



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

COMPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN INDIVIDUOS CON Y SIN LA VARIANTE
DE RIESGO PARA TENER DIABETES TIPO 2 EN EL GEN SLC16A11 PAREADOS POR EDAD Y
GÉNERO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

TANNIA LETICIA VIVEROS RUIZ

TUTOR PRINCIPAL:
DR. CARLOS AGUILAR SALINAS
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Junio 2018



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.

CONTENIDO

Marco Teórico	3
Antecedentes	11
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	17
Justificación	18
Hipótesis	18
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Material y métodos	20
Aspectos éticos	27
Análisis estadístico	28
Resultados	31
Discusión	41
Bibliografía	45
Anexos	49

MARCO TEÓRICO

Definición y clasificación de diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia debido a una disminución en la utilización y/o sobreproducción endógena de glucosa, ocasionando defectos en la secreción o acción de la insulina, o ambos. ^{1,2.}

La diabetes puede clasificarse en las siguientes categorías generales:

1. Diabetes tipo 1 (debido a destrucción de células β , por lo general conduce a la deficiencia absoluta de insulina).
2. Diabetes tipo 2 (debido a un progresivo defecto en la secreción de insulina con antecedente de resistencia a la insulina).
3. Diabetes mellitus gestacional (DMG).
4. Tipos específicos de diabetes debido a otras causas ej. Síndromes de diabetes monogénicas (tales como diabetes neonatal y diabetes al comienzo en madurez de jóvenes [MODY], enfermedad del páncreas exocrino (por ejemplo, fibrosis quística), inducida por drogas o sustancias químicas (tal como en el tratamiento de VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos).

Los criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus de acuerdo a la American Diabetes Association son los siguientes:

1. *A1c \geq 6.5%. La prueba debe ser realizada en un laboratorio utilizando un método certificado por el NSGP (National Glycohemoglobin Standardization Program) y estandarizado al ensayo utilizado del estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ó

2. *Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl. Ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas ó
3. *Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe realizarse como se ha descrito por la OMS, utilizando una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua ó
4. En un paciente con síntomas característicos de hiperglucemia o en crisis hiperglucémica y una glucosa al azar de ≥ 200 mg/dl.

*En ausencia de hiperglucemia inequívoca los resultados deben ser confirmados con repetición de la prueba.³

Epidemiología de diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes y alrededor de 347 millones de personas en el mundo la padecen.⁴ La prevalencia de diabetes en adultos a nivel mundial se estimó en 4% en 1995 y se espera aumente a 5.4% en el 2025.⁵ Se proyecta que para el 2030 se convierta en la séptima causa de muerte a nivel mundial.⁶

Durante las últimas décadas el número de personas que padecen diabetes en México se ha incrementado y actualmente figura entre las primeras causas de muerte en el país. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes. La proporción de adultos con diagnóstico médico previo de diabetes fue de 9.2%, representando un incremento importante en comparación con la proporción reportada en la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 de 5.8% y en la ENSANUT 2006 de 7%, este hallazgo es muy importante en términos de la demanda por servicios de salud que actualmente ocurre en el sistema de salud y

es indicativo de la gravedad del problema que representa la diabetes tipo 2 en México. Identifican que, tanto en hombres como en mujeres se observó un incremento importante en la proporción de adultos que refirieron haber sido diagnosticados con diabetes en el grupo de 50 a 59 años de edad, similar en mujeres (19.4%) y en hombres (19.1%). Para los grupos de 60 a 69 años se observó una prevalencia ligeramente mayor en mujeres que en hombres (26.3 y 24.1%, respectivamente) que se acentuó en el grupo de 70 a 79 años (27.4 y 21.5%, respectivamente).⁷

Factores de riesgo en diabetes mellitus tipo 2

En la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 se describe un estado previo de intolerancia a la glucosa y de glucemia basal alterada, estados que confirman que el riesgo de diabetes tipo 2 aumenta cuanto mayor es el nivel de glucemia. Muchos estudios confirman el papel de los factores fisiológicos y de estilo de vida en la etiología de la enfermedad. Tales factores incluyen a la obesidad, que se acompaña de resistencia a la insulina, la inactividad física también desempeña un importante papel en el riesgo de presentación de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.⁸

La diabetes tipo 2 es causada por la acción combinada de factores ambientales modificables y la susceptibilidad genética, ambos son importantes determinantes de resistencia a la insulina y disfunción de células β .⁹

Genes vinculados a diabetes tipo 2

Los avances en la tecnología y los enfoques analíticos han permitido el descubrimiento de genes vinculados a diabetes tipo 2. El genoma humano es la suma total de todo el material genético (DNA) presente en los 23 cromosomas de una célula haploide. Los genes están colocados a lo largo de los cromosomas en lugares específicos llamados loci. Hoy en día se sabe más sobre la estructura y el

mapa de los cromosomas, esto es, el lugar en que están los genes en los diferentes cromosomas. Al secuenciar el genoma humano se ha podido identificar que en algunas posiciones del genoma o loci hay variaciones de un solo nucleótido que permiten distinguir el DNA de un individuo del de otro. Estas variaciones puntuales corresponden a polimorfismos de un solo nucleótido y se denominan SNPs (por sus siglas en inglés, *single nucleotide polymorphisms*) los cuales sirven como puntos de referencia de posición dentro del genoma humano.¹⁰ Desde la identificación del primer gen asociado con la presencia de diabetes, PPAR γ , el uso de estudios de asociación del genoma completo (GWAS; *genome-wide association*) más de 50 loci de genes han sido relacionados con diabetes tipo 2.¹¹

Grasa corporal y diabetes tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una disminución en la secreción de insulina, resistencia a dicha hormona, producción excesiva de glucosa por el hígado y metabolismo anormal de lípidos.¹² La resistencia a la insulina se observa con mayor frecuencia en el músculo e hígado de individuos con sobrepeso u obesidad, se considera un factor predisponente importante para el desarrollo de la diabetes tipo 2.¹³ El exceso de lípidos que se acumulan en los tejidos no adiposos contribuye al daño de estos órganos mediante un proceso denominado lipotoxicidad. La lipotoxicidad se produce por un exceso en el contenido intracelular de ácidos grasos no esterificados y por la acumulación de sus derivados tóxicos, como los diacilgliceroles y las ceramidas.¹⁴

Estudios de hace más de 20 años mostraron por primera vez que la acumulación de triglicéridos en los músculos de roedores alimentados con alto contenido de grasa, coincidieron con resistencia a la insulina (Kraegen, et al 1991; Storlien, et al 1987) estableciendo así la hipótesis de que la resistencia a la insulina está

causalmente relacionada con la acumulación de triglicéridos en el músculo. Se han propuesto varios mecanismos para explicar cómo es que la acumulación de lípidos podría generar insulina resistencia.¹³

La distribución de la grasa corporal tiene una gran influencia en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.¹⁵

La acumulación de tejido adiposo visceral involucra procesos patológicos del tejido adiposo que ocasiona infiltración de grasa en el hígado, músculo, páncreas, corazón y riñón. La acumulación de depósitos específicos de grasa, particularmente en el abdomen central confiere un riesgo elevado de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, así como de mortalidad.¹⁶

Composición corporal

El término composición corporal denota un sistema de teorías y modelos físicos, matemáticos y estadísticos, expresiones de cálculo y métodos analíticos orientados a comprender cómo está constituido el ser humano y cómo interactúan entre sí, los distintos elementos o componentes a lo largo del ciclo biológico de éste, y en cada una de las etapas del proceso salud- enfermedad.¹⁷

El cuerpo humano se divide en una serie de niveles y compartimentos, que permiten clasificar los diferentes métodos de estudio, desde el nivel más básico que es el atómico, hasta el superior que sería el corporal total. Los estudios de Siri y Borzek en la década de 1960, medían los diferentes compartimentos corporales y, en particular la grasa corporal total, desarrollándose así el llamado modelo bicompartimental, que contempla el cuerpo formado por dos compartimentos, masa grasa y masa libre de grasa.¹⁸ Actualmente, el modelo central en la investigación de la composición corporal es el modelo de cinco niveles: atómico, molecular, tejido-órgano y corporal.¹⁹ El nivel atómico consiste en 11 elementos

que comprometen al 99.5% del peso corporal. Los principales elementos son oxígeno, hidrógeno, carbono, nitrógeno y calcio que se pueden medir *in vivo* a través de activación de neutrones. El nivel molecular consiste en la medición *in vivo* de los mayores componentes moleculares: agua, proteína, glucógeno, mineral y lípidos. En este nivel se pueden crear diversos modelos que pueden ser utilizados para evaluar la composición corporal. El nivel celular se compone de líquidos extracelulares, sólidos extracelulares y células. El nivel tisular es la masa corporal total o el peso, el cual representa la suma de tejido adiposo, músculo esquelético, hueso y masa visceral que se pueden medir a través de resonancia magnética o tomografía axial computarizada. Y el nivel corporal total que incluye las dimensiones antropométricas como peso, estatura, circunferencias, anchuras y pliegues cutáneos.¹⁹

Se han utilizado una variedad de métodos no invasivos para evaluar la composición corporal.²⁰ A diferencia de otros métodos, la absorciometría con rayos X de doble energía (*Dual X-ray absorptiometry, DXA*) mide tres componentes de la composición corporal:

- 1) Contenido mineral óseo
- 2) Masa grasa
- 3) Masa de tejido magro

Además, pueden subdividirse en diferentes regiones del cuerpo, es decir, tronco, brazos y piernas, identificando y estimando la distribución de grasa. DXA es la técnica *estándar de oro* para la evaluación de la composición corporal en la investigación clínica, aunque es limitada en la práctica clínica por la exposición a radiaciones, disponibilidad y costo. Es un método relativamente nuevo, preciso, exacto y reproducible de medición de la composición corporal.^{20,21}

La absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) fue originalmente desarrollada para la medición de la densidad ósea. El uso de DXA para mediciones corporales totales ha aumentado continuamente tanto en el ámbito clínico y en el uso de la investigación. Con la evolución de un sofisticado software, DXA es hoy en día, utilizada para la estimación de la composición corporal en función de la evaluación de la relación entre la grasa, músculo y hueso en diferentes partes del cuerpo.²²

Además de la composición por regiones anatómicas calcula la distribución de la grasa en regiones predefinidas en el área pélvica: androide (central, el límite inferior es la pelvis y el lateral los brazos) y ginecoide (cadera y muslos, los límites laterales son la región exterior de la pierna). La proporción grasa pélvica androide/ginecoide (A/G) es la relación entre el porcentaje de grasa de región androide y ginecoide. El exceso de grasa abdominal (androide) se asocia con la existencia de diversos factores de riesgo cardiovascular.²³

Los beneficios de las evaluaciones de DXA implican que es estudio no invasivo, utiliza una exposición mínima de radiación, es seguro, es rápido (6-7 minutos para la evaluación de composición corporal total), y relativamente barato. Se han reportado errores de precisión de 1,8% para el contenido mineral óseo, el 1,5% de la masa de tejido magro, y menos del 1,5% de la masa grasa. Algunas limitaciones de la evaluación son en relación con los sujetos obesos que pueden ocasionalmente ser demasiado grandes para colocarse en la posición adecuada. Por otro lado, algún cambio en la forma del cuerpo afecta el área de contacto en la mesa de estudio y puede influir en los resultados.²¹

Antecedentes

Recientemente se encontró que las variantes genéticas en el gen SLC16A11 se asocian con mayores tasas de diabetes tipo 2 en Latinos.²⁴ El estudio realizado por Consorcio SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) mediante la genotipificación de 9.2 millones de variantes (SNP's) en diferentes cohortes mexicanas y latinas, identificó una asociación con 5 polimorfismos en una secuencia en el cromosoma 17 donde se encuentra codificado el gen SLC16A11.²⁵

El gen SLC16A11 pertenece a la familia de los genes SLC16 que comprende 14 miembros. También se conocen como la familia de transportadores mono carboxilato (MCT) desde que fueron identificados los primeros, las proteínas responsables del transporte de metabolitos carboxilato, tales como piruvato, L-lactato y cuerpos cetónicos (acetoacetato y D-β- hidroxibutirato).²⁶ Los MCT están presentes en una amplia variedad de tejidos y están involucrados en la regulación de procesos celulares fundamentales como glucólisis, homeostasis de ácidos grasos, así como otras principales vías metabólicas.²⁷

El gen SLC16A11 codifica un transportador de solutos que está altamente conservado entre las especies. Se expresa en el hígado, tiroides, glándulas salivales y músculo esquelético. Cuando se expresa en células heterólogas, SLC16A11 se localiza en el retículo endoplásmico y altera el metabolismo de los lípidos intracelulares (causa aumento de los triglicéridos intracelulares). Los individuos con diabetes que tienen el haplotipo de riesgo desarrollan la enfermedad a una edad 2.1 años menor y tienen un índice de masa corporal inferior (0,9 kg/m², P=0,0005) que los no portadores. Por otra parte, la sobreexpresión de SLC16A11 en células HeLa también resulta en un aumento en

la concentración intracelular de triglicéridos, decremento en ésteres de colesterol y esfingomielinas así como un aumento de la lisofosfatidilcolina extracelular (LPC).²⁵

Como la síntesis de triglicéridos se lleva a cabo en el retículo endoplásmico en el hígado, estos resultados sugieren que SLC16A11 puede jugar un papel en el metabolismo lipídico hepático. También observaron que los niveles séricos de triglicéridos específicos han sido prospectivamente asociados con el riesgo futuro de diabetes mellitus tipo 2 y una acumulación de lípidos intracelulares se ha implicado en la resistencia a la insulina en humanos.²⁵ Cada copia de la variante SLC16A11 está asociada con un 20% más de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Con estos hallazgos, se esperaría que la variante contribuyera a la mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en poblaciones mexicanas y latinoamericanas. La mayor susceptibilidad de los mestizos mexicanos para tener diabetes resulta de la confluencia de una prevalencia alta de las variantes de riesgo derivadas de la ancestría caucásica y amerindia. La asociación no había sido descrita debido a que la prevalencia de los alelos de riesgo es muy baja en otros grupos étnicos (Caucásicos <2%, Africanos 0%, Asiáticos 11%).^{25,28}

No obstante, en un estudio determinaron la influencia de 5 variantes genéticas en una población china, con medidas subrogadas de la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina derivada de una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG). Genotipificaron el rs163182 en el gen KCNQ1, rs7612463 en UBE2E2, rs7119 en HMG20A y rs6815464 en MAEA, identificados únicamente en asiáticos como loci de diabetes tipo 2, y el rs13342692 en SLC16A11 como nueva variante reportada en el estudio mexicano. Incluyeron 1754 individuos con diabetes tipo 2 y 2514 controles, en éstos últimos evaluaron rasgos cuantitativos relacionados con la diabetes tipo 2. Donde la variante en KCNQ1 mostró una asociación con el riesgo de diabetes tipo 2 [OR=1.75 (1.055-1.287)] donde el alelo podría afectar la

función de las células β . Mientras que en la variante de riesgo en SLC16A11 no se encontró una asociación con ningún rasgo cuantitativo relacionado con la diabetes tipo 2 ($p=0.515$).²⁹

En un estudio realizado por Hanson y cols, en el cual genotipificaron 3 SNPs en el gen SLC16A11 en una población de indios norteamericanos detectaron una asociación entre el alelo rs75493593 y mayor riesgo de diabetes tipo 2 ($P=0.001$, $OR=1.11$ [1.04-1.19]). Se estratificaron a los individuos por IMC, observando que dicho alelo estaba asociado con un mayor riesgo de diabetes en el grupo de no obesos, mientras que, en el grupo de obesos el alelo se asoció con un menor riesgo de padecer diabetes.³⁰

Para caracterizar adecuadamente los determinantes genéticos en relación a la distribución de la grasa corporal se publicó un metaanálisis de GWAS sobre rasgos relacionados con la circunferencia de cintura y cadera en individuos con ascendencia europea, en el que destacaron conjuntos de genes biológicamente plausibles que sugieren un papel en la regulación de la grasa corporal, incluyendo la señalización de la adiponectina, la sensibilidad a la insulina y la regulación de los niveles de glucosa. Algunos genes específicos están atribuidos a potenciar la actividad en el tejido adiposo, músculo, células endoteliales y hueso, lo que sugiere que las variantes pueden regular la transcripción en estos tejidos.¹⁶

Recientemente se publicó un estudio GWAS que identifica nuevos loci que ejercen influencia en depósitos de grasa visceral (BBS9, ADCY8, KCNK9) y subcutánea (MLLT10, DNAJC1, EBLN1) en el que destacan la importancia de diferencias por sexo en la arquitectura genética de la distribución de la grasa corporal.³¹

Gómez Ambrosi y cols, realizaron un estudio transversal en el que incluyeron 587 sujetos delgados, 1320 con sobrepeso y 921 con obesidad, clasificados de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC). Evaluaron la presencia de prediabetes o diabetes tipo 2, en relación con los criterios utilizados para el diagnóstico de obesidad, utilizando el IMC comparado con el porcentaje de grasa corporal. Encontraron un número mayor al esperado de sujetos con prediabetes y diabetes tipo 2 en la categoría de obesos de acuerdo al porcentaje de grasa corporal y en sujetos delgados, pero no en aquellos individuos con sobrepeso y obesidad, clasificados por IMC. Además, el porcentaje de grasa corporal fue significativamente mayor en mujeres delgadas (por IMC) con prediabetes o diabetes tipo 2 en comparación con mujeres normoglicémicas. Del mismo modo, el aumento en el porcentaje de grasa se encontró en los hombres delgados (por IMC) con pre diabetes o diabetes tipo 2. Estos datos sugieren que el porcentaje de grasa corporal puede ser más determinante que el IMC e incluso que la circunferencia de la cintura para el desarrollo de prediabetes y diabetes tipo 2, especialmente en sujetos delgados clasificados por IMC.³²

Recientemente Rusu y colaboradores realizaron un estudio en el que demostraron que el haplotipo de riesgo para tener diabetes tipo 2 contiene un eQTL (*expression quantitative trait loci*) afectando la expresión de SLC16A11 en el hígado, uno de los tejidos donde es altamente expresado y además en el que la alteración de los procesos metabólicos está implicado en la fisiopatología de la diabetes. Esto sugiere que SLC16A11 como un gen causal en este locus. Compararon las secuencias de proteínas de los miembros de la familia SLC16 que pertenecen a las categorías I y II para identificar las características que distinguen las dos clases; si es un transportador de monocarboxilato acoplado a H⁺ (categoría I) o un facilitador de la difusión hidrofóbica de monocarboxilato (categoría II). A través de análisis estructurales establecieron que SLC16A11 pertenece a la categoría I como un transportador de monocarboxilato acoplado a H⁺ con alta afinidad al

piruvato. Además demostraron que las variantes asociadas con DT2, disminuyen la actividad de transporte de SLC16A11. Confirmaron la interacción entre BSG y SLC16A11 y la reducción de esta misma. BSG es una proteína que desempeña un papel clave en la localización de la membrana plasmática de otros miembros de la familia SLC16 categoría I. Las variantes de riesgo de DT2 reducen la actividad de SLC16A11 de dos formas distintas: las variantes disminuyen la expresión del gen SLC16A11 y las variantes de codificación alteran la proteína de manera que interrumpe su interacción con BSG, disminuyendo la cantidad de proteína SLC16A11 en la membrana plasmática. Estos hallazgos sugieren que la disminución de los niveles de SLC16A11 en la membrana plasmática es el mecanismo causal del aumento del riesgo de DT2 asociado con las variantes en este locus.³³

Cuadro de evidencias. Revisión de la literatura en relación a *SLC16A11*.

Título	Autor	Año	Población	Metodología	Resultados
Type 2 Diabetes Variants Disrupt Function of SLC16A11 through Two Distinct Mechanisms	Victor Rusu, Eitan Hoch, et al.	2017	*Estudio experimental: variantes genéticas en SLC16A11	Cuantificación de la expresión génica mediante PCR digital. Comparación de niveles de expresión en muestras de hígado en 16 sujetos heterocigotos.	El haplotipo de riesgo para DT2 contiene un eQTL afectando la expresión de SLC16A11 en el hígado, uno de los tejidos en los que SLC16A11 es altamente expresado. Las variantes de riesgo reducen la actividad de SLC16A11 de dos formas distintas: las variantes disminuyen la expresión del gen SLC16A11 y las variantes de codificación alteran la proteína de manera que interrumpe su interacción con BSG, disminuyendo la cantidad de proteína SLC16A11 en la membrana plasmática.
Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico	The SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) Type 2 Diabetes Consortium	2014	8,214 mexicanos y latinoamericanos: de los cuales 3,748 tenían diabetes tipo 2 y 4,366 no diabéticos.	Analizaron 9.2 millones de SNPs (<i>Single nucleotide polymorphisms</i>)	Identificaron un nuevo locus asociado con diabetes tipo 2 en portadores de SLC16A11. Dicha asociación fue mayor en jóvenes sin obesidad con diabetes tipo 2. Individuos con diabetes tipo 2, portadoras de la variante de riesgo desarrollan la enfermedad 2.1 años antes ($P=3.1 \times 10^{-4}$) y tienen un índice de masa corporal inferior que los no portadores ($P=5.2 \times 10^{-4}$) Papel importante en el metabolismo lipídico hepático, al incrementar los triglicéridos intracelulares ($P=7.6 \times 10^{-12}$).
Analysis of SLC16A11 variants in 12,811 American Indians: genotype-obesity interaction for type 2 diabetes and an association with RNASEK expression	Michael Traurig, Robert L. Hanson.	2016	12,811 Indios norteamericanos. Southwestern American Indian (SWAI, $N = 7,295$). Family Investigation of Diabetes (FIND, $N = 3,095$) Strong Heart Study (SHS, $N = 2,421$)	Genotificaron SNPs (rs75493593, rs148775056, rs9303212 en SLC16A11).	Identificaron una asociación entre el alelo rs 75493593 y un mayor riesgo de diabetes en el grupo de no obesos con IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ [OR=1.41(1.11–1.80)] y $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ [OR=1.35(1.18–154)] , sin embargo, en individuos con IMC de $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ [OR=0.88 (0.76–1.03)] y $>40 \text{ kg/m}^2$ [OR=0.84 (0.72–0.98)] se asoció con un menor el riesgo de diabetes.

Type 2 Diabetes Risk Allele UBE2E2 Is Associated With Decreased Glucose-Stimulated Insulin Release in Elderly Chinese Han Individuals	Kuanfeng Xu, 2016 PhD, Lin Jiang, MD.	Se enrolaron 2514 individuos controles y 1754 individuos con diabetes tipo 2 en la población china.	Genotipificaron distintos SNPs y midieron rasgos cuantitativos relacionados con diabetes tipo 2.	Observaron que el rs 7612463 en UBE2E2 mostró una asociación con el riesgo de DM2; podría afectar la función de las células β disminuyendo la respuesta de la insulina estimulada por glucosa oral. Observaron que el rs 13342692 en SLC16A11 no mostró asociación convincente con ningún rasgo cuantitativo relacionado con la DM2, donde el papel del transportador en la patogénesis de la diabetes tipo 2 se desconoce y son necesarios desarrollar más estudios.
--	--	---	--	--

Planteamiento del problema

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más comunes y es causada por la acción combinada de la susceptibilidad genética y factores ambientales. En los últimos años se han identificado genes relacionados con la diabetes tipo 2 en población mexicana y latinoamericana.

Recientemente se descubrió que el gen *SLC16A11* aumenta los triglicéridos intracelulares, afectando el metabolismo de lípidos en el hígado, la evidencia sugiere que causa lipotoxicidad formando depósitos de lípidos anormales. Dicha acumulación anormal de lípidos puede afectar la composición corporal al formar depósitos de grasa en individuos portadores de la variante.

Debido a que los individuos clasificados por índice de masa corporal (IMC) como no obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación con los obesos, éste índice no es útil para detectar depósitos de lípidos. La acumulación de depósitos de grasa podría alterar la capacidad de expansión del tejido adiposo y distribución de la grasa corporal, incluso entre individuos delgados.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias en la composición corporal en individuos mestizo mexicanos de 20 a 79 años de edad, con y sin diabetes tipo 2, portadores contra no portadores de la variante de riesgo *SLC16A11* mediante absorciometría de energía dual de rayos X (DXA)?

Justificación

El gen *SLC16A11* aumenta los triglicéridos intracelulares, afectando el metabolismo de lípidos en el hígado, la evidencia sugiere que causa lipotoxicidad formando depósitos de lípidos anormales. Dicha acumulación anormal de lípidos puede afectar la composición corporal al formar depósitos de grasa en individuos portadores de la variante.

La evidencia identifica clínicamente que los individuos con diabetes tipo 2 portadores de la variante en estudio tienen un IMC inferior comparados con los no portadores, por lo que los individuos no obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación con los obesos.

El índice de masa corporal no es útil para detectar depósitos anormales de lípidos, debido a esto es necesario utilizar un método específico que permita evaluar la composición corporal, particularmente el contenido de grasa y su distribución. La absorciometría de energía dual de rayos X (DXA), un método preciso, rápido y reproducible considerado *estándar de oro* para evaluar la composición corporal.

Hipótesis

El tejido adiposo visceral es 10% mayor en individuos portadores de la variante de riesgo *SLC16A11* en comparación con los individuos no portadores de la variante.

Objetivo General

Comparar la composición corporal de los individuos con la variante de riesgo en el gen SLC16A11 contra individuos sin la variante de riesgo, mediante absorciometría de energía dual de rayos X (DXA).

Objetivos Específicos

1. Comparar el contenido de grasa corporal total y segmental (brazos, tronco y piernas) en individuos portadores de la variante de riesgo SLC16A11 contra los no portadores.
2. Comparar el contenido de tejido adiposo visceral en individuos portadores de la variante de riesgo SLC16A11 contra los no portadores.
3. Comparar el contenido de tejido magro total y segmental (brazos, tronco y piernas) en individuos portadores de la variante de riesgo SLC16A11 contra los no portadores.

Objetivos Secundarios

1. Correlacionar el tejido adiposo visceral con el contenido de grasa intrahepática.
2. Correlacionar el tejido adiposo visceral con la concentración de transaminasas (ALT, AST, GGT).

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de estudio:

Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Diseño del estudio: Transversal analítico

Tamaño de muestra: Se estimó el tamaño de muestra utilizando la fórmula de diferencia entre dos medias, considerando un error α de 0.5 y un poder del 80%. Se realizó a través de una prueba piloto en individuos portadores de la variante de riesgo SLCA16A11.

El desenlace primario para la estimación del tamaño de muestra fue el tejido adiposo visceral (g) mediante el programa de G. Power.

$$N = 70 \quad \mu_1 = 801.3 \quad \sigma_1 = 609.2 \\ \mu_2 = 1098.6 \quad \sigma_2 = 680.3$$

t tests – Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = One
Effect size d = 0.4604096
 α err prob = 0.05
Power (1- β err prob) = 0.80
Allocation ratio N2/N1 = 1

Output: Noncentrality parameter δ = 2.5217672
Critical t = 1.6578695
Df = 118
Sample size group 1 = 60
Sample size group 2 = 60

Total sample size = 120

Actual power = 0.80

POBLACIÓN DE ESTUDIO

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión

Se formarán 4 grupos:

- 1) Casos con diabetes: Personas con diabetes tipo 2 con la variante de riesgo de SLC16A11.
- 2) Controles con diabetes: Personas con diabetes tipo 2 sin la variante de riesgo de SLC16A11.
- 3) Casos con glucosa normal de ayuno con la variante de riesgo de SLC16A11.
- 4) Controles con glucosa normal de ayuno sin la variante de riesgo de SLC16A11.

Los criterios de inclusión para los casos con diabetes tipo 2 serán:

- Mestizos mexicanos entre los 20-79 años de edad
- Índice de masa corporal entre 18.5 a 34.9 kg/m².
- Podrán tener hiperglucemia moderada (nivel de glucosa en ayunas entre 126 y 250 mg/dl y HbA1c < 8%) y estar recibiendo < 2g de metformina/día y un programa de intervención de estilo de vida.

Los criterios de inclusión para el grupo de control con diabetes tipo 2 serán los mismos que la de los casos, sin embargo, se parearán contra los casos por genotipo, edad (± 5 años), genero, IMC (± 5 kg/m²) y HbA1c ($\pm 1\%$).

Los criterios de inclusión para los casos con glucosa normal de ayuno serán:

- Mestizos mexicanos entre los 20-79 años de edad.
- Índice de masa corporal entre 18.5 a 34.9 kg/m².
- Deberán tener un nivel de glucosa en ayuno entre <100 mg/dl y HbA1c < 5.6%).

Los criterios de inclusión para el grupo de control con glucosa normal de ayuno serán los mismos que la de los casos, sin embargo, se parearán contra los casos por genotipo, edad (± 5 años), genero, IMC (± 5 kg/m²).

b) Criterios de exclusión

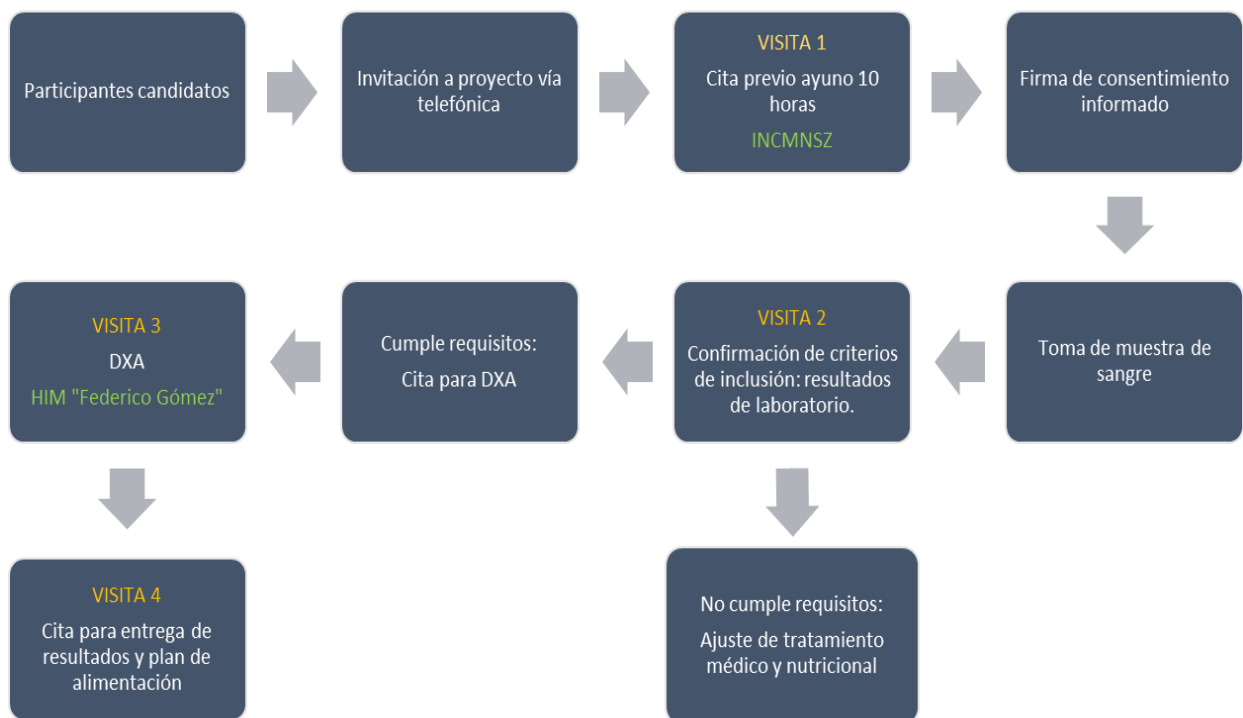
- Embarazo
- HbA1c >8%
- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia renal
- Limitaciones físicas para subir a la mesa de estudio.

Descripción general del estudio

Se cuenta con una base de datos que incluye los genotipos, indicadores bioquímicos, mediciones antropométricas y antecedente de enfermedades crónicas, de cerca de 5000 sujetos. Se invitará al paciente a participar al estudio vía telefónica, en donde se explicará el protocolo de investigación.

Al aceptar, se citará al paciente en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo previo ayuno de 8 a 10 horas para la obtención de muestras sanguíneas para realizar una química clínica que permita evaluar y confirmar los criterios de inclusión.

Figura 1. Esquema general del estudio



Visita 1

El paciente acudirá con previo ayuno de 10 horas al Departamento de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ.

- **Firma de consentimiento informado**

Se le explicará a detalle en qué consiste el estudio y se le proporcionará el consentimiento informado. (ANEXO 1) Todas las dudas serán resueltas a fin de que el paciente tome la mejor decisión acerca de su participación.

- **Recolección de muestra de sangre**

Después de llenar y firmar el consentimiento, se tomará una muestra de sangre para la medición de glucosa, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, ácido úrico, creatinina, ALT, AST, GGT, Apo B, HbA1c e insulina.

- **Recolección de datos**

Se aplicará un cuestionario que evaluará datos clínicos que incluirán: edad, sexo, historia familiar de diabetes y enfermedad coronaria, uso de medicamentos, hábito tabáquico, estilo de vida (consumo de alimentos y de alcohol) y actividad física.

Se aplicará un recordatorio de alimentos de 24 horas y un cuestionario de actividad física elaborado por la Universidad de Laval, el cual es un instrumento sensible y reproducible que puede ser utilizado en población mexicana. (ANEXO 2).

- **Antropometría**

Debido a que el paciente fue evaluado con anterioridad para determinar el genotipo, las mediciones antropométricas para obtener IMC serán confirmadas en una bioimpedancia eléctrica marca Jawon® modelo ioi353.

Visita 2

Posteriormente, si el paciente cumple con los criterios de inclusión se citará para llevar a cabo la DXA en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y se le entregará una hoja de indicaciones para el estudio (ANEXO 3).

Si no cumple con criterios de inclusión, en el caso de pacientes con diabetes tipo 2, se proporcionará un ajuste en el tratamiento médico y nutricional con la finalidad de que posteriormente pueda ser incluido en el estudio.

Visita 3

El paciente acudirá a la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” con previo ayuno de 4 horas.

- **Composición corporal por absorciometría de energía dual de rayos X (DXA)**

El estudio se realizará en el densitómetro GE Lunar iDXA ® con CoreScan, una aplicación que mide con precisión la grasa visceral durante el análisis de composición corporal.

El DXA se realizará de la siguiente manera:

- Al llegar al lugar del estudio se tomará el registro datos generales como fecha de nacimiento y presencia de enfermedades.
- Se le pedirá al paciente retire prendas u objetos metálicos.
- Se medirá al paciente en una báscula con estadímetro electrónico marca SECA ® para obtener peso y talla.
- Se le pedirá subir a la mesa de estudio y deberá colocarse en la línea media de la misma, respetando los límites superiores y laterales. El paciente permanecerá acostado, y se le pedirá que permanezca en la misma posición durante el estudio.

La duración del estudio es de aproximadamente 7 minutos para evaluar la composición corporal.

Visita 4

- **Entrega de resultados**

Después de revisar los resultados, se entregará al paciente una copia del resultado de sus evaluaciones. Se le proporcionarán recomendaciones nutricionales y un plan de alimentación que permita mejorar o mantener un estilo de vida saludable.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgos y beneficios

Los riesgos que podrían presentarse en el estudio son los relacionados a la toma de muestra de sangre (hematoma, dolor), sin embargo, estos son mínimos y nuestro grupo tiene experiencia en el procedimiento. No se requiere de preparación especial para llevar a cabo la densitometría y no implica un riesgo para el paciente ya que no se emplea medio de contraste.

Los principales beneficios del estudio son la generación de conocimiento nuevo sobre la fisiopatología de la diabetes. Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación y a la declaración de Helsinki. El consentimiento escrito y los propósitos del estudio en general le son informados al paciente en forma detallada en la entrevista inicial. Se obtendrá el consentimiento informado de todos los participantes y el protocolo de estudio está aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán Ciudad de México (INCMNSZ).

Costos

Los participantes recibirán atención médica y nutricional sin ningún costo. Se les informará de sus resultados de laboratorio y DXA. No se generará ningún costo para los sujetos participantes, no se ofrecerán incentivos económicos ni de ningún otro tipo. Los costos de los exámenes serán cubiertos con presupuesto otorgado por el Instituto Carso para la Salud.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Product and Service Solutions) versión 23.0. para recopilar y analizar los datos.

Se realizaron pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov para cada variable cuantitativa. Los datos se presentan como medias y desviación estándar para variables paramétricas, así como mediana y rango intercuartilar para variables de libre distribución. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.

Para comparar las variables de desenlace entre portadores y no portadores se utilizó una t- pareada para variables con distribución normal y para variables de libre distribución una prueba de Wilcoxon.

Para comparar las variables de desenlace por subgrupos de estudio se utilizó una t- de student para muestras independientes para variables con distribución normal y una prueba U de Man Whitney para variables no paramétricas. Se aplicó una prueba de Chi Cuadrada de Pearson para variables categóricas u ordinales.

Se realizó una prueba de correlación de Spearman para variables no paramétricas. Se realizó un modelo de regresión lineal en donde se consideró el tejido adiposo visceral como variable dependiente, además se realizó transformación logarítmica a variables predictoras con libre distribución.

Tabla 2. Cuadro de operacionalización de variables.

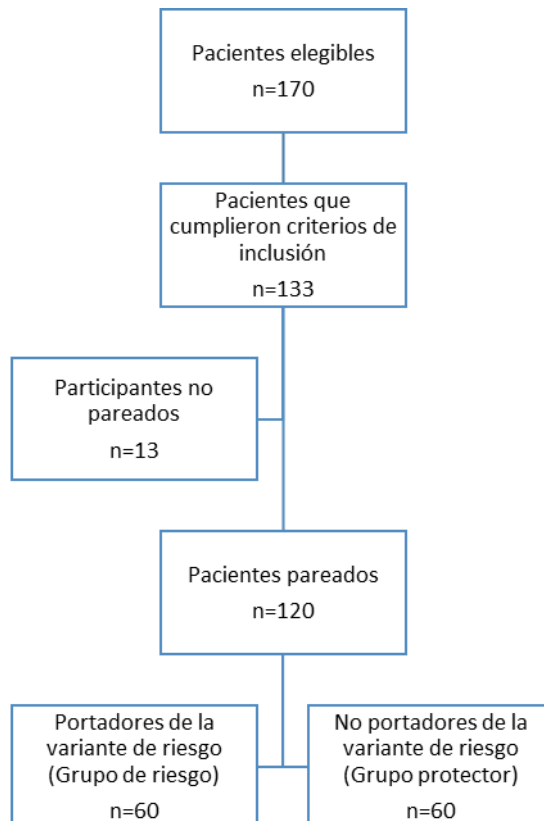
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Variable independiente				
SLC16A11 (rs75493593)	Transportador de solutos que se expresa en el hígado, tiroides, glándulas salivales y músculo esquelético.	Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.	Cualitativa nominal dicotómica	No portador: (Homocigoto protector/GG) Portador: (Homocigoto de riesgo/ TT; Heterocigoto/GT)
Variable dependiente				
Grasa corporal	Representa la reserva energética del organismo.	Se medirá por medio de DXA.	Cuantitativa continua	Gramos (g)
Porcentaje de grasa	Porcentaje de la masa corporal total que se compone de grasa.	Se medirá por medio de DXA	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)
Tejido adiposo visceral	El tejido adiposo dentro del tórax, el abdomen y la pelvis.	Se medirá utilizando el software CoreScan en la DXA.	Cuantitativa continua	Volumen (cm ³) Masa (g)
Masa corporal total	Es la suma de todos los compartimientos corporales y representa una medición que correlaciona con las reservas energéticas totales del individuo	Se medirá por medio de DXA	Cuantitativa continua	Kilogramos (kg)
Masa libre de grasa	Representa el peso del organismo después de restarle la masa grasa e incluye hueso, músculo esquelético, vísceras y agua tanto extra como intracelular.	Se medirá por medio de absorciometría de energía dual de rayos X (DXA). Masa grasa- Masa Corporal Total o Peso	Cuantitativa discreta	Kilogramos (kg)

Índice de masa grasa	Índice que evalúa de forma independiente la grasa corporal a partir de los cambios en la masa libre de grasa.	Se calculará al dividir el total de masa grasa (kg) entre la estatura (m) al cuadrado.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Índice de masa libre de grasa	Índice que evalúa el estado nutricional estático y dinámico y los puntos finales de las reservas de energía.	Se calculará al dividir el total de masa magra (kg) entre la estatura (m) al cuadrado.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Variables antecedentes				
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Cuantitativa continua	Años/meses
Género	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y plantas.	Mediante interrogatorio	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o Femenino
Diabetes Mellitus	Grupo de enfermedades metabólicas, sistémicas, que se caracterizan por hiperglucemia debido a una disminución en la utilización y/o sobreproducción endógena de glucosa, ocasionando defectos en la secreción o acción de la insulina, o ambos.	Por diagnóstico previo de diabetes mediante interrogatorio.	Cualitativa dicotómica	Presente o Ausente
Índice de masa corporal	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros	Cualitativa ordinal	Kg/m ²

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 133 individuos, de los cuales 68 eran portadores de la variante de riesgo y 65 no portadores. De los 133 individuos, 120 fueron pareados por genotipo, edad (± 5 años), género, IMC (± 5 kg/m²) y hemoglobina glucosilada ($\pm 1\%$).

Figura 2. Flujograma de pacientes



Análisis pareado

Las características demográficas y bioquímicas de los 120 individuos pareados se presentan en la **tabla 1**. La media de edad en ambos grupos es de 42 ± 15 años e IMC de 27 kg/cm^2 , clasificados con sobrepeso por la OMS. Se observa una mayor proporción de mujeres (56.7%) que hombres (43.3%) participantes en el estudio. En general, en ambos grupos las variables bioquímicas son homogéneas. Se observa una concentración de insulina sérica mayor en el grupo de los individuos no portadores de la variante de riesgo en comparación con los portadores: $7.7 [5.9-11.9]$ vs $6.9 [5.2-10.9] \mu\text{U/ml}$, ($p=0.098$) sin embargo no muestra significancia estadística. Además, se identificó un incremento en la concentración de enzimas hepáticas de los portadores de la variante: ALT $27.5 [22-39.7]$ vs $21 [17-31.5]$, UI/L ($p=0.010$); AST $26 [22-31.7]$ vs $23 [18.2-30.7]$, UI/L ($p=0.107$) y GGT $22.5 [14.2-30.7]$ vs $16.5 [12-25.7]$, UI/L ($p=0.069$).

La composición corporal por genotipo se presenta en la **tabla 2**. La masa total corresponde al peso de los participantes, comprende la suma de la masa magra (g), el contenido mineral óseo (g) y la masa grasa (g). Se calculó el índice de masa grasa (FMI; fat mass index) el cual es normalizado por la estatura. La masa total, la masa magra, la masa grasa, el contenido mineral óseo y el FMI son homogéneos entre los grupos de estudio. No obstante, se observa un modesto incremento en el tejido adiposo visceral en los individuos no portadores de la variante, en comparación con los portadores $1180 [608-1812]$ vs $1000 [601-1641]$, cm^3 ($p=0.833$).

En la **tabla 3** se muestra la composición corporal en brazos en ambos grupos. Se observa que la masa total es mayor en los portadores comparados con los no portadores $7.7 [6.5-9.5]$ vs $7.3 [6.6-9.0]$, kg ($p=0.590$). La masa magra y el FMI son homogéneos entre ambos grupos. El contenido mineral óseo es ligeramente

mayor en el grupo de portadores de la variante de riesgo en comparación con los no portadores 309 [241-390] vs 298 [253-365], g ($p=0.528$). Además, la masa grasa es mayor en los portadores contra los no portadores 37.6 [25.9-42.8] vs 35.7 [27.4-44.5], % ($p=0.757$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En las extremidades inferiores se identifica un incremento modesto en la masa total en los individuos no portadores de la variante en comparación con los portadores 23.1 ± 4.1 vs 22.3 ± 3.8 , kg ($p=0.158$), en cual el contenido de masa magra, masa grasa, y el FMI son homogéneos entre ambos grupos. El contenido mineral óseo es ligeramente mayor en individuos portadores de la variante de riesgo en comparación con los no portadores, sin embargo, no muestra significancia estadística 828 [660-1035] vs 814 [693-1027], g ($p=0.858$). **Tabla 4.**

En la región de tronco, la masa total, el contenido de masa magra y masa grasa son homogéneos entre los grupos de estudio, por lo que no se observaron diferencias importantes. Sin embargo, se identifica un incremento en el contenido mineral óseo en individuos portadores de la variante de riesgo en comparación con los no portadores 738.5 ± 159 vs 747.8 ± 171.6 , g ($p=0.610$). El índice de masa grasa muestra un discreto incremento en los portadores contra los no portadores FMI 5.81 ± 1.89 vs 5.64 ± 1.87 , kg/m² ($p=0.398$). **Tabla 5.**

En la región androide, se observa que la masa grasa, el tejido magro, el contenido mineral óseo y el FMI son similares entre ambos grupos de estudio, por lo que no se observan diferencias en la composición corporal presentados en la **tabla 6.**

Finalmente, la composición corporal en la región ginoide se presenta en la **tabla 7**, La masa total y la masa magra son semejantes entre ambos grupos de estudio. La masa grasa es ligeramente mayor en los no portadores en comparación con los portadores de la variante de riesgo 37.3 ± 9.4 vs 36.8 ± 8.1 , % ($p=0.583$). El índice de masa grasa es mayor en los portadores contra los portadores FMI 1.50 ± 0.53 vs 1.46 ± 0.43 , kg/m^2 ($p=0.436$). Se observa un incremento en el contenido mineral óseo en los individuos portadores de la variante de riesgo en comparación con los no portadores $230 [187-274]$ vs $220 [196-266]$, g ($p=0.688$), como se ha identificado en otras regiones del cuerpo. Sin embargo, no se muestra significancia estadística.

Análisis por subgrupos de estudio

Se realizó un análisis por subgrupos de estudio mediante una *t de student* para muestras independientes, en la que se compararon los individuos sanos y a los individuos con diabetes tipo 2 por separado. Se presentan las características generales de los participantes en los cuatro subgrupos de estudio en la **tabla 8**. En el grupo de individuos sanos la media de edad es de 33.3±10.3 años. La media de IMC es de 26 kg/m² clasificados con sobrepeso por la OMS. La gran mayoría de las variables bioquímicas entre grupos se encuentran dentro de valores normales. La glucosa es menor en el grupo de individuos no portadores en comparación con los portadores 80 [84-95] vs 91 [83-94.5] mg/dL, (p=0.854). La hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, apo A, ácido úrico y creatinina son homogéneas entre portadores y no portadores de la variante de riesgo. Se observa una mayor concentración de insulina sérica en individuos no portadores en comparación con los portadores 7.3 [4.4-11.8] vs 5.5 [4.1-8.7], μU/ml (p=0.120). La concentración de triglicéridos es mayor en individuos portadores de la variante de riesgo comparados con los no portadores 114 [84-156.5] vs 100 [76.5-163], mg/dL (p=0.640). La apo B es menor en el grupo de los individuos no portadores comparados con los portadores 89.8±27.0 vs 94.4±23.9, mg/dL (p=0.468), sin embargo, dichas diferencias no muestran significancia estadística. La concentración de enzimas hepáticas es mayor en los portadores de la variante de riesgo: ALT 23 [21-33] vs 18 [14.5-32.5], U/l (p=0.067); AST 25 [21-27] vs 20 [17-29], U/l (p=0.174); GGT 16 [13-30] vs 13 [11-22], U/l (p=0.043).

En el grupo de individuos con diabetes tipo 2 la media de edad es de 51.3 ± 13.0 . La media de IMC es de 29 kg/m^2 , clasificados con sobrepeso por la OMS. La glucosa y la hemoglobina glucosilada fueron homogéneas entre los grupos. Se observó una mayor concentración de insulina en individuos portadores de la variante de riesgo $9.3 [6.2-13.4]$ vs $8.5 [7.2-15.4]$, $\mu\text{U/ml}$ ($p=0.925$). Los individuos no portadores presentaron un discreto incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol total: $129 [110-203]$ vs $124 [106.5-157]$ mg/dL , ($p=0.242$); 186 ± 34.7 vs 181 ± 37.5 , mg/dL ($p=0.577$) respectivamente. El c-LDL y c-HDL en mujeres son homogéneos entre los portadores y no portadores. Sin embargo, se observa una menor concentración de c-HDL en hombres no portadores en comparación con los portadores 37.6 ± 10.3 vs 42.8 ± 11.0 , mg/dL ($p=0.193$). El ácido úrico y la apo B son homogéneas entre los grupos. La apo A se encontró en una mayor concentración en individuos no portadores 168.7 ± 44.8 vs 156 ± 34.6 , mg/dL ($p=0.289$), no obstante, dicha diferencia no muestra significancia estadística. La creatinina sérica fue mayor en los no portadores en comparación con los portadores 0.78 ± 0.23 vs 0.68 ± 0.17 , mg/dL ($p=0.041$).

Como se observó en individuos sanos, en los individuos con diabetes tipo 2 se muestra un incremento en la concentración de transaminasas en individuos portadores de la variante de riesgo: ALT $30 [24-42]$, vs $25.5 [19-33]$ UI/L ($p=0.016$); AST $31 [24.5-34.5]$ vs $26 [21-34]$, U/l ($p=0.063$); GGT $25 [18.5-38.5]$ vs $22.5 [16-28.7]$, U/l ($p=0.152$). En general, se observa una mayor concentración de transaminasas en los individuos portadores de la variante.

La composición corporal de individuos por subgrupo de estudio se presenta en la **tabla 9**. En individuos sanos la masa total, la masa magra, el índice de masa grasa y la masa grasa son homogéneos entre portadores y no portadores.

El contenido mineral óseo es mayor en los no portadores 2534 ± 466.5 vs 2441 ± 507.7 , mg/dL ($p=0.455$). El contenido de tejido adiposo visceral es mayor en los individuos portadores en comparación con los no portadores 648.5 [198.5-1060], vs 701 [372-957] g ($P=0.889$), aunque no muestra significancia estadística dicha diferencia. En individuos con diabetes tipo 2 la masa total, la masa magra y la masa grasa son homogéneas entre los grupos. Se observa un mayor contenido mineral óseo en individuos portadores 2380 ± 601.1 vs 2276 ± 475.5 , mg/dL ($p=0.443$). Tal como se observa en individuos sanos, el tejido adiposo visceral es mayor en los portadores en comparación con los no portadores 1530.5 [1105.2-2177], vs 1254 [1034.2-1839.2] g ($P=0.460$). Se muestra una tendencia al incremento en el contenido de grasa visceral en individuos sanos portadores de la variante, dicho efecto es aún mayor en el grupo de individuos con diabetes tipo 2 portadores de la variante rs75493593 en el gen SLC16A11.

La composición corporal en extremidades superiores se presenta en la **tabla 10**. En individuos sanos la masa total es mayor en portadores de la variante 7.7 [6.6-8.9] vs 7.1 [6.6-9.1] kg, ($P=0.995$). La masa magra y el índice de masa grasa son homogéneos entre los grupos. El contenido mineral óseo es ligeramente mayor en portadores en comparación con los no portadores: 309 [246-391.5] vs 304 [259.2-377.7] g, ($p=0.582$). El porcentaje de masa grasa es mayor en individuos portadores de la variante 37.9 [25.6-42.5] vs 35.1 [27.9-42.9], % ($p=0.945$). Sin embargo, no se observan diferencias que muestren significancia estadística. En el grupo de individuos con diabetes tipo 2 la masa total es mayor en portadores de la variante de riesgo 8.1 [6.9-9.6] vs 7.6 [6.6-8.9] kg, ($P=0.211$). Se observa la misma tendencia que en individuos sanos, en la que los portadores presentan un discreto incremento en el contenido mineral óseo 294 [236.2-386] vs 277 [242-350.2] g, ($p=0.582$). La masa magra, la masa grasa así como el índice de masa grasa son homogéneos entre los grupos.

En la **tabla 11** se presenta la composición corporal en extremidades inferiores. En los individuos sanos la masa total y la masa magra son homogéneas entre portadores y no portadores. El contenido mineral óseo es discretamente mayor en individuos no portadores 863 [709-1102] vs 823 [692-1061.5], g ($p=0.741$). El porcentaje de grasa es mayor en los portadores de la variante de riesgo en ambos grupos; en individuos sanos 34.2 [25.8-38.6] vs 33.3 [27.1-40.5] %, ($p=0.929$) y en individuos con diabetes tipo 2 33.4 [24.5-39.0] vs 32.1 [23.2-39.7] %, ($p=0.904$). Sin embargo, dichas diferencias no tienen significancia estadística. En esta región el FMI, es ligeramente mayor en el grupo protector en comparación con el grupo de riesgo, sin mostrar significancia estadística. La masa total y la masa magra son semejantes entre individuos con diabetes tipo 2 portadores y no portadores de la variante. Se observa que el contenido mineral óseo es mayor en el grupo de sujetos con diabetes tipo 2 no portadores comparados con los portadores 761 [657.5-920.7] vs 826 [599.2-1026], g ($p=0.989$).

La composición corporal en la región del tronco se presenta en la **tabla 12**. En los individuos sanos se muestra que los diferentes componentes de la composición corporal son homogéneos entre portadores y no portadores. Se observa un discreto incremento en el contenido mineral óseo en individuos no portadores de la variante 770.4 ± 146.1 vs 749.7 ± 155.7 , g ($p=0.591$). En el grupo de diabetes tipo 2, los individuos portadores de la variante presentaron un incremento en los tres componentes de la composición corporal, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas: masa magra 21 [18.2-24.5] vs 19.1 [17.7-23.3] g, ($p=0.398$); contenido mineral óseo 753.1 ± 191.4 vs 699.8 ± 163.3 g, ($p=0.236$); masa grasa 44.4 ± 7.3 vs 43.4 ± 6.5 g, ($p=0.567$). El FMI es mayor en los portadores contra los no portadores 6.85 ± 1.96 vs 6.29 ± 1.49 kg/m², ($p=0.201$).

En la **tabla 13** se presenta la composición de la región androide. En el grupo de individuos con diabetes tipo 2, la masa total, masa magra y contenido mineral óseo son homogéneos entre los portadores y no portadores. No obstante, en los portadores de la variante de riesgo se observa un ligero incremento en el porcentaje de grasa en comparación con los no portadores 46.7 ± 7.8 vs 45.7 ± 6.6 , ($p=0.616$), mientras que en el grupo de individuos sanos el contenido de masa grasa es homogéneo. En éste último grupo, tanto el contenido mineral óseo como la masa magra fueron homogéneos entre portadores y no portadores. Como en la región del tronco, el FMI es homogéneo entre el grupo protector y el de riesgo. Sin embargo, el FMI es discretamente mayor en el grupo de individuos con diabetes tipo 2 portadores contra los no portadores, aunque dicha diferencia no muestra significancia estadística 1.08 ± 0.28 vs 1.16 ± 0.37 kg/m², ($p=0.355$).

La **tabla 14** presenta la composición corporal en la región ginoide, en la que en individuos sanos la masa total, el tejido magro y la masa grasa son similares entre portadores y no portadores. No obstante, el contenido mineral óseo es ligeramente mayor en los no portadores en comparación con los portadores de la variante 234.5 [196-287.2] vs 230 [194.5-278], g ($p=0.577$). En el grupo de individuos con diabetes tipo 2, el contenido mineral óseo es mayor en los portadores de la variante en comparación de los no portadores 240 [181.2-276.7] vs 215 [190-253.5], g ($p=0.546$), sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. La masa magra fue mayor en los portadores 6.2 [5.3-7.7] vs 5.6 [5.0-7.3], g ($p=0.615$), mientras que la masa total y la masa grasa fueron homogéneas entre subgrupos. En ambos grupos el índice de masa grasa es homogéneo.

En el cuadro 1 y 2 se muestra que existe una asociación positiva entre el tejido adiposo visceral y el contenido de grasa hepática así como en el contenido de grasa intravisceral, dicha asociación es estadísticamente significativa. En el cuadro 3 y 4 se muestra que existe una asociación positiva entre el tejido adiposo visceral y las transaminasas, dicha asociación es estadísticamente significativa. Además, éste índice de correlación es mayor entre la GGT y el tejido adiposo visceral en individuos no portadores del gen SLC16A11 ($p= 0.681$, $P= 0.000$).

Se realizó un modelo de regresión donde se consideró como variable dependiente al tejido adiposo visceral y como variables predictoras a la edad, genotipo, género, IMC, porcentaje de grasa hepática y las transaminasas. A pesar del ajuste por dichas variables el modelo demuestra que la presencia de la variante de riesgo SLC16A11 no tiene asociación con el tejido adiposo visceral. Sin embargo, la edad y la GGT si tienen asociación la grasa visceral, mostrando significancia estadística. El modelo explica el 46.7% de la variabilidad de los datos. **Tabla 16.**

Discusión

El consorcio SIGMA demostró que variantes en SLC16A11 se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en muestras de poblaciones latinoamericanas y mexicanas, así como el papel del transportador de solutos orgánicos en el metabolismo lipídico hepático. No obstante, diversos grupos de investigadores han desarrollado estudios para fortalecer dicha asociación no sólo con el riesgo incrementado de diabetes tipo 2 en los individuos portadores de la variante, sino además con la asociación del haplotipo de riesgo SLC16A11 con el IMC, en donde los individuos portadores más delgados presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación con los portadores que tienen un IMC mayor.

Debido a la identificación del incremento en los triglicéridos intracelulares en individuos portadores de la variante, en el presente estudio buscamos evaluar la composición corporal para detectar depósitos de grasa en diferentes segmentos del cuerpo, ya que el IMC no separa los compartimentos del cuerpo en masa grasa o masa libre de grasa. El DXA es el estándar de oro para evaluar la composición corporal (la masa magra, masa grasa y el contenido mineral óseo) en diferentes segmentos del cuerpo. Además de medir la masa grasa (kg) y el porcentaje de grasa, se calculó el FMI (*fat mass index*) el cual es un índice normalizado por la estatura de cada individuo.

El índice de masa grasa se obtiene al dividir la masa grasa en kilogramos entre la estatura en centímetros al cuadrado, éste puede evaluar de forma independiente la grasa corporal a partir de los cambios en la masa libre de grasa, es decir, define la obesidad independiente de la masa magra. La masa magra y masa grasa cambian con la estatura, el peso, el sexo y la edad de un individuo. No obstante, los sujetos del presente estudio fueron pareados por

edad, género e IMC, por lo que éste índice podría ser una medida útil de adiposidad.

La evaluación de adiposidad por DXA no sólo incluye el FMI, si no la medición de tejido adiposo visceral y el cociente androide/ginoide (A/G). Éste último refleja la acumulación de tejido adiposo visceral y se asocia con resistencia a la insulina. No obstante, el cociente A/G debe ser ajustado por etnicidad. Se conoce que un exceso en el riesgo de enfermedades cardiometabólicas asociada con la obesidad abdominal se debe a la presencia de grandes cantidades de tejido adiposo visceral.

La grasa abdominal se asocia con un incremento de la morbilidad, independiente de la edad, etnia y sexo. En el análisis por subgrupos de estudio, observamos que los sujetos con diabetes tipo 2 tienen un mayor contenido de grasa corporal; este contenido de grasa tiene una distribución androide, con mayores depósitos en la región del tronco. Así mismo, identificamos que los individuos portadores de la variante de riesgo presentan un mayor contenido de tejido adiposo visceral tanto en individuos sanos como en individuos con diabetes tipo 2.

Esto demuestra una tendencia al incremento en el contenido de grasa visceral en individuos sanos portadores de la variante y dicho efecto es aún mayor en el grupo de individuos con diabetes tipo 2 portadores de la variante de riesgo. En el análisis por pares no se observa la misma tendencia, ya que el tejido adiposo visceral y el porcentaje de grasa son similares entre el grupo de riesgo y el grupo protector. No obstante, en cada segmento del cuerpo se observa un discreto incremento en el contenido mineral óseo en los individuos portadores de la variante de riesgo, el cual debe ser explorado en otros estudios.

En el modelo de regresión lineal se demuestra que no existe una asociación entre la variante de riesgo y el tejido adiposo visceral, sin embargo éste último se asocia con la edad y con la GGT. En diversos estudios se han reportado cambios relacionados con la edad en la distribución del tejido adiposo que se refleja en un aumento en el ICC. El aumento del depósito de tejido adiposo visceral con la edad es particularmente significativo entre los hombres y las mujeres posmenopáusicas que, en promedio, tienen hasta el doble de tejido adiposo visceral que las mujeres premenopáusicas. Además, el incremento de tejido adiposo visceral es un factor de riesgo presente en enfermedades metabólicas como el hígado graso no alcohólico.

Recientemente Rusu y colaboradores realizaron un estudio experimental en el que demostraron que las variantes de riesgo reducen la función de SLC16A11 en el hígado, afectando el metabolismo de ácidos grasos y lípidos en el cual la energía se almacena en forma de glicerolípidos debido al incremento de diacilglicerol y triglicéridos intracelulares. Estos cambios metabólicos se observan en la fisiopatología de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Además de que el alelo de riesgo está asociado con una disminución en la expresión de SLC16A11 en el hígado. Ninguna de las variantes genéticas mostró una asociación con los niveles de expresión en tejido adiposo visceral. En el presente estudio se demuestra que la acumulación de grasa visceral no tiene asociación con las variantes genéticas en SLC16A11 aunque se observa una mayor tendencia en individuos con diabetes tipo 2 portadores del haplotipo de riesgo, es necesario realizar estudios más extensos que permitan analizar la distribución de la grasa en sujetos con diabetes tipo 2 portadores de la variante. Hasta la fecha, no han sido reportados estudios que evalúen adiposidad en portadores de SLC16A11.

Conclusión

Se identifica un efecto dosis respuesta en el incremento de contenido de grasa visceral en individuos sanos portadores de la variante rs75493593 en el gen SLC16A11, en comparación con los no portadores. Además de que dicho efecto es aún mayor en el grupo de individuos con diabetes tipo 2 portadores de la variante de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and clasification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(1).
2. Gómez Pérez F.J RCSI. *Actualidades Terapéuticas En Diabetes*. Editorial Medicina y Mercadotecnia, S.A de C.V; 2015.
3. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care.*; 2015.
4. World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases.*; 2014.
5. Services H. Global Burden of Diabetes, 1995–2025. 2000;21(9). doi:10.2337/diacare.21.9.1414.
6. Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)*. 2015;6(1):87-123. doi:10.3390/genes6010087.
7. Ensanut. Ensanut 2012. *Inst Nac Salud Pública*. 2012:200.
8. F EJ, FJ TM. *La Diabetes Mellitus En La Práctica Clínica*. Editorial Médica Panamericana
9. Park KS. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):12-22. doi:10.4093/dmj.2011.35.1.12.
10. Ruben L, Alejandro ZD, Patricia GG. *Introducción a La Genética Humana*. Tercera. El Manual Moderno; 2013.
11. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9922):1068-1083. doi:10.1016/S0140-6736(13)62154-

12. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Harrison: Principios de Medicina Interna- 18ª edición. 1998.
13. Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW, Bruce CR. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T61-79. doi:10.1530/JOE-13-0397.
14. Izquierdo A, Medina-Gómez G. Papel de la lipotoxicidad en el desarrollo de la lesión renal en el síndrome metabólico y el envejecimiento. *Diálisis y Traspl.* 2012;33(3):89-96. doi:10.1016/j.dialis.2011.11.001.
15. Heshka S, Ruggiero A, Bray GA, et al. Altered body composition in type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(5):780-787. doi:10.1038/sj.ijo.0803802.
16. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature.* 2015;518(7538):187-196. doi:10.1038/nature14132.
17. Rosario BSV del, María CBR, Magaly B de S, Barrera Bustillos Martha Eugenia. *Evaluación Del Estado de Nutrición En El Ciclo Vital Humano.* Tercera ed. Mc Graw Hill; 2007.
18. Gill AMDR. Tratado de Nutrición. 2010.
19. Suverza A, Hava K. El ABCD de la evaluación del estado de nutrición. 2010:332.
20. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit.* 2001;7(5):1029-1033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535954>.

21. Salamat MR, Shanei A, Khoshhali M, Salamat AH, Siavash M, Asgari M. Use of conventional regional DXA scans for estimating whole body composition. *Arch Iran Med.* 2014;17(10):674-678.
22. Lohman M, Tallroth K, Kettunen JA, Marttinen MT. Reproducibility of dual-energy x-ray absorptiometry total and regional body composition measurements using different scanning positions and definitions of regions. *Metabolism.* 2009;58(11):1663-1668. doi:10.1016/j.metabol.2009.05.023.
23. Lorente Ramos RM, Azpeitia Armán J, Arévalo Galeano N, Muñoz Hernández A, García Gómez JM, Gredilla Molinero J. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología.* 2012;54(5):410-423. doi:10.1016/j.rx.2011.09.023.
24. Chang Y-C, Liu P-H, Yu Y-H, et al. Validation of type 2 diabetes risk variants identified by genome-wide association studies in Han Chinese population: a replication study and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e95045. doi:10.1371/journal.pone.0095045.
25. Williams AL, Jacobs SBR, Moreno-Macías H, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature.* 2014;506(7486):97-101. doi:10.1038/nature12828.
26. Halestrap AP. The SLC16 gene family - structure, role and regulation in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2012;34(2-3):337-349. doi:10.1016/j.mam.2012.05.003.
27. Jones RS, Morris ME. Monocarboxylate Transporters: Therapeutic Targets and Prognostic Factors in Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(5):454-463. doi:10.1002/cpt.418.

28. Parra EJ, Below JE, Krithika S, et al. Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas. *Diabetologia*. 2011;54(8):2038-2046. doi:10.1007/s00125-011-2172-y.
29. Xu K, Jiang L, Zhang M, et al. Type 2 Diabetes Risk Allele UBE2E2 Is Associated With Decreased Glucose-Stimulated Insulin Release in Elderly Chinese Han Individuals. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3604. doi:10.1097/MD.0000000000003604.
30. Traurig M, Hanson RL, Marinelarena A, et al. Analysis of SLC16A11 variants in 12,811 American Indians: Genotype-obesity interaction for type 2 diabetes and an association with RNASEK expression. *Diabetes*. 2016;65(2):510-519. doi:10.2337/db15-0571.
31. Sung YJ, Pérusse L, Sarzynski MA, et al. HHS Public Access. 2016;40(4):662-674. doi:10.1038/ijo.2015.217.Genome-wide.
32. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1439-1444.
33. Rusu V, Hoch E, et al. Type 2 Diabetes Variants Disrupt Function of SLC16A11 through Two Distinct Mechanisms. *Cell*. 2017 Jun 29;170(1):199-212.e20.

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas y bioquímicas por genotipo

Variable	Protector (n= 60)	Riesgo (n= 60)	P
Edad, años	41.9±15.4	42.2±14.8	0.376
Peso, kg	71.9±12.2	71.5±12.0	0.889
IMC, kg/cm ²	27.2±3.5	27.4±3.7	0.664
Diabetes, n(%)			
Si	30 (50)	30 (50)	0.572
No	30 (50)	30 (50)	
Género			
Mujeres	34 (56.7)	34 (56.7)	0.571
Hombres	26 (43.3)	26 (43.3)	
Glucosa, mg/dl	93 [85.2-106.7]	96 [88-108.7]	0.868
A1c, %	5.6 [5.3-6.1]	5.6 [5.2-6.2]	0.769
Insulina, µU/ml	7.7 [5.9-11.9]	6.9 [5.2-10.9]	0.098
Triglicéridos, mg/dl	120 [82-173]	118.5 [93-153.2]	0.760
Colesterol, mg/dl	180.3±33.9	175.2±34.5	0.420
LDL-C, mg/dl	105.9±29.3	103.8±30.1	0.723
HDL-C, mg/dl			
Mujeres	48.2±11.1	47.7±12.0	0.851
Hombres	38.6±10.3	41.3±10.6	0.344
Apo A, mg/dl	156.9±35.4	154.2±30.8	0.742
Apo B, mg/dl	94.8±25.5	93.0±21.8	0.672
Ácido úrico, mg/dl	5.5±1.4	5.5±1.1	0.785
Creatinina, mg/dl	0.75±0.21	0.69±0.16	0.026
ALT, U/l	21 [17-31.5]	27.5 [22-39.7]	0.010
AST, U/l	23 [18.2-30.7]	26 [22-31.7]	0.107
GGT, U/l	16.5 [12-25.7]	22.5 [14.2-30.7]	0.069

IMC: Índice de masa corporal. ALT: alanine aminotransferasa. AST: aspartate aminotransferasa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. Comparación entre grupos por t -pareada para variables con distribución normal y Wilcoxon para variables con libre distribución.

Tabla 2. Composición corporal total por genotipo

Variable	Protector (n= 60)	Riesgo (n= 60)	P
Masa total, kg	71.5±12.1	71.3±11.8	0.973
Masa magra, kg	40.3 [36.0-52.2]	40.6 [36.4-52.7]	0.778
Masa grasa, kg	25.5±6.7	25.2±5.9	0.829
Masa grasa, %	36.9±7.7	36.8±6.9	0.926
CMO, g	2413.9±480	2412.1±543.7	0.871
Tejido adiposo visceral, cm ³	1180 [608-1812]	1060 [637-1740]	0.833
Tejido adiposo visceral, g	1055 [573-1709]	1000 [601-1641]	0.833
Cociente A/G	1.18±0.23	1.20±0.22	0.538
FMI, kg ²	9.81±2.96	9.83±2.80	0.924

CMO: Contenido mineral oseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Comparación entre grupos por t -pareada para variables con distribución normal y Wilcoxon para variables con libre distribución.

Tabla 3. Composición corporal en brazos por genotipo

Variable	Protector (n= 60)	Riesgo (n= 60)	P
Masa grasa, %	35.7 [27.4-44.5]	37.6 [25.9-42.8]	0.757
Masa grasa, kg	2.56±0.70	2.57±0.70	0.827
CMO, g	298 [253-365]	309 [241-390]	0.528
Masa magra, kg	4.9±1.6	5.0±1.6	0.367
Masa total, kg	7.3 [6.6-9.0]	7.7 [6.5-9.5]	0.590
FMI, kg ²	0.99±0.32	1.00±0.34	0.700

CMO: Contenido mineral oseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Comparación entre grupos por t -pareada para variables con distribución normal y Wilcoxon para variables con libre distribución.

Tabla 4. Composición corporal en piernas por genotipo

Variable	Protector (n= 60)	Riesgo (n= 60)	P
Masa grasa, %	33.2 [24.8-40.0]	33.9 [24.8-38.7]	0.659
Masa grasa, kg	7.1 [5.6-8.4]	6.7 [5.6-7.8]	0.229
CMO, g	814 [693-1027]	828 [660-1035]	0.858
Masa magra, kg	13.6 [12.2-17.7]	14.0 [12.0-17.2]	0.315
Masa total, kg	23.1±4.1	22.3±3.8	0.158
FMI, kg ²	2.83±1.10	2.67±0.80	0.149

CMO: Contenido mineral oseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Comparación entre grupos por t -pareada para variables con distribución normal y Wilcoxon para variables con libre distribución.

Tabla 5. Composición corporal en tronco por genotipo

Variable	Protector (n= 60)	Riesgo (n= 60)	P
Masa grasa, %	41.2±8.3	41.4±7.7	0.692
Masa grasa, kg	14.7±4.6	14.9±4.3	0.611
CMO, g	738.5±159	747.8±171.6	0.610
Masa magra, kg	19.5 [17.3-24.0]	19.5 [17.7-24.3]	0.522
Masa total, kg	20.6±4.1	20.8±4.1	0.534
FMI, kg ²	5.64±1.87	5.81±1.89	0.398

CMO: Contenido mineral oseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Comparación entre grupos por t -pareada para variables con distribución normal y Wilcoxon para variables con libre distribución.

Tabla 6. Composición corporal androide por genotipo

Variable	Protector (n= 60)	Riesgo (n= 60)	P
Masa grasa, %	43.2±9.4	43.5±8.8	0.702
Masa grasa, kg	2.5±0.93	2.4±0.90	0.951
CMO, g	43.5±9.5	43.4±10.2	0.983
Masa magra, kg	3.1±0.71	3.1±0.68	0.436
Masa total, kg	5.7±1.3	5.6±1.3	0.663
FMI, kg ²	0.95±0.36	0.96±0.37	0.802

CMO: Contenido mineral oseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Comparación entre grupos por t -pareada para variables con distribución normal y Wilcoxon para variables con libre distribución.

Tabla 7. Composición corporal ginoide por genotipo

Variable	Protector (n= 60)	Riesgo (n= 60)	P
Masa grasa, %	37.3±9.4	36.8±8.1	0.583
Masa grasa, kg	3.8 [3.0-4.5]	3.7 [3.2-4.4]	0.434
CMO, g	220 [196-266]	230 [187-274]	0.688
Masa magra, kg	6.0 [5.3-7.6]	6.3 [5.3-7.6]	0.908
Masa total, kg	10.5 [9.4-11.8]	10.3 [9.4-11.7]	0.566
FMI, kg ²	1.50±0.53	1.46±0.43	0.436

CMO: Contenido mineral oseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Comparación entre grupos por t -pareada para variables con distribución normal y Wilcoxon para variables con libre distribución.

Tabla 8. Características generales por subgrupo de estudio

Variable	Protector Sano (n= 32)	Riesgo Sano (n= 35)	P	Protector DM (n= 33)	Riesgo DM (n= 33)	P
Edad, años	31.7±10.3	33.3±10.2	0.534	53.6±11.8	51.3±13.0	0.461
Peso, kg	71.5±12.7	70.7±12.6	0.815	72.0±11.8	73.8±10.7	0.529
IMC, Kg/m ²	26.4±3.7	26.5±4.2	0.865	28.1±3.0	29.2±3.5	0.210
Glucosa, mg/dl	91 [83-94.5]	80 [84-95]	0.854	108 [93-137.2]	109 [99-127]	0.572
A1c, %	5.3 [4.9-5.4]	5.3 [5.0-5.5]	0.916	6.2 [5.9-6.6]	6.1 [5.8-7.1]	0.669
Insulina, µU/ml	7.3 [4.4-11.8]	5.5 [4.1-8.7]	0.120	8.5 [7.2-15.4]	9.3 [6.2-13.4]	0.925
Triglicéridos, mg/dl	100 [76.5-163]	114 [84-156.5]	0.640	129 [110-203]	124 [106.5-157]	0.242
Colesterol, mg/dl	174.7±32.9	174.1±32.5	0.941	186.0±34.7	181.0±37.5	0.577
LDL-C, mg/dl	104.8±26.6	104.7±27.9	0.990	106±31.9	108±32.4	0.782
HDL-C, mg/dl	46.7±7.3	46.1±9.3	0.847	48.4±114.5	49.3±14.1	0.859
Mujeres	39.9±10.1	38.6±8.8	0.720	37.6±10.3	42.8±11.0	0.193
Hombres						
Apo A, mg/dl	147.0±20.9	146.6±26.1	0.954	168.7±44.8	156±34.6	0.289
Apo B, mg/dl	89.8±27.0	94.4±23.9	0.468	100.5±23.1	97.0±23.7	0.310
Ácido úrico, mg/dl	5.2±1.4	5.5±1.2	0.459	5.8±1.2	5.6±1.1	0.611
Creatinina, mg/dl	0.71±0.18	0.72±0.17	0.907	0.78±0.23	0.68±0.17	0.041
ALT, U/l	18 [14.5-32.5]	23 [21-33]	0.067	25.5 [19-33]	30 [24-42]	0.016
AST, U/l	20 [17-29]	25 [21-27]	0.174	26 [21-34]	31 [24.5-34.5]	0.063
GGT, U/l	13 [11-22]	16 [13-30]	0.043	22.5 [16-28.7]	25 [18.5-38.5]	0.152

IMC: índice de masa corporal, A1c: hemoglobina glucosilada. ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. Los datos expresados como medias ± desviación estándar y medianas con rango intercuartil. Comparación entre grupos por t -student muestras independientes para variables con distribución normal y U de Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 9. Composición corporal total por subgrupo de estudio

Variable	Protector Sano (n= 32)	Riesgo Sano (n= 35)	P	Protector DM (n= 33)	Riesgo DM (n= 33)	P
Masa total, kg	71.0±11.5	70.4±12.4	0.856	71.8±11.7	73.6±10.6	0.514
Masa magra, kg	40.6 [35.7-53.4]	40.8 [36.2-50.9]	0.815	39.3 [36.1-49.0]	40.9 [37.7-53.2]	0.295
Masa grasa, kg	24.5±7.0	24.2±6.6	0.866	26.4±6.2	27.5±6.1	0.500
Masa grasa, %	35.7±8.0	35.7±7.3	0.993	38.2±7.1	38.7±7.3	0.768
CMO, g	2534.3±466.5	2441.6±507.7	0.455	2276.2±475.5	2380.9±601.1	0.443
Tejido adiposo visceral, cm ³	687.5 [211-1123.5]	743 [395-1014.5]	0.630	1330 [1096-1949.2]	1622.5 [1172.2-2308.2]	0.460
Tejido adiposo visceral, g	648.5 [198.5-1060]	701 [372-957]	0.635	1254.5 [1034.2-1839.2]	1530.5 [1105.2-2177]	0.460
Cociente A/G	1.13±0.25	1.12±0.23	0.889	1.24±0.20	1.28±0.19	0.447
FMI, kg/m ²	9.21±2.92	9.15±3.08	0.937	1.18±0.23	1.20±0.22	0.439

CMO: Contenido mineral óseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Los datos expresados como medias ± desviación estándar y medianas con rango intercuartilar. Comparación entre grupos por t -student muestras independientes para variables con distribución normal y U de Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 10. Composición corporal en brazos por subgrupos de estudio

Variable	Protector Sano (n= 32)	Riesgo Sano (n= 35)	P	Protector DM (n= 33)	Riesgo DM (n= 33)	P
Masa grasa, %	35.1 [27.9-42.9]	37.9 [25.6-42.5]	0.945	38.1 [25.9-45.3]	37.4 [26.5-45.0]	1.000
Masa grasa, kg	2.51±0.62	2.48±0.69	0.866	2.6±0.75	2.7±0.80	0.467
CMO, g	304 [259.2-397.7]	309 [246-391.5]	0.582	277 [242-350.2]	294 [236.2-386]	0.582
Masa magra, kg	4.99±1.6	4.96±1.7	0.945	4.84±1.5	5.07±1.4	0.548
Masa total, kg	7.1 [6.6-9.1]	7.7 [6.2-8.8]	0.995	7.6 [6.6-8.9]	8.1 [6.9-9.6]	0.211
FMI, kg ²	0.94±0.27	0.94±0.33	0.956	1.18±0.23	1.20±0.22	0.495

CMO: Contenido mineral óseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Los datos expresados como medias ± desviación estándar y medianas con rango intercuartilar. Comparación entre grupos por t -student muestras independientes para variables con distribución normal y U de Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 11. Composición corporal en piernas por subgrupos de estudio

Variable	Protector Sano (n= 32)	Riesgo Sano (n= 35)	P	Protector DM (n= 33)	Riesgo DM (n= 33)	P
Masa grasa, %	33.2 [27.1-40.5]	34.2 [25.8-38.6]	0.929	32.1 [23.2-39.7]	33.4 [24.5-39.0]	0.904
Masa grasa, kg	7.6 [5.8-8.5]	7.0 [6.1-8.0]	0.554	6.3 [5.0-8.2]	6.5 [5.5-7.6]	0.968
CMO, g	863 [709-1102]	823 [692-1061.5]	0.741	761.5 [657.5-920.7]	826 [599.2-1026]	0.989
Masa magra, kg	14.5 [12.2-19.2]	14.1 [12.3-17.3]	0.378	13.4 [12.1-16.1]	13.6 [11.7-17.0]	0.757
Masa total, kg	23.8±3.9	23.1±3.9	0.466	22.3±4.3	21.9±3.6	0.689
FMI, kg ²	2.86±1.00	2.77±0.93	0.706	2.81±1.17	2.73±0.944	0.777

CMO: Contenido mineral óseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Los datos expresados como medias ± desviación estándar y medianas con rango intercuartilar. Comparación entre grupos por t -student muestras independientes para variables con distribución normal y U de Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 12. Composición corporal en tronco por subgrupos de estudio

Variable	Protector Sano (n= 32)	Riesgo Sano (n= 35)	P	Protector DM (n= 33)	Riesgo DM (n= 33)	P
Masa grasa, %	38.9±9.1	39.0±8.1	0.964	43.4±6.5	44.4±7.3	0.567
Masa grasa, kg	13.4±4.9	13.5±4.7	0.969	15.9±3.6	17.0±4.0	0.241
CMO, g	770.4±146.1	749.7±155.7	0.591	699.8±163.3	753.1±191.4	0.236
Masa magra, kg	19.6 [17.4-24.1]	19.6 [17.4-24.1]	0.804	19.1 [17.7-23.3]	21.0 [18.2-24.5]	0.398
Masa total, kg	34.7±7.3	34.9±6.9	0.909	37.2±6.0	38.9±5.7	0.255
FMI, kg ²	5.06±1.97	5.09±1.99	0.943	6.29±1.49	6.85±1.96	0.201

CMO: Contenido mineral óseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Los datos expresados como medias ± desviación estándar y medianas con rango intercuartil.
Comparación entre grupos por t -student muestras independientes para variables con distribución normal y U de Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 13. Composición corporal androide por subgrupos de estudio

Variable	Protector Sano (n= 32)	Riesgo Sano (n= 35)	P	Protector DM (n= 33)	Riesgo DM (n= 33)	P
Masa grasa, %	40.8±10.9	40.9±9.5	0.961	45.7±6.6	46.7±7.8	0.616
Masa grasa, kg	2.2±1.0	2.1±0.93	0.847	2.7±0.73	2.9±0.83	0.462
CMO, g	44.2±8.8	43.0±9.2	0.611	42.2±9.9	43.7±11.3	0.576
Masa magra, kg	3.0±0.74	3.0±0.67	0.830	3.2±0.67	3.2±0.63	0.979
Masa total, kg	5.3±1.4	5.2±1.3	0.793	6.0±1.1	6.2±1.4	0.599
FMI, kg ²	0.83±0.38	0.82±0.37	0.877	1.08±0.28	1.16±0.37	0.355

CMO: Contenido mineral óseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Los datos expresados como medias ± desviación estándar y medianas con rango intercuartil.
Comparación entre grupos por t -student muestras independientes para variables con distribución normal y U de Mann Whitney para variables con libre distribución.

Tabla 14. Composición corporal ginoide por subgrupos de estudio

Variable	Protector Sano (n= 32)	Riesgo Sano (n= 35)	P	Protector DM (n= 33)	Riesgo DM (n= 33)	P
Masa grasa, %	36.7±9.3	37.0±8.6	0.885	37.9±9.4	37.3±8.9	0.790
Masa grasa, kg	3.8 [3.1-4.5]	3.8 [3.2-4.5]	0.901	3.5 [2.9-4.7]	3.7 [3.1-4.4]	0.968
CMO, g	234.5 [196-287.2]	230 [194.5-278]	0.577	215 [190-253.5]	240 [181.2-276.7]	0.546
Masa magra, kg	6.2 [5.5-8.0]	6.3 [5.6-7.7]	0.995	5.6 [5.0-7.3]	6.2 [5.3-7.7]	0.615
Masa total, kg nl	10.6 [9.4-11.9]	10.7 [9.5-12.5]	0.984	10.4 [9.0-11.7]	10.0 [9.4-11.6]	0.941
FMI, kg ²	1.47±0.48	1.48±0.51	0.940	1.55±0.56	1.54±0.51	0.903

CMO: Contenido mineral óseo. FMI: fat mass index (Índice de masa grasa). FFMI: fat-free mass index (Índice de masa libre de grasa). Los datos expresados como medias ± desviación estándar y medianas con rango intercuartilar. Comparación entre grupos por t -student muestras independientes para variables con distribución normal y U de Mann Whitney para variables con libre distribución.

Cuadro 1. Correlación entre tejido adiposo visceral y contenido de grasa hepática e intravisceral en individuos no portadores del gen SLC16A11

Tejido adiposo visceral (g)			
	n	Spearman ρ	P
Grasa hepática (%)	46	0.414	0.003
Grasa intravisceral cm ²	46	0.604	0.003

Cuadro 2. Correlación entre tejido adiposo visceral y el contenido de grasa hepática e intravisceral en individuos portadores del gen SLC16A11

Tejido adiposo visceral (g)			
	n	Spearman ρ	P
Grasa hepática (%)	49	0.459	0.001
Grasa intravisceral cm ²	49	0.648	0.000

Cuadro 3. Correlación entre tejido adiposo visceral y concentraciones de transaminasas en individuos no portadores del gen SLC16A11

Tejido adiposo visceral (g)			
	n	Spearman ρ	P
GGT	63	0.681	0.000
ALT	63	0.437	0.000
AST	63	0.431	0.000

Cuadro 4. Correlación entre tejido adiposo visceral y concentraciones de transaminasas en individuos portadores del gen SLC16A11

Tejido adiposo visceral (g)			
	n	Spearman ρ	P
GGT	65	0.524	0.000
ALT	65	0.479	0.000
AST	65	0.490	0.000

Tabla 15. Modelo de regresión lineal

Modelo	F	R cuadrado	P
1	9.640	0.467	0.000

Modelo 1	B	Beta	t	P	IC
Genotipo_SLC16A11	0.040	0.018	0.202	0.840	(-0.351-0.430)
ALT	0.195	0.087	0.570	0.570	(-0.486-0.875)
AST	-0.636	-0.184	-1.206	0.231	(-1.686-0.414)
GGT	0.416	0.248	2.158	0.034	(0.032-0.800)
Sexo	0.386	0.162	1.744	0.085	(0.055-0.827)
Edad	0.037	0.503	4.376	0.000	(0.020-0.053)
Diabetes tipo 2	0.221	0.099	0.099	0.406	(-0.307-0.749)

Copia de consentimiento informado



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Caracterización de los mecanismos mediante los cuales las variantes de los genes SLC16A11 y HNF1a1a aumentan el riesgo para tener diabetes tipo 2.

Investigador principal: Dr. Carlos A Aguilar Salinas

Dirección del investigador: Departamento de Endocrinología y Metabolismo INCMNSZ. Vasco de Quiroga 15 Col. Sección XVI, C.P. 14000 Del. Iztapalapa, México DF.

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 55554523, 0445535010502

Investigadores participantes: Dra. Teresa Tusié Luna, Dra. Ivette Cruz Bautista, Dr. Miguel Herrera Hernández, Dra. Olimpia Arellano Campos, Dra. Paloma Almeda Valdés, LN Marco A Melgarejo Hernández, MSP Donaji V. Gómez Velasco.

Nombre del patrocinador del estudio: Instituto Carso para la Salud/ Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: versión 3, 13 de marzo de 2015

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento y pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios, con el fin de tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, se le invitará a firmar este consentimiento informado, bajo ninguna presión o intimidación.

Procedimiento para dar su consentimiento:

Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera, para pensar solo o con quien usted decida, e informarle acerca de su decisión al investigador. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:



- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito; incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se interrumpa su atención en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no va a ser identificado en ninguna publicación, presentación o divulgación de los resultados del estudio, y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a la que legalmente tiene derecho por parte de la institución, para que le brinde atención de la salud en el caso de daños, directamente causado por la investigación. Es su derecho, solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de proporcionar una decisión final en los próximos días.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr. (a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán le invita a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo conocer el mecanismo mediante el cual variantes de dos genes (SLC16A11 y HNF1alfa) aumentan la susceptibilidad para tener diabetes. La duración del estudio es de 1 año. Su participación tendrá una duración aproximada de dos meses. Se le invita debido a que usted tiene una de estas variantes o porque sus resultados serán usados como referencia.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en 6 visitas:

Visita 1. Su duración será 60 minutos.

- Evaluación clínica: En ella se solicitarán datos clínicos (edad, género, historia familiar de diabetes, enfermedad coronaria, uso de medicamentos, hábito tabáquico, estilo de vida incluyendo consumo de alimentos y alcohol y actividad física) y se le realizará una exploración física. Se registrarán el peso, la



estatura, la presión arterial, la circunferencia de muñeca, cuello, cintura y cadera. Se copiarán los resultados de laboratorio más recientes de su expediente que estén relacionados con las complicaciones metabólicas de la obesidad (como la diabetes y las anomalías de los grasas en la sangre).

- Se obtendrá una muestra de sangre (40 ml, equivalente a 2 cucharadas y media) para el aislamiento del DNA de sus células mononucleares y determinación de estudios (glucosa, pruebas de función de hígado, grasas en la sangre, entre otros). Se requiere de ayuno (8 a 12 horas) para la obtención de la muestra.

- Se le indicará una dieta por un licenciado en nutrición, la cual se le pedirá siga por cuatro semanas. De no ocurrir cambios mayores al 5% de peso en este periodo, se le invitará a continuar en el estudio. El orden de las visitas 2 a 5 será variable dependiendo de la disponibilidad de horario del equipo de investigadores y la de usted.

Visita 2. Medición de la secreción de insulina

Deberá presentarse previo ayuno de 8 a 12 horas en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Permanecerá por un periodo de 1 hora. Se llevará a cabo la medición de la secreción de insulina. Se canalizarán dos venas en cada uno de sus brazos y se tomarán 17 muestras sanguíneas de 3 mililitros cada una durante un periodo de 40 minutos. La cantidad total de sangre que se obtendrá será de aproximadamente 50 ml (equivalente a 2 y ½ cucharadas). Durante el estudio se administrarán solución glucosada al 50% por vía intravenosa de acuerdo a su peso.

Visita 3. Medición de la acción de insulina

Deberá presentarse previo ayuno de 8 a 12 horas en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Permanecerá por un periodo de entre 5 y 7 horas. Se canalizarán dos venas en cada uno de sus brazos y se infundirán insulina de acuerdo a su peso y glucosa en cantidad variable hasta lograr una concentración estable de glucosa. Uno de sus brazos será colocado dentro de una caja que aplica calor. Durante este periodo se tomarán muestras de sangre de 1 ml cada 5 a 10 minutos. La cantidad total de sangre que se obtendrá será de aproximadamente 100 ml (equivalente a 5 cucharadas). Un miembro del equipo de investigadores permanecerá con usted durante todo el estudio. Al término del estudio se le dará un desayuno sin costo.

Visita 3. Obtención de biopsias de grasa subcutánea y músculo estriado.

Deberá presentarse previo ayuno de 4 horas en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Permanecerá por un periodo de 1 a 2 horas. Se aplicará anestesia local alrededor de su ombligo. Una y se realizará una pequeña incisión para extraer aproximadamente 2 gramos de tejido graso. La herida será cerrada usando pocos puntos de sutura. El mismo procedimiento se realizará en la parte anterior del muslo para obtener un fragmento de musculo. La cantidad de tejido que se obtendrá no representa riesgos para su salud. Las muestras serán usadas para extraer RNA (material genético). Sus muestras serán identificadas con un código con el fin de mantener su identidad confidencial. Se le solicitará que acuda a una visita subsecuente para revisar su herida y retirar los puntos de sutura.

Visita 4

Se le pedirá que se presente en el Hospital Federico Gómez o en el Instituto Nacional de Nutrición



Salvador Zubirán (para trasladarse al Hospital Federico Gómez) para la realización de una densitometría (DEXA). El estudio permitirá conocer el contenido de grasa corporal. La duración de este estudio es de 30 minutos. Se le pedirá que acuda con ropa cómoda y sin objetos de metal para la realización del estudio

Visita 5

Se le pedirá que se presente en la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa o en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (para trasladarse a la Universidad Autónoma Metropolitana) para la realización de una resonancia magnética nuclear que permitirá conocer el contenido de grasa en el hígado y páncreas. En algunos casos puede requerirse la administración de una ampolla de butilhioscina simple a fin de disminuir el movimiento intestinal.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Los riesgos de las tomas de muestras sanguíneas son:

1. Posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción
2. Mareo o sensación de desmayo
3. Raramente puede realizarse una punción arterial

El personal que extraerá las muestras sanguíneas está entrenado para realizar una correcta extracción, lo que minimiza los riesgos de complicaciones.

La medición de la secreción y acción de la insulina implica la colocación de catéteres intravenosos, lo cual puede causar dolor y rara vez un hematoma en el sitio de la punción. Durante el estudio de la medición de la acción de la insulina existe el riesgo de tener un nivel anormalmente bajo de glucosa en sangre. Usted será vigilado por un médico durante todo el estudio, lo que permitirá la corrección oportuna de la concentración de glucosa. La cantidad de sangre obtenida en los estudios no implica riesgos para su salud.

Las biopsias de grasa subcutánea y de músculo pueden causar dolor, sangrado e infección. El dolor se minimizará indicándole la toma de una dosis baja de analgésico. Los de infección y sangrado son minimizados utilizando técnica quirúrgica estéril por personal calificado. Puede quedar una pequeña cicatriz en los sitios de la biopsia.

Los estudios radiológicos (DEXA y resonancia) no tienen riesgos inherentes. La administración de la butilhioscina no tiene riesgos mayores, excepto que exista una reacción alérgica (lo cual tiene una muy baja probabilidad).

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

El estudio permitirá la obtención de nuevos conocimientos sobre los mecanismos que participan en la diabetes. A todos los participantes se les instruirá sobre la adopción de un estilo de vida saludable. A



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

los pacientes con diabetes se ajustará el tratamiento farmacológico con el fin de alcanzar el mejor control glucémico posible.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. En caso necesario se apoyará al paciente para gastos de transportación. Los gastos de sus estudios serán cubiertos por fondos de la investigación.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado de su participación en este estudio, nosotros le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. El trato y tratamiento no se verán modificados por que usted decida no participar o interrumpir su participación. Usted puede declinar la realización de alguna de las pruebas arriba descritas.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

En este protocolo no se generarán productos comerciales derivables del estudio.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Carlos A. Aguilar Salinas (0445535010502) o a la Dra. Olimpia Arellano Campos en el INCMNSZ, en el departamento de Endocrinología y Metabolismo o al teléfono 55554523 ext. 2405 y 4525. Cabe mencionar que la investigación es un proceso largo y complejo, por tanto, el obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho.

Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Además, se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.



CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios y las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal, ya que se codificará con un código numérico para evitar cualquier posibilidad de identificación. El código es un número de identificación que no incluye datos personales.

Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 4 años. Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Usted puede solicitar la suspensión del análisis de las muestras y su destrucción. Para ello, deberá ponerse en contacto con el investigador principal y solicitarlo por escrito.

Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (Por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición ha aprobado la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico.

Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo de nuevo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos. Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

Su material genético no será usado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si el investigador desea usarlo con fines distintos deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo. Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente del Instituto, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento. Además los



resultados de estudios genéticos podría ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna anomalía que los predisponga para sufrir una enfermedad. Tomaremos las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio o tiene preguntas sobre el estudio, por favor póngase en contacto con Dr. Carlos A. Aguilar Salinas o a la Dra. Olimpia Arellano Campos en el INCMNSZ, en el departamento de Endocrinología y Metabolismo o al teléfono 55554523 ext. 2405 y 4525.

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga al teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.
- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas de sangre y tejidos para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

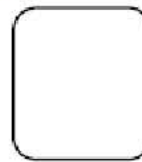
derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto Dr. Carlos A. Aguilar Salinas o a la Dra. Olimpia Arellano Campos en el INCMNSZ, en el departamento de Endocrinología y Metabolismo o al teléfono 55554523 ext. 4525. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información, y ofrecer información que puede hablar con el Presidente del Comité de Ética de Investigación de INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Tel: 54870900. Ext. 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir



Nombre del representante legal
(Si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 _____

Firma del Testigo 2 _____

Fecha _____

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 8 páginas)

Instrucciones para realizar DXA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Salud
Unidad de Investigación en Epidemiología
Clínica



"2014, Año de Octavio Paz"

INSTRUCCIONES PARA EL ESTUDIO DE DENSITOMETRÍA

La tecnología de Absorciometría Dual de Rayos X (DXA por sus siglas en inglés), constituye un estudio de imagen sencillo, accesible, confiable y de alta precisión para el conocimiento del cuerpo.

La densitometría evalúa la cantidad de calcio que contienen sus huesos de su cuerpo y también mide la composición corporal, esto nos indica la cantidad de hueso, grasa y músculo que tenemos.

Su médico nos dirá si debemos realizar únicamente la densitometría de sus huesos o bien si debemos hacer además el estudio de composición corporal.

Indicaciones previas a su examen:

- Traer ropa cómoda, que no contenga nada de metal (cierres, broches, hebillas, ni botones). Se sugieren ropa deportiva PANTS con TOP o camiseta para mujeres y "shorts" para hombres. Que no se marquen mucho los resortes.
- No estar EMBARAZADA.
- No haber tomado suplementos de calcio como Tums, 24 hrs. antes del estudio.
- No haberse realizado ningún estudio con medio de contraste (Ej: Tomografía), 7 días antes de el estudio.
- No portar aretes o piercings, anillos, pulseras o collares. Nada de metal.
- Avisar al técnico cualquier cosa que pueda interferir con el estudio.

Para los que se van a realizar el estudio de composición corporal

- No haber ingerido alimentos 4 hrs. antes del estudio.
- Pasar al baño antes de realizar el estudio.
- Y seguir todas las indicaciones anteriores.

Para el estudio se pondrá una bata de hospital si así lo prefiere.

Es un método no invasivo, se retirará los zapatos, se acostará de espalda o boca arriba en una cama acojinada en una posición cómoda por unos minutos, mientras que el brazo del aparato le va tomando fotografías a todo lo largo de su cuerpo. Por favor **NO** se mueva durante el estudio.



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, AFILIADO A LA UNAM
Dirección: Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, 06720, México, D.F.
Cóm. 52 28 99 17 ext. 2525
www.himfg.edu.mx

Cuestionario para recolección de datos

RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:		Edad:		Folio ID:	
Nombre:				Registro INNSZ:	
Sexo:				Escolaridad:	
Ocupación:				Estado civil:	
Lugar y fecha de nacimiento:					
Domicilio:					
Teléfono casa:	Celular:	Trabajo:	Email:		

HC	DM	Dislipidemia	especificar	C. Isquémic	Obesidad	¿vivo?	causa muerte
PADRE:							
Abuela paterna:							
Abuelo paterno:							
MADRE:							
Abuela materna:							
Abuelo materno:							
HERMANOS: (#)							

APP

CARDIOVASCULARES	SI / NO	FECHA DX
Historia de trombosis		
Angina/infarto agudo al miocardio		
EVC		
Insuficiencia arterial periférica		
OTRAS ENFERMEDADES	FECHA DX	TRATAMIENTO

DIABETES MELLITUS	¿Padece diabetes?	SI / NO	
Glucemia en ayuno promedio último año: _____ mg/dL			
HbA1c promedio último año: _____ %		Edad de diagnóstico:	
Fecha de diagnóstico: _____ / _____ / _____ D/M/A		Lugar de diagnóstico:	
Método de diagnóstico: ()		TRATAMIENTO ACTUAL	
(1) Glucosa en ayuno			
(2) COTG			
(3) HbA1c			

¿Ha presentado o le han diagnosticado alguna de las siguientes complicaciones?			
COMPLICACIÓN	SI	NO	COMPLICACIÓN
1. Retinopatía diabética o alteraciones oculares secundarias a DM:			8. Orina espumosa:
2. Neuropatía diabética:			9. Claudicación intermitente:
3. Parestesias:			10. Pie diabético:
4. Gastroparesia:			11. Úlceras en piel:
5. Disfunción o impotencia sexual:			12. Gangrena y/o amputaciones:
6. Microalbuminuria:			13. Otras:
7. Macroalbuminuria:			

Fecha de diagnóstico: ____/____/____ D/M/A	Edad de diagnóstico: ____ años
Tratamiento actual: _____	

OBESIDAD	¿Tiene obesidad?	SI / NO
Edad de inicio:		IMC actual: _____
Peso más reciente:		Fecha peso máximo: _____
Peso máximo:		Peso mínimo: _____
¿Ha perdido peso en los últimos 6 meses?	SI / NO	Kg peso perdido: _____
¿Ha realizado alguna acción para perder peso?	SI / NO	
¿Cuál? _____		
(1) Dieta		
(2) Ejercicio		
(3) Dieta y ejercicio		
(4) Otro		
En el último año, ¿cuántas veces ha intentado perder peso? _____		
¿Se encuentra bajo tratamiento farmacológico para bajar de peso? SI / NO		
¿Cuál? _____		

DISLIPIDEMIA			
¿Tiene colesterol alto?	SI / NO	¿Tiene triglicéridos altos?	SI / NO
Fecha de diagnóstico: ____/____/____ Día/Mes/Año		Fecha de diagnóstico: ____/____/____ Día/Mes/Año	
Edad de diagnóstico: _____		Edad de diagnóstico: _____	
Actualmente recibe tratamiento para colesterol?	SI / NO	Actualmente recibe tratamiento para Tg?	SI / NO
¿Cuál? _____		¿Cuál? _____	
¿Alguna vez ha recibido tratamiento hipolipemiente?		SI / NO	¿Por cuánto tiempo?
¿Cuál? _____		¿Hace cuánto tiempo lo suspendió?	

ASPECTOS GINECOLÓGICOS					
Menarca:		G: _____	P: _____	C: _____	A: _____
Frecuencia y duración de los ciclos: _____ x _____ días			FUM: ____/____/____ D/M/A		
¿Actualmente se encuentra bajo tratamiento con estrógenos?			SI / NO		

CONSUMO DE TABACO	
¿Actualmente fuma? ()	
(0) NO	(1) SI (2) NUNCA
¿Cuántos cigarros fuma/fumaba y con qué frecuencia?	
(1) Diario	Frecuencia: _____
(2) Semanal	Cantidad: _____
(3) Mensual	
(4) Ocasional	
¿Durante cuánto tiempo ha fumado regularmente?	
(0) Menos de 1 mes	
(1) Menos de 1 año	
Años _____	

ANTROPOMETRÍA							
Peso:		ICC:		PAS:			
Talla:		ICE:		PAD:			
C. cintura:		C. muñeca:		FC:			
C. cadera:		Complexión:		IMC:			

RECORDATORIO DE 24 HRS. (Anotar horario, lugar, especificar medidas y alimentos)	
DESAYUNO	
COLACIÓN	
COMIDA	
COLACIÓN	
CENA	