asociadas a la susceptibilidad al desarrollo de DT2. Actualmente, la mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo en poblaciones Europeas y Asiáticas. En México, pocos estudios han investigado la contribución de estas variantes de riesgo al desarrollo de DT2, y aún menos se ha considerado la compleja estructura genética de la población mexicana. En este contexto, en el presente trabajo se exploró el beneficio de incluir individuos de ancestría Nativo Americana, específicamente sujetos de origen Maya, el cual cuenta con un componente genético ancestral homogéneo (68, 250). Por lo tanto, en el presente trabajo se estudiaron los polimorfismos más importantes previamente asociados a DT2 en poblaciones de origen Europeo y Asiático, también se incluyeron dos variantes propias de mestizos mexicanos (*ABCA1* y *SLC16A11*) (238, 251). En la primera etapa del estudio, las mediciones antropométricas de la población en general mostraron una alta frecuencia de sobrepeso y obesidad en sujetos no diabéticos, esto es a pesar de las condiciones socioeconómicas precarias de las comunidades indígenas estudiadas. Es importante notar que al tomar en cuenta la estatura baja de la población se observó un incremento en la frecuencia de obesidad al compararla con el criterio comúnmente establecido (41.3% a 76.6% respectivamente) Gráfico 3 y 4. Estos resultados y análisis ponen de manifiesto que la clasificación de obesidad tomando en cuenta la estatura baja de la población Maya de la Península de Yucatán resalta una gran diferencia respecto a la clasificación habitual de la OMS, lo que hace a esta

población ser estudiada de forma particular, acorde a la situación real que priva en la zona sureste del país. Además, los resultados de los análisis bioquímicos revelaron factores de riesgo importante para diabetes como son: concentraciones altas de triglicéridos, insulina e índices altos de HOMA-IR en individuos no diabéticos (Tabla 7). Un resultado interesante en este estudio fue la coexistencia de obesidad y pobreza, así como la alteración en parámetros bioquímicos en sujetos no diabéticos que habitan en zonas rurales lejanas. Por otro lado, es importante mencionar que el 20% de los participantes presentaron los criterios para ser clasificados con DT2, y que el 60% de estos lo desconocían (252-254).

CDKN2A/2B es un gen supresor de tumores, al cual se le ha relacionado con la edad y enfermedades crónicas como DT2. Este gen juega un papel muy importante en la función y regeneración de la célula β (168, 255, 256). Los resultados del presente trabajo muestran que los sujetos diabéticos homocigotos para el alelo de riesgo presentaron un aumento en los valores de HOMA- β . Este resultado contrasta con reportes previos, dado que varios estudios han revelado una función alterada de la célula β en los portadores del alelo de riesgo (168). La divergencia en estos resultados podría explicarse por la presencia de otra variante funcional en fuerte desequilibrio de ligamiento con rs10811661 con efecto desconocido (257). Los mecanismos involucrados en este fenómeno aún no son claros, pero un estudio reciente en población Sueca mostró que *CDKN2B* está altamente expresado en tejido adiposo, además su expresión se encuentra regulada por la obesidad y existe una covariación con genes relacionados a adipogénesis, incluyendo marcadores de esteatosis hepática (258). Otro estudio pero en ratones demostró que la insulina es

capaz de activar a la ciclina D1 dependiente de cinasa 4 (CDK4, por sus siglas en inglés), que suprime la producción de glucosa hepática a través de la histona acetiltransferasa GCN5 (general control non-repressed protein 5) y PGC-1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α), independientemente del ciclo celular, como consecuencia alteraciones en la ciclina D podrían tener impacto en el metabolismo de glucosa (259). De esta manera, considerando las observaciones en el presente trabajo en población Maya y la constante replicación de esta variante en otros grupos étnicos que incluyen a los mestizos mexicanos, Europeos y Asiáticos, (170, 173, 260) se puede especular que esta variante contribuye al desarrollo de DT2, posiblemente a través de alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa.

La segunda variante asociada a DT2 fue rs9282541 (*ABCA1*). En un estudio previo, se reportó la asociación de esta variante con DT2 en mestizos mexicanos, encontrándose una frecuencia en diabéticos del 24.5% (238); y en el presente estudio fue significativamente más alta comparada con el estudio previo (44.4%, $p = 0.0001$). La DT2 comúnmente ocurre en un contexto de alteraciones en el metabolismo de lípidos (261) y debido a que las concentraciones bajas de HDL-C relacionados con la variante en *ABCA1* es una de las anomalías del perfil de lípidos más frecuentes en México (237, 238, 262) y que estas concentraciones bajas son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DT2 (263), dio pie a investigar, si los niveles bajos de HDL-C son simplemente un marcador de mayor riesgo metabólico, o si concentraciones bajas de HDL-C y alteraciones de la salida del colesterol conferidas por *ABCA1* puede realmente jugar un papel importante en la

patogénesis de la DT2 en población Maya a través de sus efectos en la célula β . En un intento por disectar estos fenómenos, se llevó a cabo una evaluación más profunda en individuos con y sin DT2.

Al evaluar el efecto del alelo de riesgo en sujetos diabéticos, se observó que los portadores del alelo T del rs9282541 no presentaron diferencias en las concentraciones de colesterol total, pero sí índices significativamente bajos de HOMA- β comparados con los portadores del genotipo CC (Tabla 12). De acuerdo a estos resultados, en un estudio reciente en ratones carentes de *ABCA1* sólo en células β , presentaron concentraciones normales de colesterol en plasma, pero con una acumulación de colesterol en los islotes y una severa alteración de la función en la célula β y de la tolerancia a la glucosa (264). Por otra parte, en ratones en donde fue bloqueado el gen *ABCA1* solo en adipocitos (*ABCA1*^{-ad/-ad}) cuando estos fueron alimentados con una dieta alta en grasa y colesterol, mostraron un aumento en el almacenamiento de colesterol y triglicéridos en tejido adiposo, así como un aumento en la ganancia de peso. Asociado a estos fenotipos se observaron cambios significativos en la expresión de genes involucrados en la homeostasis de colesterol y glucosa, lo que dio como resultado una intolerancia a la glucosa, baja sensibilidad a la insulina y disminución en la secreción de la misma (265). Las concentraciones bajas de HDL-C y presión arterial sistólica alta en los portadores del alelo T en este estudio podrían sugerir una aparición temprana de complicaciones en los individuos Mayas con DT2 (Tabla 12).

Por otra parte, los resultados observados en individuos solo con concentraciones bajas de HDL-C, que no portaron el Alelo T de *ABCA1* y sin DT2 (Tabla 13) podrían

sugerir que, tienen una tendencia a una disminución de la sensibilidad de la insulina, y una función compensatoria aumentada de la función de las células β cuando se compararon con los portadores (HOMA- β = 174.3 % (124.1- 502.5) , 149.1% (79.7 a 214.1), $p = 0.061$ y HOMA-IR = 2.9 (1.8 a 9.4), 2.7 (01.03 a 03.09), $p = 0.158$, respectivamente); sin embargo, a pesar de mostrar una tendencia a la disminución de la función de las células β en los portadores, aún es suficiente para mantener las concentraciones normales de glucosa. A pesar que en esta estrategia de análisis fue reducido el número de individuos por grupo, es posible que una combinación de concentraciones bajas de HDL-C y portar el alelo T del gen *ABCA1* podría acelerar el inicio de la DT2 en población adulta indígena Maya. Sin embargo, estos hallazgos habría que tomarlos con reserva, aunque un aumento del tamaño de los grupos podría esclarecer este hecho. En apoyo a estos resultados recientemente, Rickkels *et al.* (266), informó que en individuos jóvenes (25 años en promedio) homocigotos y heterocigotos para variantes en *ABCA1* mostraron un incremento en la tolerancia oral a la glucosa y la capacidad secretora de la célula β , sin diferencias en la sensibilidad a la insulina cuando se compararon con un grupo control; por el contrario al evaluar sujetos con solo con concentraciones bajas de HDL-C, estos mostraron una alteración en la sensibilidad a la insulina acompañados de una función aumentada de la célula β de manera compensatoria. En contraste, desde el 2007 se ha demostrado una relación crítica entre portadores de variantes en *ABCA1* y alteraciones en la secreción de insulina (267), debido principalmente por una interrupción en la fusión de los gránulos de insulina con la membrana de la célula β (268); sin embargo, estos se realizaron en individuos de edad mayor (54 años en promedio), que usaban estatinas y caracterizados por una disminución en la secreción de insulina (269).

Estos resultados contradictorios, indican que existiría un efecto específico de la edad y concentración de colesterol intracelular en la célula β en portadores de variantes en *ABCA1*, ya que un incremento en las concentraciones de colesterol intracelular hasta cierto umbral llevarían a una mejorar función de las células β en edades tempranas; no obstante, una vez que la concentración de colesterol supera el umbral causaría una alteración en la capacidad de secreción de las células β a edades mayores (270). Otro punto importante a analizar es el relacionado al uso de estatinas en individuos portadores de variantes en *ABCA1* y de edad mayor (269) ya que además de la salida de colesterol a través de *ABCA1*, la absorción de colesterol a través del receptor de LDL juega un papel crucial en la regulación de la función de células β . Del mismo modo, se sabe que existe una fuerte afinidad entre las LDL y su receptor en células β humanas y que las vesículas endocíticas formadas se fusionan con vesículas internas aumentando el almacenamiento de lípidos siendo estas dependientes de la edad, ya que la superficie que ocupan es 10 veces mayor en personas mayores de 50 años que en menores de 25 años (271). Además, ratones que carecen del receptor LDL están protegidos contra la disfunción de los islotes inducida por hipercolesterolemia (272). De acuerdo con esto, se ha establecido que individuos con receptores inactivos para LDL estarían protegidos contra DT2 en comparación con los que tienen una función normal (273). Esto también podría explicar por qué las estatinas, que aumentan la expresión de los receptores de LDL, incrementan la incidencia de DT2. Lo anterior, pone en evidencia que no es sencillo traducir los resultados del papel de *ABCA1* en la secreción de insulina de modelos animales y estudios *in vitro*, a los seres humanos.

Sin embargo, recientemente se han observado resultados similares en cuanto a la función de *ABCA1* en animales y en humanos. Al respecto, la deficiencia específica de *ABCA1* en macrófagos se encontró asociada con un aumento de la expresión de genes proinflamatorios (NFκB) y la liberación de citosinas (IL-6, TNFα e IL-1β) tanto *in vivo* como *in vitro* (274), esta respuesta estuvo relacionada a la movilización del factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88, por sus siglas en inglés) dependiente de los receptores tipo Toll (TLRs, por sus siglas en inglés) a las balsas de lípidos en macrófagos con deficiencia de *ABCA1* (275, 276). Además, se demostró que la interacción ApoA/*ABCA1* activa la vía *JAK2/STAT3*, suprimiendo la respuesta inflamatoria, independientemente de la función de transporte de lípidos de *ABCA1*. También, Bochen *et al* (277) demostró la presencia de un estado proinflamatorio en individuos portadores de mutaciones en *ABCA1* comparado con sus controles. Esto, a través un aumento en la inflamación en vasos sanguíneos, así como una inflamación sistémica medida por concentraciones aumentadas de citosinas (especialmente por TNFα) y aumento de la expresión de genes proinflamatorios. De manera interesante, no encontraron diferencias en las concentraciones de TNFα e inflamación de los vasos sanguíneos en portadores de mutaciones en *ABCA1* que tomaban estatinas comparados con sus controles. Estos resultados dan luz a cerca del gran papel de *ABCA1* como regular importante del metabolismo del colesterol, más allá de su función en la formación de HDL y del transporte reverso del colesterol. Aunque, la relación entre la inflamación y el colesterol se ve ejemplificado mejor en los procesos de aterosclerosis. Mecanismos similares podrían contribuir a desordenes metabólicos como la obesidad, ya que en este estado la activación de

TLRs y receptores tipo NOD (NLRs, por sus siglas en inglés) en macrófagos de adipocitos se da en respuesta a lípidos, como las ceramidas o ácidos grasos saturados y puede dar lugar a una inflamación crónica, resistencia a la insulina y a enfermedad de hígado graso (278, 279). Aunque, la acumulación de colesterol en tejido adiposo incrementa el proceso proinflamatorio llevando actualmente a alteraciones metabólicas, este pudo haber sido un mecanismo eficiente de la respuesta inmune innata con efectos benéficos en poblaciones expuestas a infecciones.

Para entender el papel que juegan los polimorfismos estudiados en la manifestación de los fenotipos metabólicos se llevó a cabo un análisis genotipo-fenotipo en sujetos con DT2. La evaluación reveló una desregulación metabólica caracterizada por concentraciones de glucosa e insulina altas (Tabla 14); estas observaciones ponen de manifiesto la falta de control terapéutico en esta población. Asimismo, a pesar de las correlaciones limítrofes entre genotipo y los rasgos metabólicos sólo se observaron diferencias significativas en *HHEX* y *SLC16A11* con sdLDL-C, y *ABCA1* con HDL-C en sujetos con DT2. Un fenómeno frecuentemente asociado a DT2, es el del perfil lipídico anormal el que se relaciona directamente con los procesos de aterogénesis. Este perfil lipídico, conocido como dislipidemia diabética o aterogénica (261), se caracteriza por hipertrigliceridemia, HDL-C disminuido, concentraciones elevadas de apolipoproteína B (apoB) y aumento de la lipemia posprandial (280, 281). La apoB es el principal componente proteico de las lipoproteínas aterogénicas, LDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Sin embargo, la concentración de LDL-C suele ser normal. Dado que el 80-90% de la apoB está asociada a la LDL,

esta observación puede resultar paradójica. Esta peculiaridad se explica por la abundancia de partículas de sdLDL-C con menor contenido relativo de colesterol y mayor de apoB, y que se generan debido a una metabolización defectuosa de la VLDL (282). En consecuencia, aunque en muchas ocasiones la concentración plasmática de colesterol total en los pacientes con diabetes es normal, su perfil lipídico dista mucho de lo que se puede considerar como un perfil de bajo riesgo de aterosclerosis. Esto hace que, a pesar de que el tratamiento farmacológico de las dislipidemias es eficiente desde el punto de vista cuantitativo (283), la incidencia de eventos cardiovasculares sigue siendo muy elevada en la población diabética. Las sdLDL son más aterogénicas que las LDL con un tamaño y una densidad normal debido a una serie de características distintivas. Por un aparte, tiene menor afinidad por el receptor de la LDL, lo que implica una menor tasa de aclaramiento plasmático y un mayor tiempo de permanencia en la circulación. Además, las sdLDL atraviesan la barrera endotelial con mayor facilidad que la LDL nativas ya que este es un proceso dependiente principalmente del tamaño de la partícula de lipoproteína. También se unen con mayor afinidad a los proteoglicanos que constituyen la pared arterial, favoreciendo la retención sub-endotelial de lipoproteínas. Además, las sdLDL tienen mayor susceptibilidad a ser modificadas por mecanismos oxidativos y de glicación no enzimática (284). Esto último relaciona la dislipidemia diabética con los otros 2 procesos implicados en el aumento del riesgo cardiovascular, como son la glicosilación no enzimática y el estrés oxidativo.

Para visualizar mejor el efecto de las variantes de riesgo sobre los parámetros metabólicos se realizó un análisis en sujetos no diabéticos e IMC < 30 Kg/m² en la

población de la primera etapa del estudio (Tabla 9). De manera interesante, encontramos que los portadores de las variantes en los genes de *HHEX*, *PPAR γ* , *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D* y *SCL16A11* mostraron variaciones en los parámetros bioquímicos, la mayoría relacionadas con el metabolismo de lípidos. En el caso de la variante de *HHEX*, se observaron concentraciones significativamente bajas de LDL-C en los portadores del alelo de riesgo. También para las variantes en los genes *SLC30A8* y *CDC123/CAMK1D* se observaron concentraciones significativamente bajas de LDL-C y colesterol total en los portadores del alelo de riesgo. Estudios recientes han sugerido que las variantes en los genes *HHEX*, *SLC30A8* y *CDC123/CAMK1D* podrían tener un papel importante en el metabolismo de lípidos (285, 286). De acuerdo a Liu *et al.* (287) los niveles de lípidos están en parte genéticamente determinados, ocasionando que algunos portadores del alelo de riesgo de *HHEX* sean más susceptibles al desarrollo de DT2 a través de mecanismos aún no descubiertos (288).

Así, de acuerdo a nuestros resultados podríamos sugerir la existencia de factores genéticos relacionados con el metabolismo de lípidos que podrían estar implicados en la regulación de rutas metabólicas a través de un metabolito desconocido que afecta el nivel de lípidos en las lipoproteínas y, por lo tanto incrementar el riesgo de DT2. Sin embargo, debe tenerse precaución con la interpretación de estos hallazgos, ya que aún existe la posibilidad de que esto sea un epifenómeno, es decir, que acompaña al fenómeno principal, o bien emerge de alguna manera de él.

Tomando en cuenta las características de la población Maya respecto a una mayor frecuencia de estatura baja, parámetros ≥ 25 Kg/m² son considerados como obesos

bajo esta característica (249). Es importante resaltar que tanto en la correlación genotipo-fenotipo en individuos no diabéticos e IMC < 30 Kg/m² (Tabla 9) como en los casos con sobrepeso comparado con los controles (Tabla 11), se observaron concentraciones bajas de LDL-C, así como concentraciones altas de insulina e índices altos de HOMA-IR. Para esclarecer un posible vínculo de resistencia a la insulina observada en este estrato de individuos con talla baja con las concentraciones de LDL-C y diferentes fenotipos, se llevó a cabo un análisis de correlación entre los niveles de HOMA-IR y los parámetros antropométricos y bioquímicos en 380 individuos normoglucémicos (en individuos con IMC ≥ 25Kg/m²) de la primera etapa del estudio, observándose una correlación positiva con las concentraciones de LDL-C, triglicéridos, glucosa, IMC, ALT, índice cintura-cadera, circunferencia de cintura y con concentraciones bajas de HDL-C. Es ampliamente aceptado que la adiposidad central conduce a dislipidemia, disglucemia e hipertensión. Sólo muchos años más tarde de estas anomalías metabólicas, con tolerancia normal a la glucosa y con hiperinsulinemia, son seguidas de la aparición de la DT2, que se caracteriza por una marcada pérdida de la función de las células β (289). Dada la naturaleza multifactorial y heterogénea de la DT2, esto indicaría un ambiente obesogénico en la población de estudio, que aunado a una importante susceptibilidad genética daría lugar a un inicio temprano de una secuencia de procesos fisiopatológicos que aumenta la susceptibilidad al desarrollo de diabetes (diabetes en un contexto de obesidad) en población Maya.

Del mismo modo se realizó el análisis en 101 individuos con DT2 e IMC ≥ 25 Kg/m² en la segunda etapa del estudio, de manera interesante la correlación permaneció

entre el HOMA-IR y las concentraciones de LDL-C, ALT y glucosa en este estrato de individuos clasificados como obesos por la estatura baja. Los altos índices de resistencia a la insulina hepática medida por el HOMA-IR y de hiperinsulinemia compensatoria en este estrato de pacientes podrían estar relacionados con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) dada por la correlación con las concentraciones de ALT. Al respecto, existen dos hipótesis sobre los mecanismos que podrían estar relacionados con estos procesos. La primera propone que un exceso de lípidos que llegan al hígado y/o una reducción en la oxidación de ácidos grasos produce una acumulación intracelular de diglicéridos, llevando a la activación de PKC ϵ que inhibe la actividad de cinasa del receptor de insulina, llevando a una desregulación de la cascada de señalización resultando en una inadecuada habilidad de la insulina para suprimir la gluconeogénesis y captación y almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno (246). La segunda, propone que ácidos grasos saturados inducen resistencia a la insulina activando una señal inflamatoria a través de MyD88 acoplado a TLR4, lo que desencadena la síntesis de *novo* y acumulación de ceramidas, que bloquean la fosforilación de akt y la señalización de insulina (290). Por otra parte, Boon *et al* (291) exploró el papel de las ceramidas en circulación en la patogénesis de la resistencia a la insulina, y documentó que las ceramidas transportadas en LDL estaban elevadas en el plasma de pacientes obesos con DT2 y se correlacionó con resistencia a la insulina, pero no con el grado de obesidad. En este estudio, se trataron miotubos cultivados con LDL que contenían ceramidas y este proceso promovido la acumulación de ceramidas en las células y fue acompañada por una reducción de la absorción de glucosa estimulada por la insulina, la fosforilación de Akt, y translocación de GLUT4 en

comparación con LDL deficientes en ceramidas. Del mismo modo, las LDL con ceramidas indujo una respuesta pro-inflamatoria en los macrófagos cultivados a través de mecanismos dependientes e independiente de TLRs. Finalmente se demostró que la infusión de LDL con ceramidas en ratones delgados redujo la captación de glucosa estimula por insulina, y esto se debió a una acción alterada de la insulina específicamente en el músculo esquelético. Además, Haus *et al.* (292) llevó a cabo un estudio en donde relacionaron los niveles de ceramidas en plasma con la severidad de la resistencia a la insulina en individuos obesos con DT2, y además esta relación estaría dada por la activación de mediadores inflamatorios, como el TNF α .

Respecto a la correlación con las concentraciones de LDL-C, varias características fisiopatológicas de la diabetes contribuyen decisivamente a que la LDL de estos pacientes tenga unos índices de modificación más elevados que la de la población sana. La dislipidemia diabética, la hiperglicemia y el estrés oxidativo favorecen de manera sinérgica la aparición de procesos de lipoperoxidación, glicosilación y glicoxidación que van a generar lipoproteínas modificadas que estimulan el desarrollo de la arteriosclerosis (293). En el plasma, las lipoproteínas son un importante portador de fosfolípidos y lípidos neutros (294). La exposición de los monocitos/macrófagos a las LDL, en particular a las lipoproteínas modificadas químicamente o por oxidación, causa una variedad de efectos biológicos y provoca un conjunto complejo de respuestas celulares, incluyendo la activación de distintas vías de transducción de señales (295-297). Entre otros fosfolípidos, las LDL contiene una cantidad considerable de esfingomiélin (298), la cual al hidrolizarse produce

ceramida reconocida como importante mediador implicado en una variedad de procesos fisiológicos tales como el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis (299, 300). La síntesis de ceramidas derivada de esfingomielina, está dada por una fosfolipasa C específica (esfingomielinasa) que de manera importante también es estimulada por $TNF\alpha$, esta representa una ruta para la transducción de señales de los receptores de la superficie celular al núcleo utilizando a la ceramida como mensajero (301, 302). Aunque muchos de los mecanismos relacionados con los eventos celulares inducidos por las LDL y LDL modificadas son poco claros, los efectos podrían estar relacionados con la variación de los componentes de lípidos y fosfolípidos en las partícula de lipoproteínas (303).

En este contexto, tanto la correlación genotipo-fenotipo con valores disminuidos de LDL-C en población normoglucémica en la primera etapa del estudio, como los encontrados también en pacientes diabéticos con sobrepeso en la segunda etapa, podrían estar relacionado a una disminución de ésteres de colesterol en el centro de las partículas de LDL, un aumento de esfingomielina en la membrana produciendo un aumento de ceramidas generadas de manera endógena.

En un trabajo previo realizado por nuestro grupo, se encontró la asociación del polimorfismo rs1800961 (*HNF4 α*) con DT2 de inicio temprano en mestizos mexicanos (124); sin embargo, en la población Maya no encontramos asociación de esta variante con parámetros metabólicos, aunque las concentraciones bajas de sdLDL-C mostraron una correlación limítrofe con la variante de *HNF4 α* ($P= 0.05$), la cual podría estar relacionada con una disminución en el riesgo a enfermedad arterial coronaria de acuerdo estudios previos (304). La frecuencia de la variante de *HNF4 α*

fue significativamente más alta que la reportada previamente en sujetos no diabéticos mestizos mexicanos (10.3% vs. 5.6%, $p = 0.0012$) (124). Estos resultados, señalan las diferencias genéticas en México, lo cual hace necesario que el abordaje de los estudios considere la subestructura genética de los grupos indígenas mexicanos. Aunque la variante de *HNF4 α* no mostró asociación con DT2 en población Maya, es importante mencionar que los estudios en mestizos mexicanos han demostrado la asociación de esta variante con DT2 de inicio temprano y posiblemente la falta de asociación en el presente trabajo fue debido a la edad de aparición en la población estudiada.

PPAR γ , ha sido asociado con DT2, obesidad y resistencia a la insulina en diversas poblaciones (305-307). Sin embargo, hay estudios controversiales en lo referente a la variante Pro12Ala y su asociación con el riesgo a DT2 (308). En México, la variantes 12Ala ha sido asociada con valores altos de IMC en dos grupos Amerindios (Mazahuas y Yaquis) (307). Por otra parte la variante 12Ala ha sido relacionada también con una mejor sensibilidad a la insulina y disminución en el riesgo a DT2 pero con un aumento en el IMC (165, 309). Este es el primer estudio que correlaciona a la variante 12Ala con parámetros metabólicos en población Maya. Como se puede observar en la Tabla 9 los sujetos no diabéticos, con IMC < 30 Kg/m² portadores de la variante 12Ala tuvieron concentraciones significativamente más altas de LDL-C y una tendencia a un aumento de las concentraciones de triglicéridos que los no portadores ($p = 0.069$). Estos hallazgos son controversiales, pero podrían explicarse por factores ambientales e interacciones genes-medio ambiente y genes-nutrientes. En apoyo a esta teoría, varios estudios han sugerido

que el portar la variante Pro12Ala y la grasa contenida en la dieta, tienen repercusión en las concentraciones de lípidos plasmáticos, ocasionando un aumento en las concentraciones de triglicéridos y LDL-C (310).

Aunque la variante de *CDKN2A/2B* se asoció con DT2, esta variante junto con las variantes en los genes *HNF4α* y *KCNJ11* no mostraron asociación con parámetros metabólicos relacionados con la susceptibilidad al desarrollo DT2; sin embargo, no se puede descartar el papel de estos polimorfismos en el metabolismo, ya que no sabemos si existe una función específica de estas variantes que pudiera revelar algunos de los mecanismos involucrados en esta patología.

TCF7L2 es un factor de transcripción muy replicado y fuertemente asociado con DT2, así como con una secreción de insulina alterada (203, 311). Estudios previos, mostraron que el polimorfismo rs7903146 se encuentra asociado con diabetes de inicio temprano en población mestiza mexicana (170, 230). Esta es la primera evaluación del polimorfismo rs7903146 en *TCF7L2* llevada a cabo en población indígena mexicana. En el presente estudio no encontramos asociación con DT2; sin embargo, es necesario mencionar que no obtuvimos información acerca de la edad de inicio de la enfermedad, y ésta pudo haber sido una de las razones por las cuales no hubo asociación, es necesario llevar a cabo más estudios que consideren este dato para detectar el efecto potencial de esta variante en población Maya. Cabe mencionar que, la frecuencia del alelo de riesgo es la más baja reportada comparada con la frecuencia del Proyecto de los 1000 Genomas (Tabla 8); así, debido al alto componente Amerindio en la población Maya estudiada (98%), nuestros resultados

sugieren que este polimorfismo podría ser contribución del componente genético Europeo.

Respecto a la variante en *ABCA1*, los portadores no diabéticos e IMC < 30 Kg/m² del alelo de riesgo presentaron concentraciones de glucosa, triglicéridos y HDL-C significativamente más bajas que los no portadores. Al respecto, un estudio llevado a cabo en células 3T3 de adipocitos, demostró que la estimulación de la lipólisis de triglicéridos induce la salida de colesterol (312), esto sugiere que el colesterol puede afectar directamente los almacenes de triglicéridos (313, 314), por lo que *ABCA1* puede estar relacionado con el metabolismo de triglicéridos en los adipocitos y la función del tejido adiposo. Este polimorfismo es uno de los más importantes asociados a DT2 en México, ya que se ha probado su impacto biológico y se ha relacionado con enfermedades metabólicas (315).

En un reporte reciente del grupo SIGMA, se asoció un haplotipo con la susceptibilidad al desarrollo de DT2 en población mexicana. El estudio reportó que el haplotipo comprendido por cinco variantes en la región 17p13.1 estaba asociado con DT2, y que éste podría tener un papel en el metabolismo de triglicéridos (244). De acuerdo a los datos presentado por el estudio previo, la variante rs13342692 del gen *SLC16A11* fue considerada el polimorfismo más importante en el haplotipo; los resultados obtenidos mostraron la correlación de esta variante con concentraciones significativamente altas de insulina e índices más altos de HOMA-IR en sujetos no diabéticos e IMC < 30 Kg/m² portadores del alelo de riesgo en población Maya. A diferencia del estudio en población mexicana, en este estudio no hubo asociación del polimorfismo con las concentraciones de lípidos o DT2. Sin embargo, es importante

hacer notar que la evaluación funcional de la variante por el grupo SIGMA fue llevada a cabo en células HeLa. De manera similar, se debe tomar en cuenta que en el presente trabajo evaluamos un sólo polimorfismo del haplotipo, por lo que se requieren estudios adicionales que incluyan las demás variantes y explorar el riesgo potencial para desarrollar DT2 en población Maya.

Una de las fortalezas del proyecto es haber estudiado una población que radica en áreas rurales lejanas, limitando con esto la influencia de factores confusores, además que cuenta con un componente Amerindio cuya estructura genética es homogénea y que históricamente han experimentado procesos de selección por infecciones, guerras y carencias nutricionales, lo que abre la oportunidad de identificar nuevas asociaciones. No obstante, existieron limitaciones como no haber considerado el estilo de vida, edad de diagnóstico de DT2, así como incorporar la información de ancestría a los análisis.

En general, en este trabajo se observó que la población Maya se caracteriza por un fondo genético diferente, lo cual se manifiesta por las diferencias en las frecuencias de las variantes de riesgo a DT2 comparadas con las poblaciones reportadas en el proyecto 1000 Genomas. Este hecho, subraya la importancia de considerar diferentes grupos étnicos en la evaluación del papel de variantes comunes en la susceptibilidad al desarrollo de DT2 en México; lo cual nos podría dar una visión global de los factores relacionados con el fondo genético de la enfermedad en México. Finalmente, nuestros hallazgos revelaron la gran susceptibilidad de la población Maya a desórdenes metabólicos, manifestada por resistencia a la insulina, concentraciones bajas de HDL-C y una alta frecuencia de variantes de riesgo. Por lo

que no se puede descartar una confluencia de alelos de riesgo que interactúen para el desarrollo de DT2.

IX. CONCLUSIONES

La población indígena Maya presenta una alta frecuencia de obesidad tomando en consideración la talla baja de la población.

Individuos normoglucémicos presentan importantes factores de riesgo para el desarrollo de DT2 conferidos por alteraciones antropométricas, concentraciones altas de triglicéridos, insulina e índices altos de HOMA-IR, representando ya un estado patológico.

Se mostró evidencia objetiva de la asociación de las variantes de los genes *ABCA1* y *CDKN2A/2B* con un aumento en la susceptibilidad al desarrollo de DT2 en la población adulta indígena Maya de la Península de Yucatán.

Las variantes de los genes *HHEX*, *PPAR γ* , *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D*, mostraron correlación con concentraciones de LDL-C. Además, las concentraciones de LDL-C correlacionaron con el grado de resistencia a la insulina medida por el índice de HOMA-IR.

Los resultados resaltan la importancia de implementar programas de salud tomando en cuenta la ascendencia Maya para la detección, prevención y manejo terapéutico de enfermedades relacionadas principalmente con el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

X. REFERENCIAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90.
2. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41(10):1241-8.
3. Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes--are we missing the genes or the disease? *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;382(1):726-39.
4. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes care*. 2005;28(8):2019-24.
5. Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia*. 1996;39(4):375-82.
6. Cook JT, Hattersley AT, Levy JC, Patel P, Wainscoat JS, Hockaday TD, et al. Distribution of type II diabetes in nuclear families. *Diabetes*. 1993;42(1):106-12.
7. Garcia-Garcia E, Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna T, Rull-Rodrigo JA. Early-onset type 2 diabetes in Mexico. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2002;4(6):444-8.
8. Sergio Alberto Ramirez-Garcia CEC-P, Luis Huacuja-Ruiz,c Luis Javier Flores-Alvarado, Guillermo Pérez-García, José Luis González-Rico, Alma López-Velázquez, Luz Rosalba Topete-González, Roberto Carlos Rosales-Gómez, Gerardo Candelario-Mejía, Nemesio Villa-Ruanoa. Implicaciones en la atención primaria en salud de la genética y genómica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):E6-26.
9. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)--more than a name. *Diabetologia*. 2006;49(9):1996-8.
10. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150-7.
11. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359-62.
12. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *The Quarterly journal of medicine*. 1974;43(170):339-57.
13. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(12):1528-31.
14. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature genetics*. 2010;42(7):579-89.
15. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(4):200-13.
16. van den Ouweland JM, Bruining GJ, Lindhout D, Wit JM, Veldhuyzen BF, Maassen JA. Mutations in mitochondrial tRNA genes: non-linkage with syndromes of Wolfram and chronic progressive external ophthalmoplegia. *Nucleic Acids Res*. 1992;20(4):679-82.
17. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *The New England journal of medicine*. 2006;355(5):467-77.
18. Federation ID. *IDF Diabetes Atlas update poster*. Brussels, Belgium: 2014.
19. CONAPO. Programa Nacional de Población 2008-2012. Por un cambio demográfico a favor del desarrollo. In: Población CNd, editor. Primera edición ed. México, D.F.2012.

20. Olshansky SJ, Ault AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *The Milbank quarterly*. 1986;64(3):355-91.
21. José Luis Vázquez Castellanos APC. Diabetes mellitus tipo 2: un problema epidemiológico y de emergencia en México. *Investigación en Salud*. 2001;vol. III(núm. 99):18-26.
22. INEGI. Cuaderno de Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. (varios años);(varios números).
23. CONAPO. LA SITUACIÓN DEMOGRÁFICA DE MEXICO. In: Población CNd, editor. Primera edición: diciembre 2014 ed. México, D.F.2014.
24. Escobedo-de la Peña J S-BC. La diabetes mellitus y la transición de la atención a la salud. *Salud publica de Mexico*. 1995;37:37-46.
25. CONAPO. Principales causas de mortalidad en México 1980 – 2007. In: Población SGdCNd, editor. Nueva York.2010.
26. José Luis Vázquez Castellanos APC. Diabetes mellitus tipo 2: un problema epidemiológico y de emergencia en México. *Investigación en Salud*. 2001;Vol. III(99):18-26.
27. Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science*. 1992;256(5057):628-32.
28. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology--from West to the rest. *Diabetes care*. 1992;15(2):232-52.
29. Villa AR, Escobedo MH, Mendez-Sanchez N. [Estimates and trends of obesity prevalence through mortality rates associated of chronic diseases in Mexico]. *Gaceta medica de Mexico*. 2004;140 Suppl 2:S21-5.
30. Olaiz-Fernández G R-DJ, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2006.
31. Catenacci VA, Hill JO, Wyatt HR. The obesity epidemic. *Clinics in chest medicine*. 2009;30(3):415-44, vii.
32. Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11 Suppl 1):S1-8.
33. Gutiérrez JP R-DJ, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L,, Romero-Martínez M H-ÁM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2012.
34. Rodríguez-Bolaños RA R-SL, Jiménez-Ruiz JA, Juárez-Márquez SA, Hernández-Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Rev Panam de Salud Pública*. 2010;28:412-20.
35. Arredondo A, Zuniga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries: the Mexican case. *Diabetes care*. 2004;27(1):104-9.
36. Villarreal-Rios E, Salinas-Martinez AM, Medina-Jauregui A, Garza-Elizondo ME, Nunez-Rocha G, Chuy-Diaz ER. The cost of diabetes mellitus and its impact on health spending in Mexico. *Archives of medical research*. 2000;31(5):511-4.
37. Assembly UNG. Declaration 61/295 on the Rights of Indigenous Peoples (adopted 13 September 2007). UN: New York.2008.
38. Affairs UNDoEaS. State of the World's Indigenous Peoples. UN: New York 2009.
39. Yu CH, Zinman B. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in aboriginal populations: a global perspective. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;78(2):159-70.
40. Stephens C, Porter J, Nettleton C, Willis R. Disappearing, displaced, and undervalued: a call to action for Indigenous health worldwide. *Lancet*. 2006;367(9527):2019-28.

41. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? 1962. *Bulletin of the World Health Organization*. 1999;77(8):694-703; discussion 692-3.
42. Joffe B, Zimmet P. The thrifty genotype in type 2 diabetes: an unfinished symphony moving to its finale? *Endocrine*. 1998;9(2):139-41.
43. Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the ("not-so") thrifty genotype. *Diabetologia*. 1998;41(4):482-4.
44. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF, Jr. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest*. 1967;46(10):1589-95.
45. Denne SC, Brechtel G, Johnson A, Liechty EA, Baron AD. Skeletal muscle proteolysis is reduced in noninsulin-dependent diabetes mellitus and is unaltered by euglycemic hyperinsulinemia or intensive insulin therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(8):2371-7.
46. Castro-Sanchez H, Escobedo-de la Pena J. [Prevalence of non insulin dependent diabetes mellitus and associated risk factors in the Mazatec population of the State of Oaxaca, Mexico]. *Gaceta medica de Mexico*. 1997;133(6):527-34.
47. Jesús F. Guerrero Romero MRMMyFSH. Prevalencia de diabetes mellitus no insulinodependiente en la población rural de Durango, México. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 1997;2(6):386 - 91.
48. Alvarado-Osuna C, Milian-Suazo F, Valles-Sanchez V. [Prevalence of diabetes mellitus and hyperlipidemia among Otomi indians]. *Salud publica de Mexico*. 2001;43(5):459-63.
49. Schulz LO, Weidensee RC. Glucose tolerance and physical activity in a Mexican indigenous population. *Diabetes care*. 1995;18(9):1274-6.
50. Escobedo J, Chavira I, Martinez L, Velasco X, Escandon C, Cabral J. Diabetes and other glucose metabolism abnormalities in Mexican Zapotec and Mixe Indians. *Diabet Med*. 2010;27(4):412-6.
51. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
52. Ruz MH. Mayas : primera parte. *Pueblos indígenas del México contemporáneo*. CDI PNUD. 2006

ed. p. 91 p.

53. Lizardo V-A. Epidemiología de la Diabetes Mellitus, intolerancia a la glucosa y factores de riesgo aterogénico en Yucatán, México. *Rev Biomed*. 1994;5:151-9.
54. Pinto-Escalante D C-QJ, Solís-Baeza F, Castillo Zapata I, Canto-Herrera J. . Coeficiente de consanguinidad en una población de Yucatán, México. *Rev Biomed*. 1994;5:70-6.
55. Vargas-Ancona L L-AE, Chan C. et al. Estudio epidemiológico de prevalencia de diabetes mellitus en adultos de la consulta externa del H. O´Horán 1989:18-9.
56. Vargas-Ancona L L-AEA, Rosado R, et al. Prevalencia del binomio obesidad-diabetes en una población socioeconómica baja del Edo. de Yucatán. 1989:51-2.
57. Casillas OE VL. Cuadros de peso y talla para adultos mexicanos. *Arch Invest Méd Mex*. 1980:157-74.
58. R. R-G. Significado y empleo de las referencias somatométricas de peso y talla en la práctica pediátrica y epidemiológica *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1992;49:321-34.
59. Fuente J. FRE, Patrón A.O., Novelo T.I. et al *Perfil de lípidos en la región Sur Sureste de México* 1993.
60. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. 1992;35(11):1060-7.
61. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*. 1987;30(10):763-8.

62. Kobberling J. [Genetics of diabetes mellitus]. *Z Gesamte Inn Med.* 1981;36(11):360-3.
63. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissen M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes.* 1996;45(11):1585-93.
64. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Orho-Melander M, Sjogren M, Saloranta C, et al. Genetic prediction of future type 2 diabetes. *PLoS medicine.* 2005;2(12):e345.
65. Serjeantson SW, Owerbach D, Zimmet P, Nerup J, Thoma K. Genetics of diabetes in Nauru: effects of foreign admixture, HLA antigens and the insulin-gene-linked polymorphism. *Diabetologia.* 1983;25(1):13-7.
66. Luna MTT. EL COMPONENTE GENÉTICO DE LA DIABETES TIPO 2. *MENSAJE BIOQUÍMICO.* 2008;XXXII:59-66.
67. Bryc K, Velez C, Karafet T, Moreno-Estrada A, Reynolds A, Auton A, et al. Colloquium paper: genome-wide patterns of population structure and admixture among Hispanic/Latino populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010;107 Suppl 2:8954-61.
68. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009;106(21):8611-6.
69. Price AL, Patterson N, Yu F, Cox DR, Waliszewska A, McDonald GJ, et al. A genomewide admixture map for Latino populations. *American journal of human genetics.* 2007;80(6):1024-36.
70. Jobling MA HM, Tyler-Smith C. *Human evolutionary genetics: origins, peoples and disease.* New York: Garland Science. 2004.
71. Sans M. Admixture studies in Latin America: from the 20th to the 21st century. *Human biology.* 2000;72(1):155-77.
72. Liu N CL, Wang S, Oh C, Zhao H. Comparison of single-nucleotide polymorphism and microsatellites in inference of population structure. *BMC Genet.* 2005;6:S26-S30.
73. Sánchez-Serrano C. Mestizaje e historia de la población en México. In: Municio, M., García-Barreno, P. (Eds.), *Polimorfismo génico HLA en poblaciones hispanoamericanas.* Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, Madrid, España,. 1996:173-93.
74. Bryc K, Auton A, Nelson MR, Oksenberg JR, Hauser SL, Williams S, et al. Genome-wide patterns of population structure and admixture in West Africans and African Americans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010;107(2):786-91.
75. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet.* 2008;4(3):e1000037.
76. Schurr TG, Sherry ST. Mitochondrial DNA and Y chromosome diversity and the peopling of the Americas: evolutionary and demographic evidence. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council.* 2004;16(4):420-39.
77. Kemp BM, Malhi RS, McDonough J, Bolnick DA, Eshleman JA, Rickards O, et al. Genetic analysis of early holocene skeletal remains from Alaska and its implications for the settlement of the Americas. *American journal of physical anthropology.* 2007;132(4):605-21.
78. Tamm E, Kivisild T, Reidla M, Metspalu M, Smith DG, Mulligan CJ, et al. Beringian standstill and spread of Native American founders. *PLoS one.* 2007;2(9):e829.
79. Achilli A, Perego UA, Bravi CM, Coble MD, Kong QP, Woodward SR, et al. The phylogeny of the four pan-American MtDNA haplogroups: implications for evolutionary and disease studies. *PLoS one.* 2008;3(3):e1764.

80. Fagundes NJ, Kanitz R, Eckert R, Valls AC, Bogó MR, Salzano FM, et al. Mitochondrial population genomics supports a single pre-Clovis origin with a coastal route for the peopling of the Americas. *American journal of human genetics*. 2008;82(3):583-92.
81. Mulligan CJ, Kitchen A, Miyamoto MM. Updated three-stage model for the peopling of the Americas. *PLoS one*. 2008;3(9):e3199.
82. Grunberg B. El universo de los conquistadores: resultado de una investigación prosopográfica. *Signos Históricos*. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. 2004;12(p 94-118).
83. Aguirre-Beltrán G. La población negra de México, estudio etnohistórico. Fondo de Cultura Económico, SA de CV. 1989;Vol. 2.
84. Gerard N, Berriche S, Aouizerate A, Dieterlen F, Lucotte G. North African Berber and Arab influences in the western Mediterranean revealed by Y-chromosome DNA haplotypes. *Human biology*. 2006;78(3):307-16.
85. Balter M. Genomes. Ancient DNA links Native Americans with Europe. *Science*. 2013;342(6157):409-10.
86. Tom Strachan APR. *Human Molecular Genetics* 4. 4 ed 2011. 781 p.
87. Taillon-Miller P, Piernot EE, Kwok PY. Efficient approach to unique single-nucleotide polymorphism discovery. *Genome research*. 1999;9(5):499-505.
88. Ramirez-Bello J, Perez-Mendez O, Ramirez-Fuentes S, Carrillo-Sanchez S, Vargas-Alarcon G, Fragoso JM. [Genetic and genomic studies in the hypertension: an actualization of the genomic studies]. *Archivos de cardiología de México*. 2011;81(3):240-50.
89. Sadee W, Wang D, Papp AC, Pinsonneault JK, Smith RM, Moyer RA, et al. Pharmacogenomics of the RNA world: structural RNA polymorphisms in drug therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;89(3):355-65.
90. Sadee W. Measuring cis-acting regulatory variants genome-wide: new insights into expression genetics and disease susceptibility. *Genome medicine*. 2009;1(12):116.
91. Hunt R, Sauna ZE, Ambudkar SV, Gottesman MM, Kimchi-Sarfaty C. Silent (synonymous) SNPs: should we care about them? *Methods in molecular biology*. 2009;578:23-39.
92. Lysenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2220-32.
93. Qi L, van Dam RM, Asselbergs FW, Hu FB. Gene-gene interactions between HNF4A and KCNJ11 in predicting Type 2 diabetes in women. *Diabet Med*. 2007;24(11):1187-91.
94. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nature genetics*. 2003;33 Suppl:228-37.
95. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--an updated primer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(21):2001-11.
96. Pritchard JK, Rosenberg NA. Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies. *American journal of human genetics*. 1999;65(1):220-8.
97. Soufi A, Jayaraman PS. PRH/Hex: an oligomeric transcription factor and multifunctional regulator of cell fate. *The Biochemical journal*. 2008;412(3):399-413.
98. Soufi A, Smith C, Clarke AR, Gaston K, Jayaraman PS. Oligomerisation of the developmental regulator proline rich homeodomain (PRH/Hex) is mediated by a novel proline-rich dimerisation domain. *Journal of molecular biology*. 2006;358(4):943-62.
99. Bort R, Martinez-Barbera JP, Beddington RS, Zaret KS. Hex homeobox gene-dependent tissue positioning is required for organogenesis of the ventral pancreas. *Development*. 2004;131(4):797-806.

100. Hunter MP, Wilson CM, Jiang X, Cong R, Vasavada H, Kaestner KH, et al. The homeobox gene *Hhex* is essential for proper hepatoblast differentiation and bile duct morphogenesis. *Developmental biology*. 2007;308(2):355-67.
101. Staiger H, Stancakova A, Zilinskaite J, Vanttinen M, Hansen T, Marini MA, et al. A candidate type 2 diabetes polymorphism near the HHEX locus affects acute glucose-stimulated insulin release in European populations: results from the EUGENE2 study. *Diabetes*. 2008;57(2):514-7.
102. Pascoe L, Tura A, Patel SK, Ibrahim IM, Ferrannini E, Zeggini E, et al. Common variants of the novel type 2 diabetes genes *CDKAL1* and *HHEX/IDE* are associated with decreased pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2007;56(12):3101-4.
103. Rudovich NN, Rochlitz HJ, Pfeiffer AF. Reduced hepatic insulin extraction in response to gastric inhibitory polypeptide compensates for reduced insulin secretion in normal-weight and normal glucose tolerant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004;53(9):2359-65.
104. Cai Y, Yi J, Ma Y, Fu D. Meta-analysis of the effect of HHEX gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *Mutagenesis*. 2011;26(2):309-14.
105. Sladek FM, Zhong WM, Lai E, Darnell JE, Jr. Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. *Genes Dev*. 1990;4(12B):2353-65.
106. Chen WS, Manova K, Weinstein DC, Duncan SA, Plump AS, Prezioso VR, et al. Disruption of the HNF-4 gene, expressed in visceral endoderm, leads to cell death in embryonic ectoderm and impaired gastrulation of mouse embryos. *Genes Dev*. 1994;8(20):2466-77.
107. Hayhurst GP, Lee YH, Lambert G, Ward JM, Gonzalez FJ. Hepatocyte nuclear factor 4alpha (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. *Molecular and cellular biology*. 2001;21(4):1393-403.
108. Dhe-Paganon S, Duda K, Iwamoto M, Chi YI, Shoelson SE. Crystal structure of the HNF4 alpha ligand binding domain in complex with endogenous fatty acid ligand. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(41):37973-6.
109. Torres-Padilla ME, Sladek FM, Weiss MC. Developmentally regulated N-terminal variants of the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4alpha mediate multiple interactions through coactivator and corepressor-histone deacetylase complexes. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(47):44677-87.
110. Sladek FM, Ruse MD, Jr., Nepomuceno L, Huang SM, Stallcup MR. Modulation of transcriptional activation and coactivator interaction by a splicing variation in the F domain of nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4alpha1. *Molecular and cellular biology*. 1999;19(10):6509-22.
111. Jiang G, Nepomuceno L, Hopkins K, Sladek FM. Exclusive homodimerization of the orphan receptor hepatocyte nuclear factor 4 defines a new subclass of nuclear receptors. *Molecular and cellular biology*. 1995;15(9):5131-43.
112. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, Bell GW, Rinaldi NJ, Murray HL, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*. 2004;303(5662):1378-81.
113. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Molecular pharmacology*. 2009;76(2):215-28.
114. Tomaru Y, Nakanishi M, Miura H, Kimura Y, Ohkawa H, Ohta Y, et al. Identification of an inter-transcription factor regulatory network in human hepatoma cells by Matrix RNAi. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(4):1049-60.
115. Kyrmizi I, Hatzis P, Katrakili N, Tronche F, Gonzalez FJ, Talianidis I. Plasticity and expanding complexity of the hepatic transcription factor network during liver development. *Genes Dev*. 2006;20(16):2293-305.

116. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384(6608):458-60.
117. Rhee J, Inoue Y, Yoon JC, Puigserver P, Fan M, Gonzalez FJ, et al. Regulation of hepatic fasting response by PPARgamma coactivator-1alpha (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4alpha in gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(7):4012-7.
118. Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates the expression of pancreatic beta -cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(46):35953-9.
119. Boj SF, Parrizas M, Maestro MA, Ferrer J. A transcription factor regulatory circuit in differentiated pancreatic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(25):14481-6.
120. Love-Gregory LD, Wasson J, Ma J, Jin CH, Glaser B, Suarez BK, et al. A common polymorphism in the upstream promoter region of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an ashkenazi jewish population. *Diabetes*. 2004;53(4):1134-40.
121. Damcott CM, Hoppman N, Ott SH, Reinhart LJ, Wang J, Pollin TI, et al. Polymorphisms in both promoters of hepatocyte nuclear factor 4-alpha are associated with type 2 diabetes in the Amish. *Diabetes*. 2004;53(12):3337-41.
122. Hansen SK, Rose CS, Glumer C, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, et al. Variation near the hepatocyte nuclear factor (HNF)-4alpha gene associates with type 2 diabetes in the Danish population. *Diabetologia*. 2005;48(3):452-8.
123. Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, Peck EC, Hollstein P, Skol AD, et al. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(4):1141-9.
124. Menjivar M, Granados-Silvestre MA, Montufar-Robles I, Herrera M, Tusie-Luna MT, Canizales-Quinteros S, et al. High frequency of T130I mutation of HNF4A gene in Mexican patients with early-onset type 2 diabetes. *Clinical genetics*. 2008;73(2):185-7.
125. Inagaki N, Gono T, Seino S. Subunit stoichiometry of the pancreatic beta-cell ATP-sensitive K+ channel. *FEBS letters*. 1997;409(2):232-6.
126. Shyng S, Nichols CG. Octameric stoichiometry of the KATP channel complex. *The Journal of general physiology*. 1997;110(6):655-64.
127. Inagaki N, Inazawa J, Seino S. cDNA sequence, gene structure, and chromosomal localization of the human ATP-sensitive potassium channel, uKATP-1, gene (KCNJ8). *Genomics*. 1995;30(1):102-4.
128. Riedel MJ, Steckley DC, Light PE. Current status of the E23K Kir6.2 polymorphism: implications for type-2 diabetes. *Human genetics*. 2005;116(3):133-45.
129. Fauci AS, Kasper, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. *HARRISON'S Principios de Medicina Interna*. 18a ed2012. 2971 p.
130. Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJ. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic beta-cells. *Nature*. 1984;312(5993):446-8.
131. Gloyn AL, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Human mutation*. 2006;27(3):220-31.
132. Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K+ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998;41(12):1511-5.

133. Florez JC, Burt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, et al. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes*. 2004;53(5):1360-8.
134. Barroso I, Luan J, Middelberg RP, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action. *PLoS biology*. 2003;1(1):E20.
135. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glumer C, et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):573-7.
136. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes*. 2002;51(3):875-9.
137. Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M. The common single nucleotide polymorphism E23K in K(IR)6.2 sensitizes pancreatic beta-cell ATP-sensitive potassium channels toward activation through nucleoside diphosphates. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 3:S363-7.
138. Schwanstecher C, Schwanstecher M. Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 3:S358-62.
139. Beamer BA, Negri C, Yen CJ, Gavrilova O, Rumberger JM, Durcan MJ, et al. Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR gamma) gene. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;233(3):756-9.
140. Fajas L, Auboeuf D, Raspe E, Schoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R, et al. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(30):18779-89.
141. Zhu Y, Alvares K, Huang Q, Rao MS, Reddy JK. Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(36):26817-20.
142. Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS, et al. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(17):7921-5.
143. Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA, Hayes N, Leibowitz M, Moller DE, et al. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2. *Biochemical and biophysical research communications*. 1996;224(2):431-7.
144. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Molecular cell*. 1999;3(3):397-403.
145. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(2):145-56.
146. Yu S, Reddy JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochimica et biophysica acta*. 2007;1771(8):936-51.
147. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*. 2002;51(8):2341-7.
148. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Molecular cell*. 1999;4(4):611-7.
149. He W, Barak Y, Hevener A, Olson P, Liao D, Le J, et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in

muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(26):15712-7.

150. Ravnskjaer K, Boergesen M, Rubi B, Larsen JK, Nielsen T, Fridriksson J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) potentiates, whereas PPARgamma attenuates, glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2005;146(8):3266-76.

151. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994;79(7):1147-56.

152. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annual review of biochemistry*. 2008;77:289-312.

153. Drori S, Girnun GD, Tou L, Szwaya JD, Mueller E, Xia K, et al. Hic-5 regulates an epithelial program mediated by PPARgamma. *Genes Dev*. 2005;19(3):362-75.

154. Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(1):44-55.

155. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *Journal of medicinal chemistry*. 2000;43(4):527-50.

156. Cheung KJ, Tzameli I, Pissios P, Rovira I, Gavrilova O, Ohtsubo T, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARgamma activity. *Cell metabolism*. 2007;5(2):115-28.

157. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2003;14(3):137-45.

158. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *The New England journal of medicine*. 1998;339(14):953-9.

159. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402(6764):880-3.

160. Valve R, Sivenius K, Miettinen R, Pihlajamaki J, Rissanen A, Deeb SS, et al. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(10):3708-12.

161. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature genetics*. 1998;20(3):284-7.

162. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Lebel P, Dallongeville J, et al. A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Human molecular genetics*. 1998;7(3):435-40.

163. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;241(2):270-4.

164. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, et al. The Pro12 -->Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(4):891-4.

165. Douglas JA, Erdos MR, Watanabe RM, Braun A, Johnston CL, Oeth P, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12A1a variant: association with type 2 diabetes and trait differences. *Diabetes*. 2001;50(4):886-90.

166. Hribal ML, Presta I, Procopio T, Marini MA, Stancakova A, Kuusisto J, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin release in European non-diabetic carriers of a polymorphism upstream of CDKN2A and CDKN2B. *Diabetologia*. 2011;54(4):795-802.
167. Moritani M, Yamasaki S, Kagami M, Suzuki T, Yamaoka T, Sano T, et al. Hypoplasia of endocrine and exocrine pancreas in homozygous transgenic TGF-beta1. *Molecular and cellular endocrinology*. 2005;229(1-2):175-84.
168. Rane SG, Dubus P, Mettus RV, Galbreath EJ, Boden G, Reddy EP, et al. Loss of Cdk4 expression causes insulin-deficient diabetes and Cdk4 activation results in beta-islet cell hyperplasia. *Nature genetics*. 1999;22(1):44-52.
169. Tsutsui T, Hesabi B, Moons DS, Pandolfi PP, Hansel KS, Koff A, et al. Targeted disruption of CDK4 delays cell cycle entry with enhanced p27(Kip1) activity. *Molecular and cellular biology*. 1999;19(10):7011-9.
170. Gamboa-Melendez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macias H, Vazquez-Cardenas P, Ordonez-Sanchez ML, Rodriguez-Guillen R, et al. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314-21.
171. Grarup N, Rose CS, Andersson EA, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, et al. Studies of association of variants near the HHEX, CDKN2A/B, and IGF2BP2 genes with type 2 diabetes and impaired insulin release in 10,705 Danish subjects: validation and extension of genome-wide association studies. *Diabetes*. 2007;56(12):3105-11.
172. Hertel JK, Johansson S, Raeder H, Midthjell K, Lyssenko V, Groop L, et al. Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study). *Diabetologia*. 2008;51(6):971-7.
173. Duesing K, Fatemifar G, Charpentier G, Marre M, Tichet J, Hercberg S, et al. Strong association of common variants in the CDKN2A/CDKN2B region with type 2 diabetes in French Europeans. *Diabetologia*. 2008;51(5):821-6.
174. Ng MC, Park KS, Oh B, Tam CH, Cho YM, Shin HD, et al. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Diabetes*. 2008;57(8):2226-33.
175. Sunita Singh SBP, Suresh Singh Yadav, Neeraj Kumar Agrawal and Gopeshwar Narayan. Association of Common Variants of CDKN2A/2B Rs10811661 (C/T) and WFS1 Rs6446482 (C/G) to Type 2 Diabetes Mellitus in the Indian Population of Eastern Uttar Pradesh. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2012;3(9):227.
176. Wen J, Ronn T, Olsson A, Yang Z, Lu B, Du Y, et al. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort. *PLoS one*. 2010;5(2):e9153.
177. Rong R, Hanson RL, Ortiz D, Wiedrich C, Kobes S, Knowler WC, et al. Association analysis of variation in/near FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761, and CDKN2B with type 2 diabetes and related quantitative traits in Pima Indians. *Diabetes*. 2009;58(2):478-88.
178. Lewis JP, Palmer ND, Hicks PJ, Sale MM, Langefeld CD, Freedman BI, et al. Association analysis in African Americans of European-derived type 2 diabetes single nucleotide polymorphisms from whole-genome association studies. *Diabetes*. 2008;57(8):2220-5.
179. Moore AF, Jablonski KA, McAteer JB, Saxena R, Pollin TI, Franks PW, et al. Extension of type 2 diabetes genome-wide association scan results in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2008;57(9):2503-10.
180. Bao XY, Xie C, Yang MS. Association between type 2 diabetes and CDKN2A/B: a meta-analysis study. *Molecular biology reports*. 2012;39(2):1609-16.

181. Hutton JC, Penn EJ, Peshavaria M. Low-molecular-weight constituents of isolated insulin-secreting granules. Bivalent cations, adenine nucleotides and inorganic phosphate. *The Biochemical journal*. 1983;210(2):297-305.
182. Dunn MF. Zinc-ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer -- a review. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2005;18(4):295-303.
183. Smidt K, Pedersen SB, Brock B, Schmitz O, Fisker S, Bendix J, et al. Zinc-transporter genes in human visceral and subcutaneous adipocytes: lean versus obese. *Molecular and cellular endocrinology*. 2007;264(1-2):68-73.
184. Yakala GK. Protein truncating variants of SLC30A8 reduce type 2 diabetes mellitus risk in humans. *Clinical genetics*. 2014;86(2):121-2.
185. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of H, Mit LU, Novartis Institutes of BioMedical R, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316(5829):1331-6.
186. Salem SD, Saif-Ali R, Ismail IS, Al-Hamodi Z, Muniandy S. Contribution of SLC30A8 variants to the risk of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: a case control study. *BMC endocrine disorders*. 2014;14:2.
187. Xu K, Zha M, Wu X, Yu Z, Yu R, Xu X, et al. Association between rs13266634 C/T polymorphisms of solute carrier family 30 member 8 (SLC30A8) and type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, type 1 diabetes--a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;91(2):195-202.
188. Chistiakov DA, Voronova NV. Zn(2+)-transporter-8: a dual role in diabetes. *BioFactors*. 2009;35(4):356-63.
189. Pearson E. Zinc transport and diabetes risk. *Nature genetics*. 2014;46(4):323-4.
190. Flannick J, Thorleifsson G, Beer NL, Jacobs SB, Grarup N, Burtt NP, et al. Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2014;46(4):357-63.
191. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2008;40(5):638-45.
192. Shu XO, Long J, Cai Q, Qi L, Xiang YB, Cho YS, et al. Identification of new genetic risk variants for type 2 diabetes. *PLoS Genet*. 2010;6(9):e1001127.
193. Kooner JS, Saleheen D, Sim X, Sehmi J, Zhang W, Frossard P, et al. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci. *Nature genetics*. 2011;43(10):984-9.
194. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2012;44(9):981-90.
195. Dimas AS, Lagou V, Barker A, Knowles JW, Magi R, Hivert MF, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*. 2014;63(6):2158-71.
196. Bieganowski P, Shilinski K, Tsihlis PN, Brenner C. Cdc123 and checkpoint forkhead associated with RING proteins control the cell cycle by controlling eIF2gamma abundance. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(43):44656-66.
197. Perzlmaier AF, Richter F, Seufert W. Translation initiation requires cell division cycle 123 (Cdc123) to facilitate biogenesis of the eukaryotic initiation factor 2 (eIF2). *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(30):21537-46.
198. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *American journal of human genetics*. 2012;90(1):7-24.

199. Sakagami H, Kamata A, Nishimura H, Kasahara J, Owada Y, Takeuchi Y, et al. Prominent expression and activity-dependent nuclear translocation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase Idelta in hippocampal neurons. *The European journal of neuroscience*. 2005;22(11):2697-707.
200. Verploegen S, Lammers JW, Koenderman L, Coffey PJ. Identification and characterization of CKLiK, a novel granulocyte Ca⁺⁺/calmodulin-dependent kinase. *Blood*. 2000;96(9):3215-23.
201. Fogarty MP, Cannon ME, Vadlamudi S, Gaulton KJ, Mohlke KL. Identification of a regulatory variant that binds FOXA1 and FOXA2 at the CDC123/CAMK1D type 2 diabetes GWAS locus. *PLoS Genet*. 2014;10(9):e1004633.
202. Osmark P, Hansson O, Jonsson A, Ronn T, Groop L, Renstrom E. Unique splicing pattern of the TCF7L2 gene in human pancreatic islets. *Diabetologia*. 2009;52(5):850-4.
203. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2006;38(3):320-3.
204. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445(7130):881-5.
205. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Krempler F, Weitgasser R, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *Journal of molecular medicine*. 2007;85(7):777-82.
206. Ip W, Chiang YT, Jin T. The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective. *Cell & bioscience*. 2012;2(1):28.
207. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *The New England journal of medicine*. 2006;355(3):241-50.
208. Lysenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2155-63.
209. Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lysenko V, Giuducci C, Sjogren M, et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006;55(10):2890-5.
210. Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J, Maedler K. Transcription factor 7-like 2 regulates beta-cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes*. 2008;57(3):645-53.
211. da Silva Xavier G, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes*. 2009;58(4):894-905.
212. Ribalet B, Beigelman PM. Calcium action potentials and potassium permeability activation in pancreatic beta-cells. *The American journal of physiology*. 1980;239(3):C124-33.
213. Barg S, Ma X, Eliasson L, Galvanovskis J, Gopel SO, Obermuller S, et al. Fast exocytosis with few Ca²⁺ channels in insulin-secreting mouse pancreatic B cells. *Biophysical journal*. 2001;81(6):3308-23.
214. Gloyn AL, Braun M, Rorsman P. Type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in beta-cell function. *Diabetes*. 2009;58(4):800-2.
215. Scott LJ, Bonycastle LL, Willer CJ, Sprau AG, Jackson AU, Narisu N, et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes*. 2006;55(9):2649-53.
216. Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nature genetics*. 2007;39(2):218-25.

217. Groves CJ, Zeggini E, Minton J, Frayling TM, Weedon MN, Rayner NW, et al. Association analysis of 6,736 U.K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk. *Diabetes*. 2006;55(9):2640-4.
218. Cauchi S, Meyre D, Dina C, Choquet H, Samson C, Gallina S, et al. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(10):2903-8.
219. van Vliet-Ostaptchouk JV, Shiri-Sverdlov R, Zhernakova A, Strengman E, van Haeften TW, Hofker MH, et al. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort. *Diabetologia*. 2007;50(1):59-62.
220. Humphries SE, Gable D, Cooper JA, Ireland H, Stephens JW, Hurel SJ, et al. Common variants in the TCF7L2 gene and predisposition to type 2 diabetes in UK European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbean men and women. *Journal of molecular medicine*. 2006;84(12):1005-14.
221. Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, Ott SH, Shen H, Silver KD, et al. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes*. 2006;55(9):2654-9.
222. Zhang C, Qi L, Hunter DJ, Meigs JB, Manson JE, van Dam RM, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men. *Diabetes*. 2006;55(9):2645-8.
223. Marzi C, Huth C, Kolz M, Grallert H, Meisinger C, Wichmann HE, et al. Variants of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2007;39(1):46-52.
224. Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. *BMC medicine*. 2006;4:34.
225. Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, Ruikka K, Agren A, Eliasson M, et al. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *European journal of human genetics : EJHG*. 2007;15(3):342-6.
226. Lehman DM, Hunt KJ, Leach RJ, Hamlington J, Arya R, Abboud HE, et al. Haplotypes of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and its upstream region are associated with type 2 diabetes and age of onset in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007;56(2):389-93.
227. Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mohankrishna P, Hattersley AT, et al. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia*. 2007;50(1):63-7.
228. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50(4):747-51.
229. Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H, Maeda S. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50(5):980-4.
230. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clinical genetics*. 2007;71(4):359-66.
231. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome research*. 2001;11(7):1156-66.
232. Fitzgerald ML, Mendez AJ, Moore KJ, Andersson LP, Panjeton HA, Freeman MW. ATP-binding cassette transporter A1 contains an NH2-terminal signal anchor sequence that translocates the

protein's first hydrophilic domain to the exoplasmic space. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(18):15137-45.

233. Bungert S, Molday LL, Molday RS. Membrane topology of the ATP binding cassette transporter ABCR and its relationship to ABC1 and related ABCA transporters: identification of N-linked glycosylation sites. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(26):23539-46.

234. Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiological reviews*. 2005;85(4):1343-72.

235. Shibata N, Kawarai T, Meng Y, Lee JH, Lee HS, Wakutani Y, et al. Association studies between the plasmin genes and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2007;28(7):1041-3.

236. Albrecht C, McVey JH, Elliott JI, Sardini A, Kasza I, Mumford AD, et al. A novel missense mutation in ABCA1 results in altered protein trafficking and reduced phosphatidylserine translocation in a patient with Scott syndrome. *Blood*. 2005;106(2):542-9.

237. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodriguez-Cruz M, Riano D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*. 2007;56(7):1881-7.

238. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodriguez-Cruz M, Miliar-Garcia 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(2):509-13.

239. Halestrap AP. The monocarboxylate transporter family--Structure and functional characterization. *IUBMB life*. 2012;64(1):1-9.

240. Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family--from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2004;447(5):619-28.

241. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, Tapia-Paez I, Ullah MS, Parton LE, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *American journal of human genetics*. 2007;81(3):467-74.

242. Zhao C, Wilson MC, Schuit F, Halestrap AP, Rutter GA. Expression and distribution of lactate/monocarboxylate transporter isoforms in pancreatic islets and the exocrine pancreas. *Diabetes*. 2001;50(2):361-6.

243. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family--role and regulation. *IUBMB life*. 2012;64(2):109-19.

244. Consortium STD, Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macias H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014;506(7486):97-101.

245. Savage DB, Semple RK. Recent insights into fatty liver, metabolic dyslipidaemia and their links to insulin resistance. *Current opinion in lipidology*. 2010;21(4):329-36.

246. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-71.

247. Frainer DE, Adami F, Vasconcelos Fde A, Assis MA, Calvo MC, Kerpel R. [Standardization and reliability of anthropometric measurements for population surveys]. *Archivos latinoamericanos de nutricion*. 2007;57(4):335-42.

248. Villalobos-Comparan M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, Rodriguez-Cruz M, Garcia-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(10):2296-301.

249. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. 2010.

250. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*. 2014;344(6189):1280-5.
251. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2013.
252. Durie M. Providing health services to indigenous peoples. *BMJ*. 2003;327(7412):408-9.
253. King M, Smith A, Gracey M. Indigenous health part 2: the underlying causes of the health gap. *Lancet*. 2009;374(9683):76-85.
254. Gracey M, King M. Indigenous health part 1: determinants and disease patterns. *Lancet*. 2009;374(9683):65-75.
255. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell*. 2006;127(2):265-75.
256. Mettus RV, Rane SG. Characterization of the abnormal pancreatic development, reduced growth and infertility in Cdk4 mutant mice. *Oncogene*. 2003;22(52):8413-21.
257. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316(5829):1341-5.
258. Svensson PA, Wahlstrand B, Olsson M, Froguel P, Falchi M, Bergman RN, et al. CDKN2B expression and subcutaneous adipose tissue expandability: possible influence of the 9p21 atherosclerosis locus. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;446(4):1126-31.
259. Lee Y, Dominy JE, Choi YJ, Jurczak M, Tolliday N, Camporez JP, et al. Cyclin D1-Cdk4 controls glucose metabolism independently of cell cycle progression. *Nature*. 2014;510(7506):547-51.
260. Imamura M, Iwata M, Maegawa H, Watada H, Hirose H, Tanaka Y, et al. Genetic variants at CDC123/CAMK1D and SPRY2 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia*. 2011;54(12):3071-7.
261. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2008;8(1):71-7.
262. Flores-Dorantes T, Arellano-Campos O, Posadas-Sanchez R, Villarreal-Molina T, Medina-Urrutia A, Romero-Hidalgo S, et al. Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-C levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010;411(17-18):1214-7.
263. von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *Prospective Cardiovascular Munster. The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3101-8.
264. Brunham LR, Kruit JK, Hayden MR, Verchere CB. Cholesterol in beta-cell dysfunction: the emerging connection between HDL cholesterol and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):55-60.
265. de Haan W, Bhattacharjee A, Ruddle P, Kang MH, Hayden MR. ABCA1 in adipocytes regulates adipose tissue lipid content, glucose tolerance, and insulin sensitivity. *Journal of lipid research*. 2014;55(3):516-23.
266. Rickels MR, Goeser ES, Fuller C, Lord C, Bowler AM, Doliba NM, et al. Loss-of-Function Mutations in ABCA1 and Enhanced beta-Cell Secretory Capacity in Young-Adults. *Diabetes*. 2014.
267. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, Vasanji Z, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nature medicine*. 2007;13(3):340-7.
268. Kruit JK, Wijesekara N, Fox JE, Dai XQ, Brunham LR, Searle GJ, et al. Islet cholesterol accumulation due to loss of ABCA1 leads to impaired exocytosis of insulin granules. *Diabetes*. 2011;60(12):3186-96.

269. Vergeer M, Brunham LR, Koetsveld J, Kruit JK, Verchere CB, Kastelein JJ, et al. Carriers of loss-of-function mutations in ABCA1 display pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes care*. 2010;33(4):869-74.
270. Patankar JV, Brunham LR, Hayden MR. Comment on Rickels et al. Loss-of-Function Mutations in ABCA1 and Enhanced beta-Cell Secretory Capacity in Young Adults. *Diabetes* 2015;64:193-199. *Diabetes*. 2015;64(9):e25-6; discussion e7.
271. Cnop M, Gruppig A, Hoorens A, Bouwens L, Pipeleers-Marichal M, Pipeleers D. Endocytosis of low-density lipoprotein by human pancreatic beta cells and uptake in lipid-storing vesicles, which increase with age. *The American journal of pathology*. 2000;156(1):237-44.
272. Kruit JK, Kremer PH, Dai L, Tang R, Ruddle P, de Haan W, et al. Cholesterol efflux via ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol uptake via the LDL receptor influences cholesterol-induced impairment of beta cell function in mice. *Diabetologia*. 2010;53(6):1110-9.
273. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313(10):1029-36.
274. Westerterp M, Bochem AE, Yvan-Charvet L, Murphy AJ, Wang N, Tall AR. ATP-binding cassette transporters, atherosclerosis, and inflammation. *Circulation research*. 2014;114(1):157-70.
275. Zhu X, Owen JS, Wilson MD, Li H, Griffiths GL, Thomas MJ, et al. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor trafficking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol. *Journal of lipid research*. 2010;51(11):3196-206.
276. Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, Ranalletta M, Lamkanfi M, Han S, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2008;118(18):1837-47.
277. Bochem AE, van der Valk FM, Tolani S, Stroes ES, Westerterp M, Tall AR. Increased Systemic and Plaque Inflammation in ABCA1 Mutation Carriers With Attenuation by Statins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(7):1663-9.
278. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*. 2011;17(2):179-88.
279. Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, Zaki MH, van de Veerdonk FL, Perera D, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(37):15324-9.
280. Sahade V, Franca S, Badaro R, Fernando Adan L. Obesity and postprandial lipemia in adolescents: risk factors for cardiovascular disease. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*. 2012;59(2):131-9.
281. Wagner Fahlin AM SQJ, Pérez Pérez A. Diabetes mellitus y lipemia posprandial *EndocrinolNutr*. 2000;47:311-21.
282. Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):353-60.
283. Ascaso JF. [Advances in cholesterol-lowering interventions]. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*. 2010;57(5):210-9.
284. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *European heart journal*. 1998;19 Suppl A:A24-30.
285. Pineda-Tenor D, Micheloud D, Berenguer J, Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Garcia-Broncano P, et al. SLC30A8 rs13266634 polymorphism is related to a favorable cardiometabolic lipid profile in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2014;28(9):1325-32.

286. Stancakova A, Paananen J, Soininen P, Kangas AJ, Bonnycastle LL, Morken MA, et al. Effects of 34 risk loci for type 2 diabetes or hyperglycemia on lipoprotein subclasses and their composition in 6,580 nondiabetic Finnish men. *Diabetes*. 2011;60(5):1608-16.
287. Liu S, Qian Y, Lu F, Dong M, Lin Y, Li H, et al. Genetic variants at 10q23.33 are associated with plasma lipid levels in a Chinese population. *J Biomed Res*. 2014;28(1):53-8.
288. Chaudhary R, Likidilid A, Peerapatdit T, Tresukosol D, Srisuma S, Ratanamaneechat S, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:36.
289. Li N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis*. 2014;233(1):130-8.
290. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell metabolism*. 2012;15(5):585-94.
291. Boon J, Hoy AJ, Stark R, Brown RD, Meex RC, Henstridge DC, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):401-10.
292. Haus JM, Kashyap SR, Kasumov T, Zhang R, Kelly KR, Defronzo RA, et al. Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance. *Diabetes*. 2009;58(2):337-43.
293. Sanchez-Quesada JL, Perez A. Modified lipoproteins as biomarkers of cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2013;60(9):518-28.
294. Kinscherf R, Claus R, Deigner HP, Nauen O, Gehrke C, Hermetter A, et al. Modified low density lipoprotein delivers substrate for ceramide formation and stimulates the sphingomyelin-ceramide pathway in human macrophages. *FEBS letters*. 1997;405(1):55-9.
295. Andalibi A, Liao F, Imes S, Fogelman AM, Lusis AJ. Oxidized lipoproteins influence gene expression by causing oxidative stress and activating the transcription factor NF-kappa B. *Biochemical Society transactions*. 1993;21 (Pt 3)(3):651-5.
296. Lusis AJ, Navab M. Lipoprotein oxidation and gene expression in the artery wall. New opportunities for pharmacologic intervention in atherosclerosis. *Biochemical pharmacology*. 1993;46(12):2119-26.
297. Claus R, Fyrnys B, Deigner HP, Wolf G. Oxidized low-density lipoprotein stimulates protein kinase C (PKC) and induces expression of PKC-isotypes via prostaglandin-H-synthase in P388D1 macrophage-like cells. *Biochemistry*. 1996;35(15):4911-22.
298. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free radical biology & medicine*. 1992;13(4):341-90.
299. Merrill AH, Jr., Hannun YA, Bell RM. Introduction: sphingolipids and their metabolites in cell regulation. *Advances in lipid research*. 1993;25:1-24.
300. Fuks Z, Haimovitz-Friedman A, Kolesnick RN. The role of the sphingomyelin pathway and protein kinase C in radiation-induced cell kill. *Important advances in oncology*. 1995:19-31.
301. Hannun YA. The sphingomyelin cycle and the second messenger function of ceramide. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(5):3125-8.
302. Kolesnick RN. Sphingomyelin and derivatives as cellular signals. *Progress in lipid research*. 1991;30(1):1-38.
303. Zhang HF, Basra HJ, Steinbrecher UP. Effects of oxidatively modified LDL on cholesterol esterification in cultured macrophages. *Journal of lipid research*. 1990;31(8):1361-9.
304. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260(13):1917-21.

305. Chan KH, Niu T, Ma Y, You NC, Song Y, Sobel EM, et al. Common genetic variants in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG) and type 2 diabetes risk among Women's Health Initiative postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):E600-4.
306. Mtiraoui N, Turki A, Nemr R, Ehtay A, Izzidi I, Al-Zaben GS, et al. Contribution of common variants of ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPARgamma, SLC30A8 and TCF7L2 to the risk of type 2 diabetes in Lebanese and Tunisian Arabs. *Diabetes Metab*. 2012;38(5):444-9.
307. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-Lopez MG, Rodriguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vazquez R, et al. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Human biology*. 2007;79(1):111-9.
308. Huang X, Zhao J, Zhao T. Effects of peroxisome proliferator activated receptor-gamma 2 gene Pro12Ala polymorphism on fasting blood lipids: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):136-44.
309. Masud S, Ye S. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet*. 2003;40(10):773-80.
310. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes*. 2001;50(3):686-9.
311. Weedon MN. The importance of TCF7L2. *Diabet Med*. 2007;24(10):1062-6.
312. Le Lay S, Robichon C, Le Liepvre X, Dagher G, Ferre P, Dugail I. Regulation of ABCA1 expression and cholesterol efflux during adipose differentiation of 3T3-L1 cells. *Journal of lipid research*. 2003;44(8):1499-507.
313. Le Lay S, Krief S, Farnier C, Lefrere I, Le Liepvre X, Bazin R, et al. Cholesterol, a cell size-dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(20):16904-10.
314. Dugail I, Le Lay S, Varret M, Le Liepvre X, Dagher G, Ferre P. New insights into how adipocytes sense their triglyceride stores. Is cholesterol a signal? *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2003;35(4):204-10.
315. Acuna-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hunemeier 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(14):2877-85.
316. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.
317. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *Journal of clinical pathology*. 1969;22(2):158-61.
318. Roeschlau P, Bernt E, Gruber W. Enzymatic determination of total cholesterol in serum. *Zeitschrift fur klinische Chemie und klinische Biochemie*. 1974;12(5):226.
319. Wiebe DA, Bernert JT, Jr. Influence of incomplete cholesteryl ester hydrolysis on enzymic measurements of cholesterol. *Clinical chemistry*. 1984;30(3):352-6.
320. Friedwald WT LR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18:499-502.
321. Trinder P, Webster D. Determination of HDL-cholesterol using 2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoic acid with a commercial CHOD-PAP reagent. *Annals of clinical biochemistry*. 1984;21 (Pt 5):430-3.
322. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *Journal of lipid research*. 2003;44(11):2193-201.

XI. ANEXO 1

1.1 Cálculo de tamaño de muestra

Fórmula para el cálculo del tamaño de muestra para la estimación de proporciones en una población finita.

$$n = \frac{N * Z\alpha^2 p * q}{d^2 * (N - 1) + Z\alpha^2 * p * q}$$

N= Total de la población.

$$Z\alpha^2 = 1.96^2$$

p = proporción esperada

$$q = 1-p$$

d = precisión

ANEXO 2

2.1 Antecedentes etnia Maya

Hace unos 4,500 años un grupo proto-maya se estableció en Los Altos Cuchumatanes en el actual departamento de Huehuetenango, Guatemala; posteriormente, los mayas ocuparon los estados de Yucatán, Campeche, Quintana Roo, Chiapas, parte de Tabasco, las repúblicas de Guatemala y Belice, y las partes occidentales de Honduras y El Salvador.

La cultura maya se ha dividido para su estudio en tres periodos históricos: el Preclásico (2500 a.C.-300 d.C.), el Clásico (300-900 d.C.), y el Postclásico (1000-1541 d.C.).

Durante el periodo Clásico se consolidó la teocracia dirigente de las ciudades-Estado, dándose la más alta expresión de la arquitectura religiosa y suntuaria; las ciencias matemáticas, el calendario, la escritura, las bellas artes y la astronomía. Desarrollaron técnicas hidráulicas y de cultivos intensivos, lo que permitió alimentar a una numerosa población. A mediados del siglo X, alrededor del año 900 d.C., las ciudades de la civilización maya fueron abandonadas.

En el Postclásico (1000-1524/41 d.C.), se reestructuró la sociedad maya debido a las influencias de grupos del Altiplano central mexicano, a través de los putunes de Tabasco que migraron a la península: los itzáes y los xiues. Hacia el año 987 se registró la llegada de Quetzalcóatl, difundándose el culto a Kukulcán (Serpiente Emplumada). Este periodo se caracterizó por una intensa actividad mercantil en un

área que abarcaba desde el Altiplano central mexicano hasta Honduras. La ciudad-Estado más importante fue Chichén Itzá, destruida en el año 1250 d.C.

La sociedad maya estaba altamente estratificada: en la cúspide se encontraba la nobleza, políticos, sacerdotes y militares de alto rango; en seguida se encontraba un sector medio formado por campesinos ricos, profesionistas especializados y altos funcionarios y, por último, campesinos, pescadores y artesanos denominados macehuales. En el último estrato estaban los esclavos.

A la llegada de los conquistadores, los mayas se resistieron a la invasión; los españoles tardaron 19 años en someter el norte y parte del centro de la península, mientras que algunas provincias del oriente, del noreste y del sur se mantuvieron rebeldes o *j-wíit-es*, física y culturalmente alejadas del dominio español.

Los españoles impusieron la encomienda, que permitió controlar la mano de obra nativa y obtener tributo. En la segunda mitad del siglo XVIII, el sistema de encomienda fue sustituido por la hacienda maicero-ganadera por medio de la cual los nativos quedaban como asalariados endeudados.

Hacia 1820, los criollos se apropiaron de más tierras comunales de los mayas e incrementaron la producción de henequén y de caña de azúcar, cultivos que desplazaron al maíz.

En 1847 se inició la Guerra de Castas, en la que los mayas luchaban por la recuperación de sus tierras y de sus ancestrales derechos culturales; después de tres años de guerra, los insurrectos llegan a sitiar las ciudades de Mérida y

Campeche; posteriormente, las tropas indígenas se retiran y los yucatecos aprovechan la oportunidad para recuperarse militarmente.

Para 1850 los rebeldes se internaron en la selva del oriente y sureste peninsular, en lo que actualmente es el estado de Quintana Roo. Desde allí reorganizaron sus ataques mediante tácticas guerrilleras. Hacia 1890 ya habían reestructurado su vida social en torno a sus creencias religiosas milenaristas, la agricultura y las actividades defensivas de guerrilla. Para 1901, las tropas federales arrasaron con el santuario "Chan Santa Cruz" (hoy Carrillo Puerto), bastión de los rebeldes, quienes se retiraron a otros poblados de la selva. En 1904 la parte oriental de la península es convertida en territorio nacional.

Hacia 1920, atraídos por la bonanza del chicle, gente de diversas partes del país llegaron a las regiones boscosas quintanarroenses; sin embargo, los mayas rebeldes organizaron sus propias cuadrillas de trabajo y no permitieron la entrada de extraños a su territorio; se pacificaron hasta 1936, llegando a acuerdos con las autoridades gubernamentales mediante los cuales sus nueve pueblos, reconocidos como zona maya, fueron dotados de un ejido en el centro de Quintana Roo.

Durante el Porfiriato, la situación social en el norte de Yucatán era deplorable para los campesinos mayas y los inmigrantes de origen yaqui, chino y coreano, quienes trabajaban como peones acasillados en los gigantescos plantíos de henequén, que abarcaban unos 50 km² alrededor de la ciudad de Mérida. Después de la Revolución, se otorgó a estos trabajadores escasas parcelas de poco rendimiento. La manipulación del poder económico y político del grupo mestizo fue un obstáculo

para que el reparto agrario fuera aplicado en forma efectiva. Entre 1920 y 1930 la tierra repartida fue mínima y casi toda ella, fuera del área henequenera.

Entre 1935 y 1938, bajo el régimen del presidente Lázaro Cárdenas, se llevó a cabo la expropiación del 70% de las tierras de las haciendas henequeneras y se incluyó a los peones acasillados entre los beneficiarios. A partir de 1938 se estableció el "gran ejido" henequenero organizado colectivamente con campesinos y ex hacendados, ahora pequeños propietarios, integrando una comisión reguladora de la producción que duraría hasta 1955; esta organización funcionó como una inmensa plantación estatal que no benefició a los indígenas. En 1955, el gobierno federal tomó el control de los ejidos henequeneros, disolviendo la comisión y colocándola bajo responsabilidad del Banco Nacional de Crédito Ejidal, sin embargo, la posesión de las máquinas desfibradoras, continuó en poder de los ex hacendados.

En 1963 fue creada la empresa paraestatal Cordemex, S.A. de C.V., misma que centralizaría toda la producción industrial henequenera; ésta sólo generó beneficios económicos y políticos a un pequeño número de funcionarios, por lo que en mayo de 1992, después de muchas protestas por parte de los cordeleros y campesinos, fue decretado el cierre definitivo de Cordemex. A los trabajadores del henequén se les dio una mínima indemnización.

Lengua

De acuerdo con la clasificación lingüística, el maya pertenece al grupo mayatotonaco que ha gozado de un desarrollo literario, especialmente durante la época

de la denominada Guerra de Castas en la segunda mitad del siglo XIX, cuando los documentos oficiales eran escritos en maya.

Esta lengua es hablada por los nativos peninsulares y por una gran parte de la población mestiza que la utiliza como un elemento de interacción en sus relaciones sociales. Las zonas agrícolas maiceras presentan los porcentajes más altos de población monolingüe de maya.

Las mujeres emplean más la lengua maya que los hombres, y las nuevas generaciones hablan más el español que el maya, pues este idioma es relegado al ámbito doméstico.

Salud

Los mayas consideran que las enfermedades pueden ser de origen natural o provocadas por hechizos, envidias, o por seres sobrenaturales. Las enfermedades naturales o lu'um kaabil se deben a la constitución misma de la persona; las sobrenaturales ik'naal (viento) pueden ser provocados por "la pérdida del alma", los "malos aires", el "mal de ojo", la brujería o el desequilibrio entre los alimentos considerados como "fríos" o "calientes".

Los mayas acuden preferentemente con curanderos, y algunos de ellos tienen conocimientos de acupuntura; las comadronas atienden los partos de indígenas y mestizas.

Con los términos de j-meen (el que hace porque sabe) o de yum k'in (el señor del culto solar) se designa a los especialistas; los más reconocidos son los "yerbateros" o curanderos (ts'a ts'aak); los médicos diagnosticadores que indican qué "mal

viento" o "aire" causó la enfermedad, y en ocasiones curan al enfermo; los yoot'o'ob, masajistas que expulsan la enfermedad provocada por "vientos" o "aires" que se alojan en los músculos y tendones; y el utskinaj bak (huesero). El nojoch aj k'aansaj o "gran maestro" aconseja en caso de conflictos personales y dirige varios rituales; los j-meeno'ob o santiguadores que con sus rituales neutralizan las fuerzas naturales, y sobrenaturales, que causan el "viento de agua" del mediodía, que sopla del poniente o chik'in'ik.

Vivienda

Las casas de los mayas peninsulares son de planta absidal, redondeada en los dos extremos, con paredes de varas entretejidas (bajareque), techos de dos aguas de hojas de guano, palma o zacate, sobre una base de tierra apisonada (buk'tun). En estas construcciones se emplean bejucos para las ligaduras en lugar de clavos.

En la construcción de la vivienda participan los varones de la familia, y en ocasiones reciben ayuda de parientes y amigos. En los poblados grandes existen técnicos especializados, que trabajan en "cuadrillas" y perciben un salario.

El mobiliario es sumamente sencillo en los lugares más apartados, mientras que en los poblados mayores se multiplica con enseres y muebles modernos. Se compone generalmente de sillas de madera con asientos de cuero, bancos de tronco, una mesa, hamacas de hilo de henequén o de algodón; petacas de palma, cestos de bejuco para las semillas y para la ropa, roperos, baúles y máquinas de coser. En la cocina tradicional está un fogón (k'oben) y diversos utensilios, algunos tienen estufas de gas.

Territorio, ecología y reproducción social

En toda la península de Yucatán predominan los terrenos calcáreos, pedregosos y, en general, planos. El clima es templado subhúmedo, con precipitaciones pluviales que oscilan entre los 600 y los 1 500 mm anuales. En Quintana Roo y Campeche el clima es cálido, húmedo y subhúmedo, con lluvias en verano; la temperatura promedio es superior a los 22°C; la precipitación pluvial anual oscila entre los 1 000 mm en el norte, a los 2 000 mm en el sureste.

En Yucatán, el monocultivo tradicional henequenero significó la reducción del espacio para el cultivo del maíz, y con el desplome de la industria henequenera los terrenos son abandonados y convertidos en matorrales.

Durante las dos últimas décadas, el desarrollo de las zonas urbanas, de la ganadería y el incremento de la citricultura, han modificado significativamente la superficie boscosa que se ha reducido de 19 millones de ha, a sólo 9 millones. Esta área era la reserva de especies vegetales comestibles, maderables y medicinales.

Según datos estadísticos, el 45% de los campesinos han emigrado a Cancún, Isla Mujeres, Cozumel o Mérida, en busca de trabajo. El fenómeno migratorio es creciente. Los recién emigrados se enfrentan con problemas como son asentamientos irregulares, empleos subcalificados y mal pagados, viviendas de mala calidad, etcétera. La migración al extranjero es, principalmente, hacia Belice, Guatemala, Estados Unidos y Canadá.

Organización social

En la pirámide social se encuentran en primer término los "blancos" o ts'oulo'ob, quienes detentan el control político y económico de la región. En este grupo también están los ricos comerciantes de ascendencia siria y libanesa, que migraron a la península a principios de este siglo.

En segundo lugar se encuentran los "mestizos finos", quienes se reconocen como descendientes de la desaparecida aristocracia maya; visten ropa suntuaria que indica su estatus económico y se precian de hablar "la maya" con soltura y elegancia.

Después, se encuentra el gran conglomerado de los "mestizos"; la mayoría de éstos hablan maya y español. En las ciudades se ocupan como obreros, artesanos, comerciantes o empleados públicos; en los pueblos y en las aldeas pueden ser ejidatarios, peones, pequeños propietarios, profesores, etcétera.

Los "mayeros" o macehuales son campesinos predominantemente monolingües, que habitan en las áreas maiceras alejadas de los centros urbanos. En el pueblo de Xocen Cah, los macehuales se identifican como la "raza de la Cruz" y se organizan en torno al culto de la cruz de piedra, la "del centro del mundo".

Finalmente estarían los "macehuales rebeldes" o jwíit'o'ob o koompas descendientes de los insurrectos de la Guerra de Castas, quienes habitan en la región central del estado de Quintana Roo y se organizan en torno al culto milenarista de la Cruz Parlante. En la actualidad, éstos no superan los 10 mil.

Cada municipio tiene un presidente, así como consejales o ediles, jueces de paz y policías. Estas autoridades están subordinadas a los gobiernos de cada estado. En los pueblos indígenas de la parte central de Quintana Roo, hay cargos militares de general, comandante, capitán y sargento; junto con el nojoch tata, los escribientes (sagrados) y los rezadores, conforman un selecto grupo que está integrado a la administración municipal.

Para un acuerdo matrimonial, los padres del joven realizan varias visitas a la casa de la familia de la muchacha, llevando bebida y cigarros; en la última visita, si es concertada la boda, llevan pan y chocolate. En la ceremonia llamada múujul o "entrega de la dote", el joven lleva a la novia diversos objetos suntuarios, comida y bebida para esa ocasión; el novio realiza el ja'ankabil "servicio del yerno", que es trabajo en las labores agrícolas.

La relación de compadrazgo es importante en lo que se refiere al bautizo católico y al bautizo tradicional, denominado jeets meek', "abrazar a horcajadas"; para "abrir" el entendimiento, tanto a las niñas como a los varoncitos, durante la ceremonia les colocan en las manos los utensilios de trabajo relacionados con su sexo.

Cosmogonía y religión

Según los mayas de la antigüedad, el universo estaba compuesto por trece planos celestes y nueve subterráneos; cada uno de ellos estaba bajo la regencia de una deidad determinada. La tierra constituía el primer plano de los trece que habitaban los dioses buenos llamados Oxlajun-ti'-k'u', en los nueve de abajo, habitaba el grupo de los dioses malignos, conocidos como Bolon-te'-K'u'; en el último de estos planos estaba el infierno o metnal, regido por Aj Puch, "Señor-Destructor o de la Muerte".

Los fenómenos naturales que más influencia tienen en la vida de la gente son las lluvias, los vientos, los truenos y los relámpagos. Para estar en buenos términos con todos los dioses y espíritus que mueven estas fuerzas, el hombre maya emplea la persuasión y el ruego a través de fórmulas mágicas y ceremonias rituales. Para ellos, el mundo sobrenatural es tan real y efectivo como el mundo material.

De acuerdo con los nativos de Yucatán, existen siete cielos sobre la tierra, cada uno de los cuales tiene un agujero en el centro; una ceiba gigantesca se yergue en el centro de la tierra y extiende sus ramas pasando por esos agujeros a través de los diversos cielos hasta llegar al séptimo plano donde reside "El Gran Dios" de los ts'uulo'ob ("blancos"). Por medio de este árbol las almas de los muertos pasan de un cielo a otro, hasta llegar al más alto donde, por fin, permanecen.

En los planos inmediatamente inferiores al que ocupa "El Gran Dios" (Jáyal Dios), están distribuidos todos los demás dioses conocidos como Yumtsilo'ob, así como los "guardianes" de los animales silvestres y los K'ak'as báalo'ob, que son espíritus maléficos o demoniacos.

En antiguas leyendas se menciona la destrucción de mundos anteriores al actual; los dos primeros fueron devastados por un diluvio. Después de esto, vinieron los macehualo'ob de los que descienden los mayas actuales. En la primera época habitaron los p'uuso'ob o "pequeños-seres-con grandes-poderes"; después vivieron los itza'es, que fueron "hombres santos" y a los que se atribuye la construcción de grandes edificios, por medios mágicos. Posteriormente, aparecieron los mayas que vivieron en esos mismos lugares, pero no edificaron nuevas construcciones.

Los mayas fincan su visión del mundo en torno del cultivo del maíz. En algunos lugares aún se rinde culto a deidades mayas prehispánicas como los cháak-es o dioses de la lluvia, a quienes se les ofrecen ceremonias anuales denominadas ch'a cháak con objeto de atraer las lluvias y obtener buenas cosechas en las milpas. También se venera a los "dueños" de todas las cosas y animales, a los Yumtsilo'ob.

Cada pueblo posee un santo patrono y en algunos lugares hay "cofradías" que se encargan de cuidar su imagen y de hacer su fiesta anual. En la "zona maya" de Quintana Roo, el Nojoch Tata o Gran Padre mantiene los rituales para la "Cruz Parlante" protectora del grupo de los cruzo'ob o "rebeldes".

Relaciones con otros pueblos

Las diferencias sociales en la península se evidencian en la estructura residencial; los mestizos ricos y algunos ts'uulo'ob (blancos, ricos) ocupan la parte central de la población, en tanto que los macehuales pobres viven en la periferia. Existen muchos términos peyorativos con los que "los blancos" designan a las personas de origen maya; la mayor parte de estos términos son vocablos mayas o derivaciones de palabras mayas.

En el pueblo de Chichima, al sur de Valladolid, los nojoch máak (integrantes del consejo de ancianos) mantienen una dura disputa con los representantes de los partidos políticos; lo mismo sucede en la zona maya del estado de Quintana Roo, donde los representantes oficiales del gubernamental Consejo Supremo Maya son repudiados por los koampas o "rebeldes".

ANEXO 3

3.1 Carta consentimiento informado



Estudio de Diversidad Genómica en Poblaciones Nativas Mexicanas



Secuenciación Completa del Genoma como Recurso de Investigación para Estudios Evolutivos y Aplicados a la Salud

CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas sobre este proyecto?

Si usted tiene preguntas acerca de la recolección de muestras, sus derechos en este proyecto o sobre el almacenamiento de las mismas, contacte a la Comisión de Ética del Hospital Juárez de México. (0155557477684)

Por favor lea la siguiente información, mediante su elección y firme si usted está de acuerdo:

Estoy de acuerdo:

- En donar una muestra de sangre;
- En que a partir de la muestra se me realicen exámenes bioquímicos como: glucosa, colesterol, triglicéridos, insulina, entre otros, cuyos resultados me serán entregados para evaluar el estado de mi salud.

- En que a partir de la muestra se haga la extracción de ADN para realizar estudio genómicos.
- En que a partir de la muestra se haga una línea celular que permitirá a los investigadores una cantidad ilimitada de ADN y materiales biológicos durante mucho tiempo;
- En que la línea celular y ADN se utilicen tanto en el estudio de Diversidad Genómica en Poblaciones Nativas Mexicanas como en otros estudios que se describen en esta forma de consentimiento.
- En que toda la información genética de la muestra sea depositada en bases de datos científicos de libre acceso (públicas) en Internet.
- En que una vez que la muestra haya sido estudiada, no podré retirar la información de mi muestra de las bases de datos científicas.

He leído o escuchado toda la información, he hecho todas las preguntas que he tenido, y todas mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Soy consciente que dar una muestra es mi decisión.

Acepto que se me realice la toma de muestra de sangre periférica.

Lugar y fecha: _____

Nombre del paciente: _____

Dirección: _____

Firma del paciente: _____

¿Se le otorgó copia al paciente? _____ Sí _____ No

Firma del Investigador: _____

Testigo 1 (firma): _____

Testigo 2 (firma): _____

3.2 Cuestionario



Estudio de Diversidad Genómica en Poblaciones Nativas Mexicanas: Secuenciación Completa del Genoma como un Recurso de Investigación para Estudios Evolutivos y Aplicados a la Salud



Datos personales:

Nombre: _____ Fecha de nacimiento: _____

Ocupación: _____ Estado Civil: _____

Sexo: _____ Dirección: _____

Escolaridad: _____ Origen étnico _____

Datos antropométricos:

Peso: _____ kg Talla: _____ m IMC _____

Cintura: _____ cm Cadera: _____ cm ICC _____

Tensión arterial _____

Destrostix _____

Enfermedades:

Diabetes _____ Hipertensión: _____ Hiperlipidemia: _____

Otra: _____

Antecedentes heredofamiliares:

¿Tiene o tuvo algún familiar directo con diabetes mellitus? _____

Observaciones

Ingiere alcohol: _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Toma refresco _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Fuma: _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Jugos/fruta fresca: _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Café/té/atole: _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Pan/tortillas/pan dulce: _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Huevos/frijoles/carne: _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Verduras de hoja verde/zanahorias/chayotes/papas: _____ poco _____ moderadamente _____ frecuentemente _____

Realiza algún ejercicio: _____ ¿Cuál? _____

QUE COMIÓ EN LAS ÚLTIMAS 24 HRS _____

ANEXO 4

4.1 Preparación de reactivos

4.1.1 Solución de sacarosa-tritón 2x

Reactivo	Cantidad
Sacarosa	219g
Tris base	2.42g
MgCl ₂	2.03g
Tritón	10mL

Aforar a un litro con H₂O desionizada

Ajustar a pH 7.6, filtrar y almacenar a 4°C

4.1.2 Proteinasa K 5mg/mL

Reactivo	Cantidad
Proteinasa (0.50 g)	50 mg y llevarlo a 10ml

Mezclar completamente

Hacer alícuotas de 500 microlitros

Almacenar a 20 ° C

4.1.3 Buffer TBE 5 X (1000mL)

Reactivo	Cantidad
Tris base	54 g
Ácido bórico	27.5 g
EDTA 0.5 M pH 8.0	20 mL

Aforar a 1000 mL con H₂O DD y filtrar.

Almacenar a temperatura ambiente

4.1.4 EDTA 0.5 M pH 8.0 para 500 mL

Reactivo	Cantidad
EDTA	93.05 g

Disolver en 400 mL de agua DD

Ajustar a pH: 8.0

Aforar a 500 mL

4.1.5 Buffer de carga para 10 mL para DNA

Reactivo	Cantidad
Azul de bromofenol 0.25%	25 mg
Cianol-Xileno 0.25%	25 mg
Ficol 400 15.0%	15 mg

Disolver en 10 mL de agua DD

4.1.6 Buffer de lisis nuclear

Reactivo	Cantidad
Tris base	1.21 g (10 mM)
Na Cl	23.40 g (400 mM)
Na ₂ EDTA	0.75 g (2mM)

Llevar a 500 mL y esterilizar

4.1.7 Cloruro de sodio saturado

Reactivo	Cantidad
Cloruro de sodio	350 g
Agua	1 L

Disolver los 350 g de Na Cl en el Litro de agua. Solubilizar lo más posible

Queda una capa de sal en el fondo

Almacenar a T° A°

4.2 Extracción de ADN

La extracción de ADN se realizó por un método modificado de Miller *et al* (316): Se obtuvo una muestra de sangre con anticoagulante (EDTA) en tubos de 4 mL. Cada una de estas muestras se transfirió a un tubo cónico de 15 mL, se adicionó 5 mL de sacarosa-tritón 2x y 3 mL de H₂O destilada; se agitó vigorosamente cada 5 min por 20 min en un baño con hielo, posteriormente se centrifugó a 2500 rpm por 15 min. Se desecha el sobrenadante y se lava el pellet con 3 mL de sacarosa-tritón 1X centrifugando nuevamente a 2,500 rpm por 15 min. Se decanta el sobrenadante y se adiciona al pellet 1 mL de buffer de lisis de glóbulos rojos (ANEXO), después de este paso de eliminación de las células anucleadas, posteriormente se procedió a lisar los leucocitos, adicionando 55 µL de SDS y 30 µL de proteinasa K. Se dejan los tubos en agitación por 24 Hrs en baño maría a 37°C. Seguidamente las proteínas fueron eliminadas mediante precipitación salina (salting-out) adicionando 600 µL de cloruro de sodio saturado agitándolo vigorosamente, seguidamente se centrifuga a 3,000 rpm por 20 min. Posteriormente se transfiere el sobrenadante a un tubo cónico de 15

mL, en donde el DNA fue precipitado por adición de 2 volúmenes de alcohol absoluto iguales al del sobrenadante, para luego invertir el tubo y recuperar el ADN con una pipeta Pasteur sellada en forma de gancho en la interfase. Posteriormente se lava la punta de la pipeta con etanol al 75% y finalmente se resuspende el ADN en 200 μ L de H₂O grado molecular un tubos eppendorf en baño seco a 37°C por 20 min.

4.3 Determinación de integridad y concentración de ADN

La integridad de ADN se verificó por electroforesis horizontal utilizando un gel de agarosa al 1.5 % a 90 V por 90 min en tampón 1X de TBE (ANEXO). Un control negativo se utilizó para determinar una posible contaminación de las muestras amplificadas. El gel se tiñó con bromuro de etidio (0.5 μ L) (Figura 22). La concentración de ADN se determinó con un espectrofotómetro NanoDrop 1000 (Thermo SCIENTIFIC) con una absorbencia de 260/280 nm.

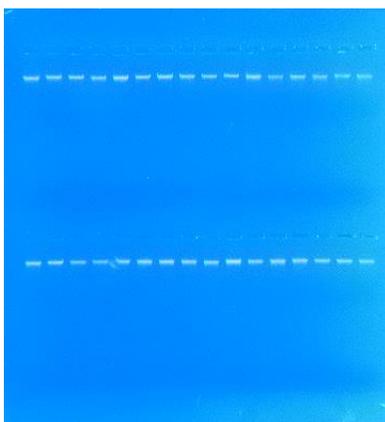


Figura 22. Verificación de integridad de ADN en gel de agarosa.

4.4 Fundamento de las sondas TaqMan

La sonda TaqMan® es un oligonucleótido cuya secuencia es complementaria a la región central del amplicón. Tiene una secuencia de 13 a 18 nucleótidos que presenta en el extremo 5' una marca fluorescente (reportero) y en el extremo 3' un apagador (quencher). Cuando estas dos moléculas se encuentran unidas por la sonda, toda la fluorescencia emitida por el reportero, es absorbida por el apagador y la fluorescencia global es igual a cero, a este fenómeno se conoce como transferencia de resonancia de energía fluorescente (FRET, por sus siglas en inglés).

(Figura 23)

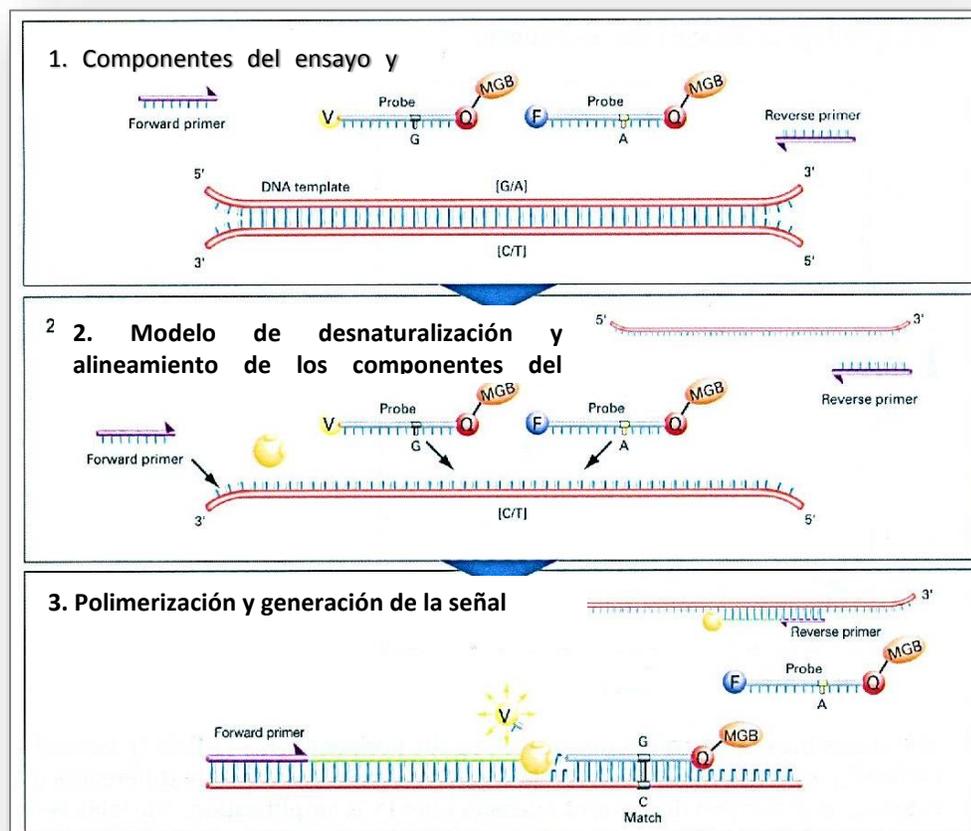


Figura 23. Fundamento de las sondas Taqman.

Las sondas TaqMan® tienen una temperatura de fusión mayor que los iniciadores por lo que, durante la etapa de alineación, la sonda se une a su secuencia blanco específica antes que los iniciadores. De esta forma cuando la ADN polimerasa se une al extremo 3' del iniciador e inicia la elongación, a su paso se encuentra con la sonda y la degrada debido a su actividad exonucleasa 5' - 3'. Al degradarse libera al reportero del apagador lo que suprime el fenómeno FRET y la fluorescencia emitida puede ser detectada por el equipo. Dado que la fluorescencia emitida es proporcional a la cantidad de sonda degradada, y esta es proporcional a la cantidad de templado generado, esto permite visualizar el incremento de amplicón a lo largo de la reacción de PCR. Para la genotipificación se emplean dos sondas de manera simultánea marcadas con fluoróforos diferentes; las dos sondas VIC y FAM (V, F) difieren en secuencia en un solo nucleótido (SNP), esta diferencia es suficiente para realizar la discriminación. Los resultados se muestran como tres grupos: uno corresponde para los homocigotos para el alelo 1, otro para los homocigotos para el alelo 2 y el tercero para los heterocigotos.

4.5 Secuencias de sondas utilizadas en el estudio.

4.5.1 HHEX

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

GACCCTGAGTGCAGGTTTCAGACGTC[C/T]AGAGGAAATGACTTGATGGTACGGA

4.5.2 HNF4 α

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

CAGAATGAGCGGGACCGGATCAGCA[C/T]TCGAAGGTCAAGCTATGAGGACAGC

4.5.3 KCNJ11

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

CGCTGGCGGGCACGGTACCTGGGCT[C/T]GGCAGGGTCCTCTGCCAGGCGTGT

4.5.4 PPAR γ

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAGAAAGCGATTCTTCACTGATAC

4.5.5 CDKN2A/2B

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

CAGCTCACCTCCAGCTTTAGTTTTT[C/T]CATGACAGTAAGTCTATTACCCTCC

4.5.6 SLC30A8

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

TGCTTCTTTATCAACAGCAGCCAGC[C/T]GGGACAGCCAAGTGGTTCCGGAGAGA

4.5.7 CDC123/CAMK1D

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

CCCGGACAATGTTGGGAATTTTTT[C/A/G]TATTTCTTGGCCATTTATATATCTT

4.5.8 TCF7L2

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

TAGAGAGCTAAGCACTTTTTAGATA[C/T]TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG

4.5.9 ABCA1

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

GGCTTCAGGATGTCCATGTTGGAAC[A/G]AAGTACTCGCTCTGCTGCAGCCAGT

4.5.10 SLC16A11

Contexto de la secuencia [VIC/FAM]

CAGGCCGAGGTAGAGATGCAGCAGA[C/T]CGCTGGCGAAAGCCGAGAAGACGA

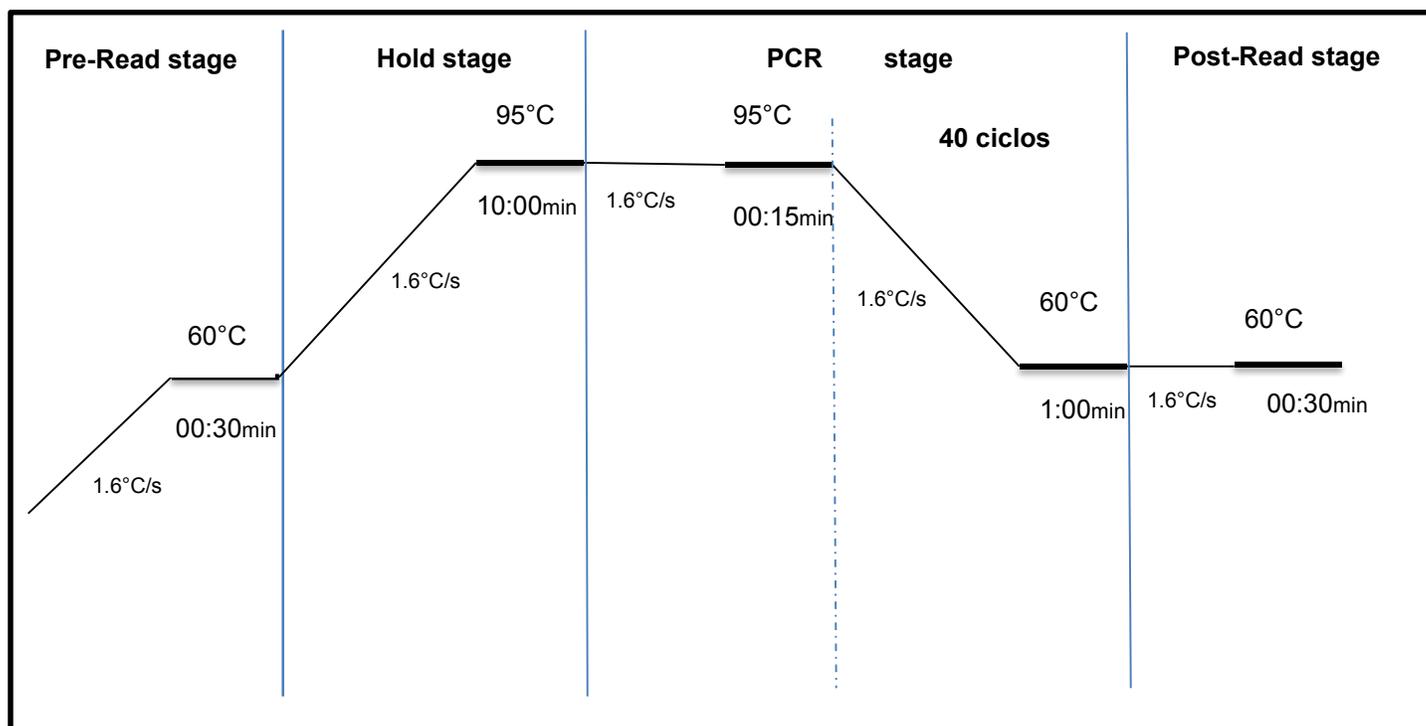
4.6 Protocolos de PCR utilizados

Para los SNPs de *HHEX*, *HNF4 α* , *CDKN2A/2B*, *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D*, *TCF7L2*, *ABCA1* y *SLC16A11*

Cantidades utilizadas por reacción (μ L):

ADN:	1
Master Mix 2X:	4
Sonda 20x:	0.2
H2O:	19.8
Volumen total:	25

Condiciones de PCR:

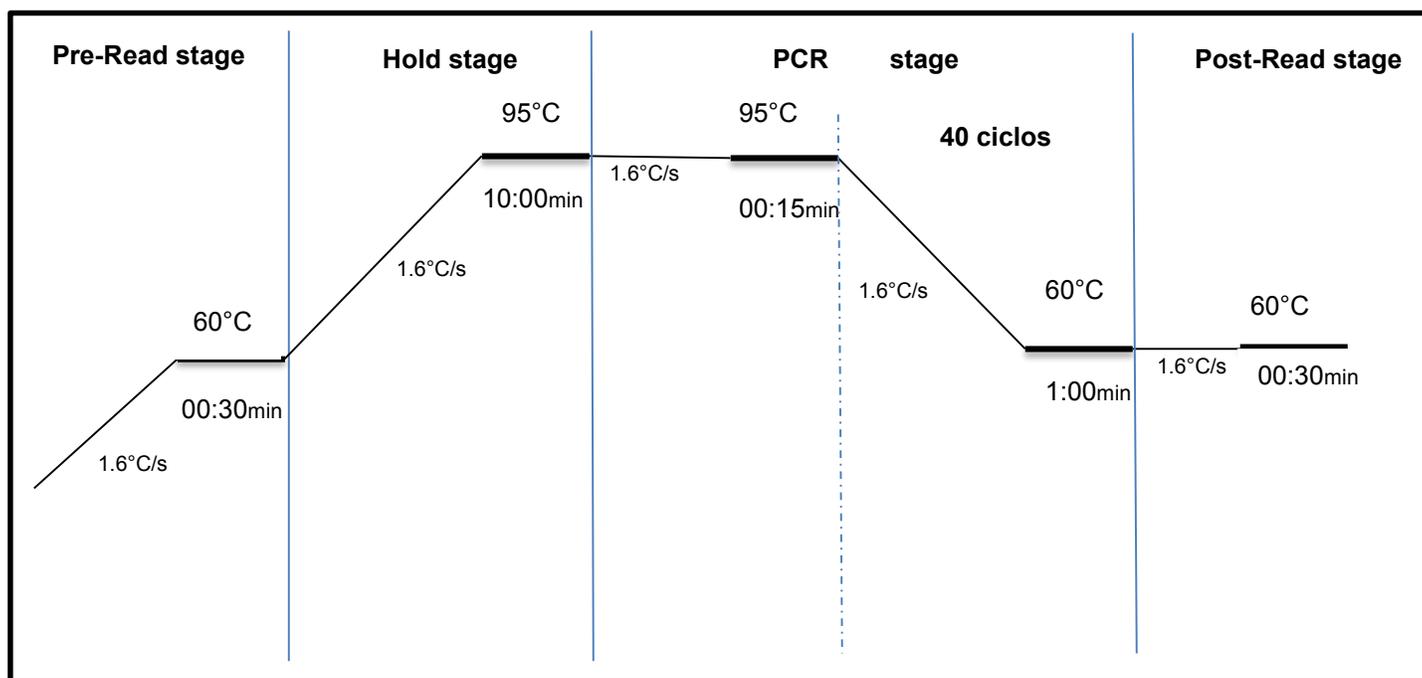


Para el SNP de *KCNJ11*

Cantidades utilizadas por reacción (μL):

ADN:	1
Master Mix 2X:	10
Sonda 20x:	0.3
H2O:	13.7
Volumen total:	25

Condiciones de PCR:

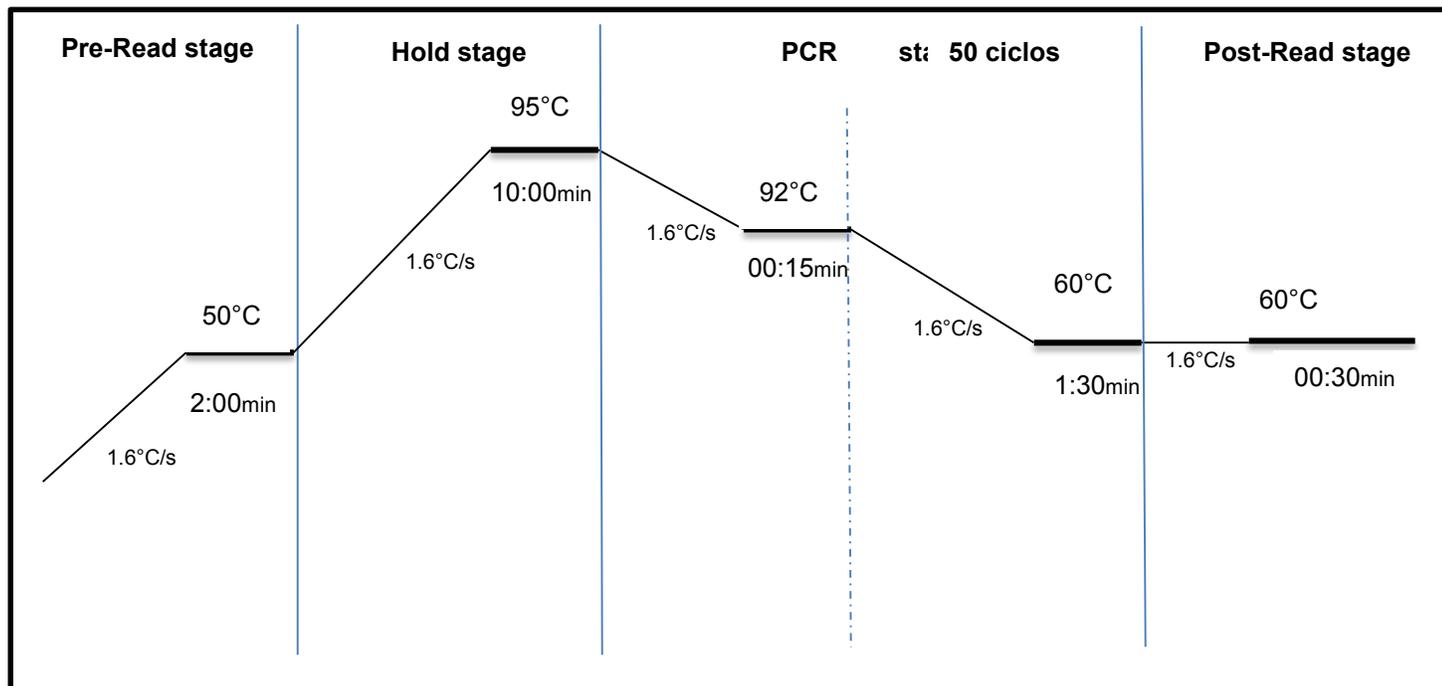


Para el SNP de *PPAR γ*

Cantidades utilizadas por reacción (μL):

ADN:	1
Master Mix 2X:	4
Sonda 20x:	0.4
H ₂ O:	19.6
Volumen total:	25

Condiciones de PCR



ANEXO 5

5.1. Método para la determinación de glucosa.

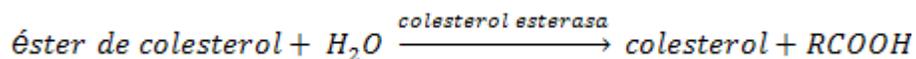
La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol-ampirona en presencia de peroxidasa (POD):



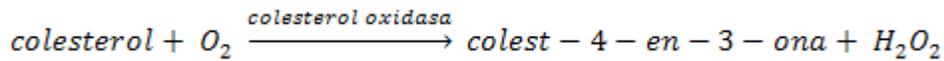
La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada. (317)

4.2. Método para la determinación del colesterol total.

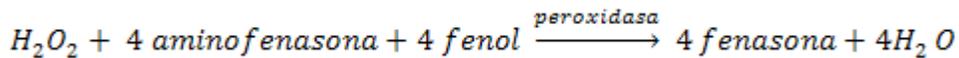
Este método se basa en la determinación de la Δ^4 -colestenoína tras el desdoblamiento enzimático de los ésteres del colesterol por la colesterol-esterasa, después de la transformación del colesterol por la colesteroloxidasa, así como la medición subsiguiente del peróxido de hidrógeno formado a través de una reacción de Trinder. La optimización del desdoblamiento de los ésteres permite la estandarización por estándares primarios y secundarios y una comparación directa con los métodos de referencia de CDC y NIST.



Los ésteres se desdoblan por la acción de la colesterol-esterasa a colesterol libre y ácidos grasos.



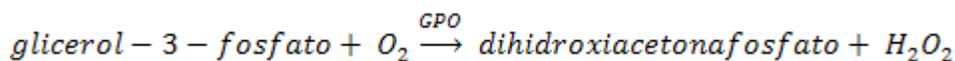
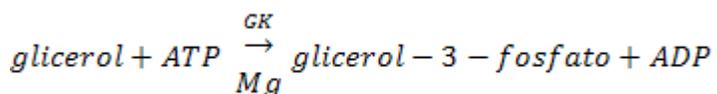
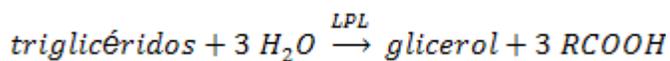
La colesterol oxidasa cataliza entonces la oxidación del colesterol a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno.

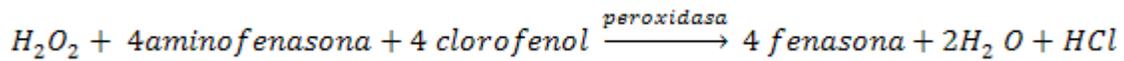


Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminofenasona y fenol para formar un colorante rojo. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración del colesterol y puede medirse fotométricamente (318).

4.3. Método para la determinación de triglicéridos.

El presente método se basa en el trabajo de Wahlefeld empleando una lipasa lipoproteína obtenida de microorganismos para hidrolizar completa y rápidamente triglicéridos a glicerol, con la oxidación subsiguiente a dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la acción catalítica de la peroxidasa con la 4-aminofenasona y 4-clorofenol para formar un colorante rojo en una reacción de punto final según Trinder. (319)





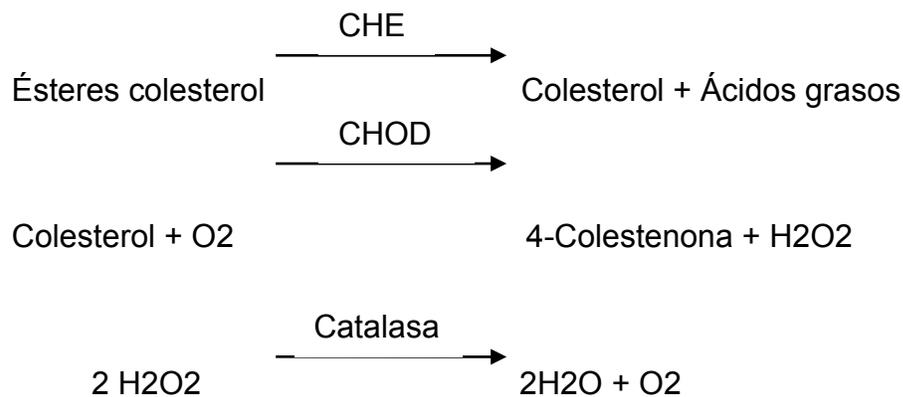
4.4. Cálculo de LDL-C

La determinación de LDL-C se llevará a cabo a través de una modificación a la fórmula de Friedewald (320) para evitar la interferencia causada por la hipertrigliceridemia.

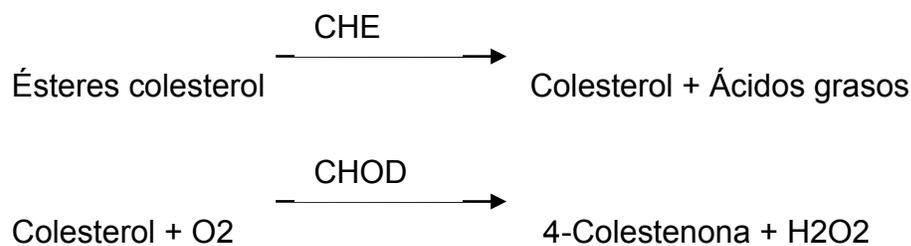
4.5. Determinación de HDL-C

La determinación se realiza en dos pasos:

1º Eliminación de lipoproteínas no-HDL



2º Medición de HDL-C





La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de HDL-C presente en la muestra ensayada. (321)

4.6. Determinación de sdDL-C

A 0.3mL de suero se adicionó un reactivo precipitante (0.3 mL) conteniendo 150 U/mL de heparina de sodio (Sigma H3393, St. Louis, MO) y 90 mmol/L de MgCl_2 (catalogo número 209-09, Nakarai, Tokio, Japón), se mezclaron y se incubaron por 10 min a 37°C. Las muestras se colocaron en un baño con hielo y se dejó reposar por 15 min. Posteriormente se centrifugó a 15,000 rpm por 15 min a 4°C (Termo scientific IECCL31R Multispeed) (322). Se removió una alícuota del sobrenadante y se analizó de manera directa por el método anteriormente descrito para LDL-C.

4.7 Determinación de Insulina

Técnica de sándwich:

1ª incubación: La insulina de 20 μL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado, específico anti-insulina y un anticuerpo monoclonal específico anti-insulina marcado con quelato de rutenio (Quelato Tris [2-2'-bipiridina] rutenio [II] [Rubpy]₃²⁺) forman un complejo en forma de sándwich.

2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la celda de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva maestra incluida en el código de barras del reactivo.

ANEXO 6

6. 1. Carta del comité de Bioética.



**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
COMISIONES DE INVESTIGACIÓN, ÉTICA Y BIOSEGURIDAD**

Agosto 22, 2007.

DRA. GUADALUPE ORTIZ LÓPEZ
COORDINADORA DEL LAB. DE
ENDOCRINOLOGIA MOLECULAR
P R E S E N T E

Muy apreciable Dra. Ortiz:

Muchas gracias por el envío de su protocolo titulado: "ESTUDIO DE LAS VARIANTES POLIMORFICAS DE LOS GENES HNF4A Y SLC30A8 COMO POSIBLES FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DIABETES TIPO 2 EN POBLACIÓN MESTIZA E INDIGENA MEXICANA"

El cual ha sido evaluado por el Comité de Investigación de este Hospital y tengo el gusto de comunicarle que este ha sido aceptado, por lo que podrá Usted contar con todas las facilidades para su desarrollo. Su protocolo ha quedado registrado en la coordinación de protocolos de investigación del Hospital Juárez bajo el folio:

HJM1402/07.08.22

Sin otro en particular, solo quiero aprovechar la ocasión para desearle el mayor de los éxitos en esta empresa.

ATENTAMENTE

Dr. Alejandro Treviño Becerra
Presidente de la Comisión de Investigación

Cop. Comisión de Investigación.

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160 Col. Magdalena de las Salinas C.P. 07760 55.57.47.75.60