



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**“UTILIDAD DE LAS ENCUESTAS NACIONALES DE
SALUD PARA EL ESTUDIO DE ASPECTOS GENÉTICOS
EN ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL ADULTO DE
ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA
ISAAC ESAÚ AGUILAR ARCE**

**TUTOR:
DR. OSVALDO MÁXIMO MUTCHINICK BARINGOLTZ**



**COTUTOR
DR. JUAN JOSÉ MORALES SUÁREZ**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

	Página
I. Introducción.....	5
Factores de riesgo genético en Diabetes Mellitus.....	5
Aspectos moleculares en Diabetes Mellitus tipo 2.....	10
Factores de riesgo genético en Hipertensión Arterial Sistémica.....	11
Aspectos moleculares en Hipertensión Arterial Sistémica.....	13
Agregación familiar de DMT2 e HAS.....	15
Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993.....	17
II. Hipótesis.....	18
III. Objetivos.....	18
IV. Metodología.....	20
Población de estudio.....	20
Análisis de datos.....	21
Análisis estadístico.....	25
V. Resultados.....	26
Diabetes mellitus tipo 2.....	27
Hipertensión arterial sistémica.....	32
Análisis conjunto de DMT2 e HAS.....	37
Análisis de consanguinidad y gemelaridad.....	43
VI. Discusión.....	45
VII. Conclusiones.....	54
VIII. Referencias.....	56

AGRADECIMIENTOS

A mis padres quienes me formaron como ser humano, su amor a lo largo de estos años me impulso a continuar y superarme tanto de forma profesional como en el ámbito personal. Sin sus enseñanzas y apoyo este logro no habría sido posible.

A mis hermanos con quienes pude desahogar mis frustraciones y compartir diversas experiencias, sus consejos me han permitido mantener la mirada en alto a lo largo de estos años.

Al Dr. Osvaldo Mutchinick por haberme impulsado a buscar la excelencia profesional, por guiarme durante la realización del presente trabajo y por haber sido un excelente maestro interesado en mi desarrollo integral como genetista y ser humano.

Al Dr. Juan José Morales quien dedico horas de su tiempo y esfuerzo, aportando ideas invaluable con las cuales fue posible concluir este estudio.

A la Lic. Leonora Luna quien de forma desinteresada me apoyo y compartió de sus conocimientos y habilidades que han sido tan indispensables.

Al Dr. Adolfo Aguayo por su disposición para ayudar y su orientación.

A mis amigos y compañeros: Jhonatan y Samantha quienes han sido mis hermanos en esta profesión, su incondicional apoyo y ejemplo como profesionistas me inspira todos los días. A Yunuem, Vania e Isay a quienes vi crecer en estos últimos años, su compañía siempre logró mantenerme sonriendo a pesar de las circunstancias.

A Valeria, Adriana, Genaro, Jorge y Edmar quienes me instruyeron en mis inicios

en la genética, y me han demostrado que la carrera apenas comienza. A Yukiko, Ivan y Rebeca con quienes desearía haber podido convivir más tiempo, confió en que tendrán una exitosa carrera en un futuro.

A mis maestros María, Yev, Beatriz, Vicky, Cris, Renata y Jazmín quienes fueron de gran ayuda durante mi estancia en la especialidad.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónico-degenerativas (EC) constituyen uno de los mayores retos para la salud pública de nuestro país, por su elevada prevalencia, morbilidad y mortalidad asociada como por los gastos que origina al paciente, su familia y los sistemas de salud. Una característica de estas enfermedades es que presentan una predisposición genética variable que se expresa por la ocurrencia de más de un caso en las familias sin que presenten un modo de herencia mendeliano clásico, denominándose a esta característica agregación familiar.

Esta se explica como el resultado de una interacción de una determinada similitud génica entre familiares que comparten un cierto número de genes de riesgo (predisposición genética compartida), con un medio ambiente y costumbres semejantes (factores de riesgo comunes entre los miembros de una misma familia)³⁹, definiéndose a esta causalidad como de etiología multifactorial.

El objetivo final del estudio genético de las enfermedades multifactoriales es determinar en qué medida los factores genéticos contribuyen a la presentación y progresión de estas enfermedades²⁹.

Factores genéticos en Diabetes Mellitus (DM).

De acuerdo a su etiología la DM se clasifica en tipo 1 (DMT1) que comprende aproximadamente al 5% de los casos y el tipo 2 (DMT2) corresponde al 90-95% de los casos⁷⁶. Existen otras formas de DM poco comunes como la gestacional y las formas asociadas a entidades monogénicas como la DM tipo MODY, el síndrome

de Wolfram, el síndrome IPEX, la diabetes mellitus neonatal; las que en conjunto comprenden menos del 5% de los casos de DM.

En el año 2000 se determinó que la prevalencia de DM a nivel mundial era del 2.8%, estimándose que para el año 2030, esta aumente hasta un 4.4%⁸⁷. En Latinoamérica, la prevalencia de DMT2 ajustada por edad es de 9.2% en adultos (de 20 a 69 años), México es uno de los países de mayor prevalencia a nivel mundial¹¹. De acuerdo a la ENSANUT 2016, en México la prevalencia de DM por interrogatorio fue de 9.4% (10.3% en las mujeres y 8.4% en los hombres), siendo mayor en el grupo de los 60 a los 79 años (24.9 al 30.3%)⁷¹. El impacto de esta enfermedad en nuestra población ha sido tal, que de ser la décimo quinta causa de mortalidad en la década de 1970- 1980, a partir del año 2000 se ha convertido en una de las primeras cinco causas de mortalidad a nivel nacional^{11,72}.

Mohammad y Nanji (2018)⁵³, demostraron que el antecedente familiar de DMT2 es un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta enfermedad (RR 9.76; IC 95% 5.49- 13.35), siendo este riesgo mayor al observado por otras variables como la edad mayor a 65 años, el sexo femenino o el antecedente personal de hipertensión. En un meta-análisis realizado en Nigeria⁸⁰, se encontró que uno de los principales factores de riesgo asociado con el desarrollo de DMT2 es el antecedente familiar de la enfermedad.

Estudios previos han estimado que la heredabilidad para DMT2, es decir, la proporción de la variación fenotípica atribuible a factores genéticos, varía entre el 20-80%^{25,37,51,60}, dicha variación depende del grupo poblacional estudiado y el número de familiares analizados. Un estudio realizado con población mexicana

estimó la heredabilidad de DMT2 en individuos que presentaron la enfermedad a edad temprana fue del 50%⁵¹; observándose una correlación entre DMT2 en la madre con su descendencia, pero no con DMT2 en el padre. En un estudio realizado en gemelos⁶⁰, donde se comparó la proporción de concordancia entre mellizos monocigóticos (idénticos) y dicigóticos (no idénticos), se observó una mayor concordancia en el primer grupo (63%) que en el segundo grupo (43%) siendo estas diferencias estadísticamente significativas, haciendo evidente la importancia del componente genético en el desarrollo de la DMT2.

Asumiendo una predisposición genética en el desarrollo de la DMT2, se esperaría que aquellos individuos que tienen un familiar de primer grado con la enfermedad presenten un mayor riesgo de recurrencia en comparación a los familiares de segundo o tercer grado, quienes tienen un menor número de genes en común. En el trabajo realizado por Mitchell, et al. (1994)⁵², quienes analizaron individuos estadounidenses con ascendencia mexicana, demostraron que la prevalencia de DMT2 fue mayor cuando se tenía el antecedente de un familiar afectado, principalmente cuando el grado de parentesco era mayor.

En diversas situaciones se ha observado que el riesgo de presentar DMT2 incrementa si ambos progenitores presentaban la enfermedad en comparación a cuando solo uno estaba afectado. Mediante los datos obtenidos por la cohorte del estudio Framingham⁵⁰, se encontró que el riesgo (OR's) de presentar DMT2 cuando se tenía el antecedente de la enfermedad por vía materna o paterna fue de 3.4 y 3.5 respectivamente, y si ambos estaban afectados, este fue de 6.1. De forma similar, en un estudio europeo⁴⁴ los OR's para DMT2 fueron 2.88 y 3.17 cuando la

madre o el padre padecían la enfermedad, respectivamente; y 5.14 cuando ambos presentaban la enfermedad.

Aunque en los estudios comentados se ha corroborado una mayor susceptibilidad para desarrollar DMT2 si los progenitores habían presentado la enfermedad, una de las cuestiones más discutidas ha sido la existencia de una mayor predisposición dependiendo del progenitor afectado (madre o padre), dado que ciertos estudios han reportado un mayor riesgo por vía materna, otros por vía paterna, y otros no mostraron diferencias dependiendo del sexo del progenitor^{5,8,40,82}. En el estudio CoDiab⁷⁸ realizado en Francia, se observó una mayor agregación materna de la enfermedad que paterna en los afectados y en los tíos maternos respecto a los paternos. De forma similar, McLean M, et al. (2006)⁴⁹ observaron que una mayor proporción de madres de mujeres con DM gestacional presentaban DMT2 en comparación con los padres, 11% y 5% respectivamente. Bener, et al. (2013)¹², analizaron una población con alta tasa de endogamia en Qatar, hallando que la prevalencia de DMT2 era significativamente mayor cuando se tenía el antecedente de algún familiar por rama materna afectado en comparación con algún familiar por rama paterna. Abbasi, et al. (2011)¹, mostraron que las diferencias en la agregación familiar para DMT2 en relación al sexo del progenitor estaban además influenciadas por otras variables como la edad, el sexo del descendiente, la ingesta de tabaco, el consumo de alcohol, la actividad física, la escolaridad, la ingesta de macronutrientes, la circunferencia de cadera y el IMC.

Otro aspecto estudiado es la correlación de la enfermedad entre hermanos. En el estudio de Mitchell, et al. (1994)⁵², se determinó que el 36.8% de los individuos

con DMT2 tenían un hermano afectado. Al estratificar por edad de inicio de DM entre edad temprana (menor de 40 años) y edad tardía (mayor de 40 años), se observó una mayor agregación de la enfermedad en el primer grupo en comparación con el segundo. Otro trabajo realizado en China¹⁶ en el que se compararon diferentes patrones de recurrencia familiar mediante un análisis multivariado, mostró que el antecedente de un hermano afectado mostró mayor relación con el desarrollo de DMT2 en comparación cuando alguno de los progenitores estaba afectado.

En diferentes países se han utilizado las encuestas nacionales de salud para explorar la importancia de los antecedentes familiares en las enfermedades multifactoriales como la DMT2. Annis, et al. (2005)⁶ analizaron la información obtenida durante las encuestas nacionales de salud y nutrición de EUA (NH and NES por sus siglas en inglés), concluyendo que el antecedente de al menos un familiar de primer grado afectado es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, siendo el riesgo mayor cuanto ambos progenitores padecían la enfermedad y mayor el número de familiares afectados. En un trabajo recientemente publicado²³, utilizando los datos aportados por otras encuestas nacionales de salud de México (ENSANUT 2006 y 2012), se propuso un modelo para estimar el riesgo de desarrollar DMT2, reportándose que la edad, la circunferencia de cintura, la presión arterial sistólica y el antecedente familiar de diabetes son factores de riesgo asociados que ayudan a estimar el riesgo para desarrollar la enfermedad. En este modelo, el antecedente familiar de DMT2 fue un factor de riesgo importante (OR de 2.48; IC 95% 1.38- 4.47).

Aspectos moleculares en DMT2:

Se ha observado que ciertos polimorfismos del gen *PPAR γ* , *KCNQ1*, *TCF7L2*, *DUSP9*, *IRS2*, *IGF2BP2*^{20,25,26,64,68} confieren un mayor riesgo para desarrollar DMT2. En población mexicana, se encontró que las variantes Val113Ile, Asp127Gly, Leu187Leu, Gly340Ser, Pro443Thr del gen *SLC16A11* incrementan el riesgo de desarrollar DMT2 (OR 1.29, IC 95% 1.20-1.38)⁷³, siendo estas variantes identificadas más frecuentemente en amerindios (50%) y asiáticos (10%), e infrecuente en población europea o africana. Estudios en mellizos monocigóticos discordantes para la enfermedad, han demostrado que cambios epigenéticos muy tempranos acontecidos durante la embriogénesis podrían explicar la ausencia de concordancia para la enfermedad, siendo estos genéticamente idénticos³⁵. Además, se ha mencionado que variantes del genoma mitocondrial pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de DMT2¹⁷.

Factores genéticos en Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)

Considerando como criterio una tensión arterial (TA) mayor de 140/90 mm Hg, en el año 2010 se estimó que en EUA existían aproximadamente 77.9 millones de hipertensos, aproximadamente el 32.6% de la población mayor de 18 años de edad^{28,54}. En nuestro país, el Consejo Nacional de Población (CONAPO) estimó que, en el año 2015 de 76.4 millones de personas mayores de 20 años, 23.7 millones (31%) padecían HAS, siendo la enfermedad crónica con mayor prevalencia a nivel nacional, aumentando del 25% en 1993 al 31% en 2010⁶⁷; en Yucatán se ha observado una prevalencia incluso mayor del 32%¹⁰.

En más del 95% de los casos el origen de la HAS es de etiología multifactorial, y en menos del 5% es parte de una determinada entidad monogénica como el síndrome por exceso de mineralocorticoides, el hiperaldosteronismo familiar, la hiperplasia adrenal congénita y el síndrome de Liddle⁵⁷.

Desde el punto de vista genético, la presión arterial (PA) tiene una heredabilidad que varía del 20 al 50% y del 27 al 39% para la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente^{22,69,81}. En una investigación en la cual se analizaron los resultados obtenidos en diferentes cohortes de mellizos, se observó que la heredabilidad para la presión arterial sistólica fue del 48 al 60% y del 34 al 67% para la presión diastólica³⁴. En otra cohorte realizada con gemelos caucásicos veteranos de la segunda guerra mundial, se encontró que la concordancia para hipertensión en los mellizos monocigotos (62%) fue mayor en comparación a la de los mellizos dicigotos (48%)¹⁴.

Una de las observaciones más frecuentemente reportada en la literatura es la recurrencia de HAS en los hijos de mujeres que presentaban hipertensión durante el embarazo. Recientemente Rice, et al. (2018)⁶³, encontraron que los hijos de las mujeres que presentaron hipertensión durante el embarazo, tenían cifras de tensión arterial más elevadas que los hijos de mujeres que fueron normotensas durante el embarazo. Resultados similares se obtuvieron de una investigación realizada en población australiana, las diferencias fueron estadísticamente significativas al compararlas con los hijos de mujeres normotensas¹⁸. Al igual que en el trabajo de Himmelman, et al. (1994)³³ observó que los individuos que fueron productos de una concepción donde se presentó un estado hipertensivo, presentaban cifras de tensión arterial mayores en comparación con los individuos cuyas madres no cursaron el embarazo con hipertensión arterial.

La agregación familiar para HAS incrementa el riesgo de presentar la misma enfermedad en otro pariente. En población japonesa, se observó que el tener un familiar de primer grado afectado por HAS incrementaba el riesgo para presentar la misma enfermedad en un descendiente (OR 2.5; IC 95% 2.5- 2.6), encontrándose un mayor riesgo cuando un hermano estuvo afectado (OR 3.1; IC 95% 3.0-3.3) que cuando los progenitores lo estaban (OR 2.3; IC 95% 2.2-2.4)⁴¹. También se ha reportado que la agregación familiar de otras enfermedades crónicas incrementa el riesgo para presentar HAS. Song, et al. (2018)⁷⁵ identificó que el antecedente familiar de enfermedades cardiovasculares incrementa el riesgo de desarrollar HAS (OR 1.52; IC 95% 1.14–2.02) en una determinada persona. Lascaux et al. (1999)⁴⁵, estimaron el riesgo de presentar HAS ajustado por la edad, el nivel de escolaridad,

el IMC, los niveles de colesterol, la presencia de DM, el consumo de alcohol y tabaco y el antecedente de la enfermedad en un progenitor, siendo este riesgo dependiente del sexo. En mujeres el OR fue 2.77 (IC 95% 1.95-3.93), en los hombres fue 2.09 (IC 95% 1.42-3.09). En todos los casos, el riesgo fue mayor en mujeres que en varones, siendo más evidente en aquellos casos en que ambos progenitores manifestaron la enfermedad a una edad menor de 60 años, aumentando el riesgo de presentar HAS en mujeres con una OR de 6.49 (IC 95% 2.91- 14.50), y de 3.21 (IC 95% 1.37- 7.52) en varones.

La utilidad de las encuestas nacionales de salud (ENS) para identificar factores de riesgo genéticos relacionados con el desarrollo para HAS ha sido demostrado en otros estudios. Con los datos obtenidos en una ENS en Chile⁵⁹, se observó que el riesgo de presentar esta enfermedad era mayor cuando existía el antecedente de un familiar afectado (OR 1.80; IC 95%1.42- 2.28), esto posterior a una estimación ajustada por la edad, el sexo, la zona geográfica, la educación, el ingreso económico, el tabaquismo, el IMC, el consumo de sal, la actividad física, el sedentarismo, el índice de dieta saludable y la DMT2 mediante un modelo de regresión logística. Ranasinghe, et al. (2015)⁶¹, mediante una encuesta de tipo poblacional en Sri Lanka, observaron que el antecedente de HAS en familiares de primer y segundo grado estaba asociado al desarrollo de HAS (OR 1.29; IC 95% 1.13- 1.47).

Aspectos moleculares de HAS

Se han propuesto diversos genes candidato relacionados con el desarrollo de HAS, proponiéndose que variantes en genes como *AGT*, *CALM2*, *CYP17A1*,

CYP1A2, PLCD3, CACNB2, NCX1, ADRA1, ADRB1, PLN, ESR, ANPEP, MED1 incrementan el riesgo de desarrollar HAS^{36,43,46,47,48}. Estos genes participan en la regulación del eje renina angiotensina aldosterona, la regulación del sistema vasomotor, el metabolismo de los lípidos, la regulación del sistema nervioso simpático y el transporte intracelular del sodio⁵⁸. A nivel del ADN mitocondrial se han reportado variantes que confieren un riesgo incrementado para HAS. Una investigación realizada en población china, mostró que la variante m.4263A>G, produce una alteración en la transcripción de un tRNA, alterando esta variante la traducción mitocondrial condicionando una disfunción en la cadena respiratoria mitocondrial⁸⁴. En población mexicana o de ascendencia mexicana, se ha reportado que variantes en genes como *ACE, ENOS, CYP11B2* están asociados a un riesgo mayor para desarrollar HAS^{9,77}.

Agregación familiar de DMT2 e HAS

Se conoce que la coexistencia de enfermedades como DMT2 e HAS incrementa el riesgo de presentar eventos cardiovasculares (como infarto agudo al miocardio o evento vascular cerebral). En un estudio realizado en población mexicana³, se observó que en individuos con DMT2 en el rango de edad de 20 a 39 años, el 20% también presentaban el diagnóstico de HAS, duplicando la prevalencia observada en población sin DMT2 del mismo rango de edad ($p < 0.001$). En otra investigación realizada en población de China¹⁵, encontraron que el 46% de los individuos con DMT2 presentaban HAS, mientras el 24% de los individuos con HAS presentaban DMT2 y 20% intolerancia a la glucosa.

Desde el punto de vista fisiopatológico, son múltiples los mecanismos que favorecen el desarrollo de HAS en individuos con DMT2, como son el efecto que tiene la hiperinsulinemia en el impulso simpático, el crecimiento del músculo liso y la retención de sodio, o el efecto que tiene la hiperglucemia en el sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁴. Por otro lado, individuos con HAS presentan alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, indicando que existe una relación bidireccional en el desarrollo de estas patologías⁸⁵. En un trabajo⁷⁹ donde se analizó el riesgo de desarrollar HAS entre individuos con DMT2 y viceversa, se observó que la presencia de DMT2 era un factor predictor en la incidencia de HAS (OR 3.14; IC 95% 2.17- 4.54) independientemente del sexo, la edad, el índice de masa corporal y el antecedente familiar de DMT2. La presencia de HAS fue un factor predictivo independiente para presentar DMT2 (OR 3.33; IC 95% 2.50- 4.44).

En un estudio⁶¹, se observó que el antecedente de HAS en familiares de primer y segundo grado no estaba asociado al desarrollo DMT2 en el individuo encuestado. En otro trabajo con una metodología similar al descrito previamente³⁸, se investigó la influencia del antecedente familiar de DMT2 en el desarrollo de DMT2 e HAS, encontrando que este antecedente se relacionaba con el desarrollo de ambas enfermedades, el OR fue de 3.35 (IC 95% 2.78- 4.03) para DMT2 y de 1.25 (IC 95% 1.08–1.45) para HAS. En otra investigación se analizó el riesgo de presentar diabetes mellitus gestacional en mujeres con antecedentes de un familiar de primer grado con DMT2 o HAS, observando que solo el antecedente familiar de DMT2 confiere un riesgo mayor para desarrollar DM durante el embarazo, mientras que el antecedente familiar de HAS no se asoció con la aparición de DM gestacional⁸⁸. Rodríguez-Morán, et al. (2010)⁶⁵, observaron que las cifras de tensión arterial (OR 1.5; IC 1.1-5.5) e insulina en ayunas (OR 4.0; IC 1.3-30.1) en niños se encontraban aumentados en los hijos de las mujeres con HAS, esta asociación no se observó cuando el padre se encontraba afectado.

Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) 1993

En México hasta la fecha se han realizado siete encuestas nacionales de salud (ENS) con el propósito de identificar factores de riesgo relacionados a diversas enfermedades crónicas (Encuesta Nacional de Salud de 1987, 1994, 2000; Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, 2012, 2016 y la ENEC de 1993). La ENEC 93 fue realizada entre los años 1992- 93 por la Secretaria de Salud de México como un estudio transversal, el universo de este estudio provino de una encuesta realizada en 417 ciudades del país repartidas en tres regiones (Norte, Centro y Sur)⁴. En cada región se seleccionaron de forma aleatoria bloques de vecindarios donde se encuestó a todos los adultos (de 20 a 69 años), con la excepción de los que vivían en instituciones; estableciéndose como objetivo encuestar al menos 4731 personas y 2030 hogares por región. En total se encuestaron 15,607 sujetos que provenían de 7,196 diferentes hogares, la tasa de respuesta fue del 83%.

La encuesta constaba de 148 preguntas, que comprendían seis diferentes categorías como eran aspectos demográficos, antecedente personal de DM e HAS (edad de inicio, forma de diagnóstico, tratamiento), antecedente personal de otros padecimientos (infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral, colecistectomía, amputación de extremidades, hiperuricemia, trastornos oculares y enfermedad renal crónica), antecedentes de salud reproductiva, toxicomanías (consumo de alcohol y tabaco).

Como factores genéticos de riesgo se decidió incluir: 1) consanguinidad, 2) gemelaridad o mellizos, 3) antecedentes de DMT2 e HAS en familiares de primer y segundo grado (padres, hermanos, hijos y abuelos).

Con los datos obtenidos en dicha encuesta se han estudiado factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedades crónicas como DM, HAS, obesidad o hiperlipidemia. Sin embargo, hasta el momento no se ha realizado el análisis de los factores genéticos incluidos en el cuestionario de la misma, siendo hasta el momento la única encuesta nacional en la cual se incorporaron a propuesta del director de la presente tesis preguntas expresas respecto a estos antecedentes.

HIPOTESIS

El análisis de los datos obtenidos durante la ENEC- 1993 acerca de factores como gemelaridad, consanguinidad y agregación familiar en DM e HAS nos permitirá conocer la influencia de los factores genéticos para el desarrollo de estas enfermedades en nuestra población.

OBJETIVOS

General: identificar factores de riesgo genéticos asociados a la DMT2 e HAS en una muestra de la población mexicana mestiza mediante la aplicación de una encuesta nacional de salud.

Específicos:

1. Determinar si el grado de parentesco influye en el riesgo de recurrencia de ambas enfermedades.

2. Determinar si el riesgo genético está influenciado por la edad y sexo del afectado, del progenitor afectado y de ambos progenitores están afectados.
3. Estimar el riesgo de presentar DMT2 o HAS en relación con el número de familiares afectados.
4. Determinar el riesgo de la concurrencia familiar de DMT2 e HAS para la recurrencia de estas enfermedades en familiares de diferente grado de parentesco.
5. Determinar la utilidad de los datos proporcionados por una encuesta nacional de salud para estimar la concordancia fenotípica de ambas enfermedades en mellizos.
6. Determinar si la consanguinidad representa un factor de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades.

METODOLOGÍA

Población de estudio

Fuente: la información se obtuvo de la base de datos de la ENEC-93, disponible en la página electrónica del Instituto Nacional de Salud Pública⁷⁰.

Diseño de estudio

-Criterios de inclusión: se seleccionó de forma aleatoria un registro por cada vivienda encuestada, con el fin de evitar la sobreestimación de agregación familiar.

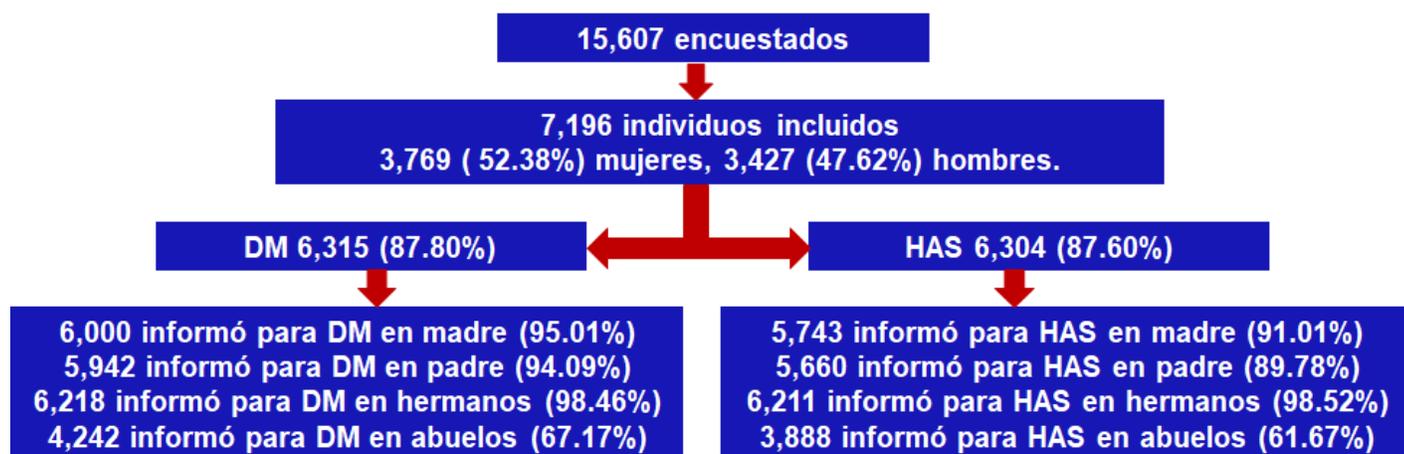
-Criterios de exclusión: 1) para el análisis individual de cada enfermedad, se eliminaron los registros donde no se especificó el estado de la enfermedad en el encuestado o del pariente analizado; 2) para el análisis conjunto de ambas enfermedades se eliminaron los registros con información imprecisa acerca de alguna de estas enfermedades en el encuestado o sus familiares; 3) no se consideró la información del estado de la enfermedad en los hermanos, cuando el encuestado refirió tener más de 20 hermanos.

De acuerdo a lo mencionado en los criterios de inclusión, de los 15,607 individuos encuestados, se consideraron 7,196 registros, uno por vivienda encuestada. En el 87.8% de los encuestados se conocía el estado de afección para DM, el 94.09% proporcionaron información del estado de afección de su padre, 95.01% de su madre, 98.46% acerca de sus hermanos, y solo en el 91.89% de los registros analizados el encuestado conocía el estado de enfermedad de todos sus

familiares de primer grado. De los familiares de segundo grado (abuelos maternos y paternos), en el 67.17% el encuestado conocía el estado de la enfermedad.

El 87.6% de los registros especifican la presencia de HAS en el encuestado, de estos el 89.78% informó acerca de la enfermedad en el padre, en el 91.01% en la madre, en el 98.52% en los hermanos y el 86.75% reportó el estado de la enfermedad en todos sus familiares de primer grado. El 61.67% de los registros, consta el estado de la enfermedad en sus familiares de segundo grado (Gráfica 1).

Gráfica 1. Población analizada en la ENEC 93



Análisis de datos:

1. Análisis individual de DMT2 e HAS

- a) Se analizó la prevalencia de cada enfermedad, de acuerdo al grupo de edad por decenios (20-29, 30-39, 40-49, 50-59 y 60-69 años), comparando las diferencias en la prevalencia de la enfermedad de acuerdo al sexo y grupo etario del encuestado. Debido a la menor prevalencia de ambas

enfermedades en individuos menores de 40 años, se decidió juntar los grupos de 20 a 29 y de 30 a 39 años en un solo grupo, integrándose de esta manera para el análisis realizado cuatro grupos de edad: <40; 40- 49; 50- 59 y de 60- 69 años.

- b) Se estimó la prevalencia de la enfermedad en el encuestado cuando al menos un familiar de primer grado (progenitores o hermanos) o segundo grado (abuelos paternos o maternos) habían presentado la misma enfermedad
- c) Se comparó la prevalencia de la enfermedad entre los encuestados con antecedente familiar de la enfermedad con aquellos sin dicho antecedente.
- d) Se determinó la prevalencia de la enfermedad de acuerdo al familiar de primer grado afectado (padre, madre o hermanos).
- e) Se comparó la prevalencia de los encuestados con dicho antecedente familiar con los encuestados sin este antecedente familiar.
- f) Se analizó la prevalencia de la enfermedad en relación con el estado de afección en el padre o la madre, de acuerdo al grupo de edad del encuestado.
- g) Se analizó el estado de afección en ambos progenitores, se comparó la prevalencia de la enfermedad en función del sexo del progenitor afectado, estratificando de acuerdo a la edad del encuestado.
- h) Se estimó el riesgo de recurrencia de la enfermedad en el encuestado y sus hermanos en relación al sexo y número de progenitores afectados, considerándose como valor de referencia la prevalencia observada en el grupo de hermandades donde ninguno de los progenitores estaba afectado.

- i) Mediante un modelo de regresión logística, se analizó la presencia de la enfermedad en el encuestado (variable dependiente) en función del número de familiares de primer grado (progenitores y hermanos) afectados, ajustando por el número total de individuos que componían cada una de las familias, la edad y el sexo del encuestado.

2. Análisis conjunto de DMT2 e HAS

- a) Se determinó la prevalencia de la enfermedad en relación con la presencia de DMT2 e HAS en ambos progenitores, de acuerdo a los siguientes grupos:

- Ambos progenitores sanos.
- Madre sana y padre con DMT2.
- Madre sana y padre con HAS.
- Madre sana y padre con DMT2 e HAS.
- Madre con DMT2 y padre sano.
- Madre con DMT2 y padre con DMT2.
- Madre con DMT2 y padre con HAS.
- Madre con DMT2 y padre con DMT2 e HAS.
- Madre con HAS y padre sano.
- Madre con HAS y padre con DMT2.
- Madre con HAS y padre con HAS.
- Madre con HAS y padre con DMT2 e HAS.
- Madre con DMT2 e HAS y padre sano.
- Madre con DMT2 e HAS y padre con DMT2.

-Madre con DMT2 e HAS y padre con HAS.

-Madre con DMT2 e HAS y padre con DMT2 e HAS.

- b) Se determinó la prevalencia de DMT2 o HAS en el encuestado cuando el padre se encontró sano y se comparó con la prevalencia cuando el padre presento DMT2, HAS o ambas enfermedades; considerando solo aquellos registros donde la madre no había presentado ninguna de las patologías.
- c) Se realizaron comparaciones similares a las anteriores, considerando las enfermedades presentes en la madre en los casos donde el padre se encontraba sano.
- d) En aquellos casos donde la mujer encuestada había tenido al menos un hijo y se contaba con la información sobre los antecedentes patológicos de ambos, se estimó la prevalencia de DMT2, HAS o ambas enfermedades.
- e) Se analizó la recurrencia de las enfermedades en los hijos, considerando como grupo de referencia la prevalencia de DMT2 en el grupo donde las encuestadas se encontraban sanas, comparándolo con los hijos de las mujeres con DMT2, HAS o ambas. El mismo análisis se realizó en HAS.

3. *Análisis de gemelaridad y consanguinidad*

- a) Se estimó la frecuencia de individuos que fueron producto de una unión consanguínea.
- b) Se determinó la prevalencia de DMT2 e HAS en los encuestados con y sin antecedente de consanguinidad.

- c) Se comparó con la prevalencia observada entre los encuestados con y sin antecedente de consanguinidad.
- d) Se identificaron aquellos individuos que fueron productos de un embarazo gemelar y se determinó la cigosidad de acuerdo a su similitud fenotípica (idéntico o no idéntico) referida en el cuestionario aplicado.
- e) Se calculó la prevalencia de DMT2 e HAS en los gemelos monocigotos y dicigotos, comparando las prevalencias en ambos grupos.

Análisis estadístico:

Para las comparaciones de agregación familiar se utilizó la prueba de *chi cuadrada*, salvo aquellas comparaciones en donde alguna de las categorías el número fue inferior a 5, siendo utilizada la prueba exacta de Fisher. Para los resultados de todas las comparaciones se consideró como estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$. Para todo el análisis estadístico mencionado se utilizó el programa STATA v 12.0.

RESULTADOS

La prevalencia general de DM fue de 7.27% (459 casos), aunque se observó mayor prevalencia en mujeres respecto a los varones (7.61% vs 6.88%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Respecto a HAS, la prevalencia general fue del 16.18%; en este caso se observaron diferencias en relación con el sexo siendo mayor la prevalencia en mujeres que en varones (18.66% vs 13.22%), estas fueron notorias a partir del grupo de edad de los 40 a 49 años (Figura 1).

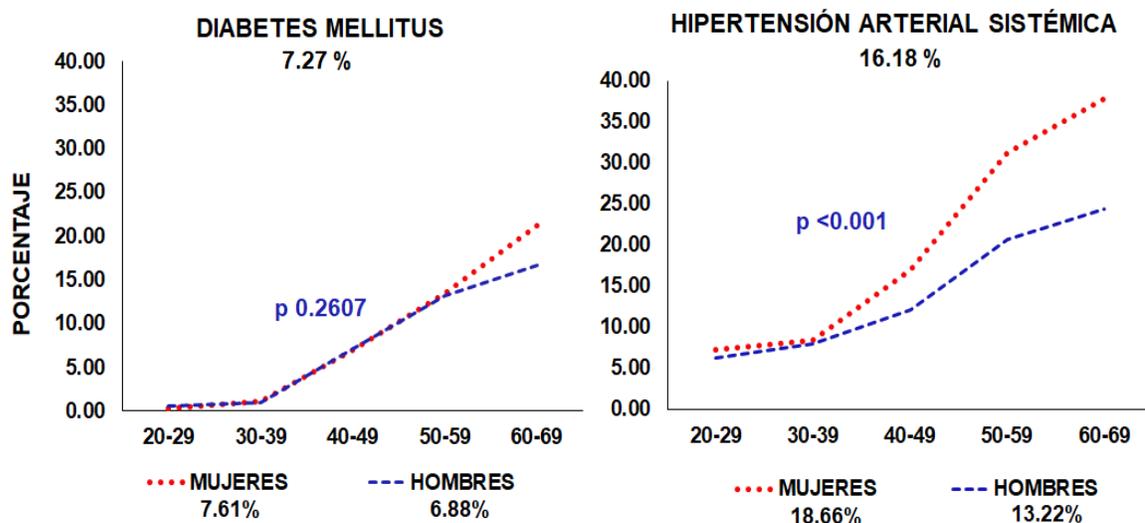


Figura 1. Prevalencia de DMT2 e HAS estratificada por edad y sexo

Al analizar estas enfermedades de forma conjunta, observamos que la prevalencia de DMT2, HAS y de ambas enfermedades incrementa proporcionalmente con la edad (tabla 1). Particularmente a partir de los 40 años de edad, observamos que individuos mayores de 40 años tenían mayor prevalencia de estas enfermedades que los individuos de 39 años o menos HAS OR 13.16 (IC 95% 8.25- 22.23, $p < 0.001$); DM OR 2.83 (IC 95% 2.40- 3.35, $p < 0.001$); ambas enfermedades OR 29.11 (IC 95% 11.10- 108.38, $p < 0.001$).

Tabla 1. Prevalencia de HAS, DMT2 y ambas enfermedades, de acuerdo al grupo de edad

Grupo de edad	HAS		DMT2		HAS+ DMT2		Ninguna		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
20-29	75	6.08	4	0.32	1	0.08	1154	93.52	1234
30-39	134	7.40	15	0.83	3	0.17	1659	91.61	1811
40-49	191	11.99	79	4.96	23	1.44	1300	81.61	1593
50-59	249	19.35	101	7.85	58	4.51	879	68.30	1287
60-69	225	23.17	114	11.74	61	6.28	571	58.81	971
Total	874	12.67	313	4.54	146	2.12	5563	80.67	6896

Diabetes mellitus tipo 2

La prevalencia de la enfermedad fue mayor cuando se tenía el antecedente de un familiar de primer grado. No se observaron diferencias en la prevalencia de la enfermedad si se tenía el antecedente de algún familiar de segundo grado afectado por la misma enfermedad (tabla 2).

Tabla 2. Proporción de encuestados con DMT2 con antecedente de al menos un familiar de primer o segundo grado afectado por la misma enfermedad

Encuestado	Afectado		No afectado		OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Familiar de primer grado						
Con DMT2	389	18.88	167	4.29	5.19	<0.001
Sin DMT2	1671	81.12	3724	95.71	(4.27-6.31)	
Familiar de segundo grado						
Con DMT2	33	5.44	217	5.97	0.91	0.606
Sin DMT2	574	94.56	3418	94.03	(0.60-1.33)	

Se observó que el antecedente de la enfermedad en cualquier familiar de primer grado se asoció con una mayor prevalencia de la enfermedad en el encuestado (tabla 3).

Tabla 3. Encuestados con DMT2 que tuvieron algún familiar de primer grado afectado

Familiar afectado	Encuestado afectado			Encuestado no afectado			OR (IC 95%)	p
	Total	n	%	Total	n	%		
Madre con DMT2	421	124	29.45	5579	884	15.85	2.22 (1.76-2.78)	<0.001
Padre con DMT2	418	79	18.90	5524	631	11.42	1.81 (1.38-2.35)	<0.001
Hermanos con DMT2	455	171	37.58	5763	654	11.35	4.70 (3.80-5.81)	<0.001

Al estratificar los resultados por grupo etario del encuestado, se observó que en todos los grupos de edad existe una mayor agregación de la enfermedad en la madre, aunque solo a partir del grupo de los 40 a 49 años esta diferencia fue estadísticamente significativa. Para el padre, solo en el grupo de los 20 a 39 y de 50 a 59 años se observaron diferencias significativas (tabla 4).

Tabla 4. Diferencias de la frecuencia de madre o padre afectados con DMT2 de acuerdo al grupo de edad del encuestado

Encuestado		Madre con DMT2			OR	p	Padre con DMT2			OR	p
Edad	DMT2	Total	n	%	(IC 95%)		Total	n	%	(IC 95%)	
20-39	Con	22	5	22.73	1.54	0.396	22	10	45.45	5.52	<0.001
	Sin	2630	422	16.05	(0.44-4.37)		2606	342	13.12	(2.12-14.03)	
40-49	Con	96	34	35.42	2.47	<0.001	94	19	20.21	1.90	0.017
	Sin	1305	237	18.16	(1.54-3.91)		1289	152	11.79	(1.05-3.27)	
50-59	Con	143	50	34.97	2.73	<0.001	143	31	21.68	2.45	<0.001
	Sin	978	161	16.46	(1.82-4.06)		964	98	10.17	(1.50-3.89)	
60-69	Con	160	35	21.88	2.63	<0.001	159	19	11.95	2.18	0.007
	Sin	666	64	9.61	(1.62- 4.23)		665	39	5.86	(1.15-3.99)	

Al comparar la prevalencia de la enfermedad en función del sexo del progenitor afectado, por edad del encuestado, encontramos que a partir del grupo de 40 a 49 años existió una mayor frecuencia de la enfermedad en la madre en comparación con el padre. Es decir, la mayor parte de los encuestados tuvieron agregación de esta enfermedad por vía materna (tabla 5).

Tabla 5. Comparación en la prevalencia de DMT2 entre madres y padres por edad de los encuestados afectados por la misma enfermedad.

Encuestado con DMT2	Madre con DMT2			Padre con DMT2			OR (IC 95%)	p
	Total	n	%	Total	n	%		
20-39	21	4	19.04	21	9	42.86	0.31 (0.06- 1.50)	0.181
40-49	86	26	30.23	86	11	12.79	2.16 (1.07- 4.43)	0.019
50-59	122	32	26.23	122	13	10.66	1.94 (1.11- 3.41)	0.013
60-69	152	38	25.00	152	13	8.55	2.06 (1.08- 4.02)	0.018
Total	381	90	23.62	381	46	12.07	1.79 (1.28- 2.51)	<0.001

Al comparar la prevalencia de la enfermedad en relación al sexo del progenitor afectado o si ambos se encontraron afectados, encontramos que la recurrencia de DM fue mayor en aquellas familias donde ambos progenitores se encontraban afectados (tabla 6), en comparación con aquellas familias donde solo uno de los progenitores se encontraba afectado (Figura 2).

Tabla 6. Recurrencia familiar de DMT2 de acuerdo al número y sexo del progenitor afectado

Progenitor afectado	Hermandad		
	Total N	n	%
Ninguno	4310	586	13.60
Madre	802	257	28.74
Padre	533	119	22.33
Ambos	158	65	41.14

Aquellas familias donde solo la madre se encontraba afectada tenía mayor recurrencia de DMT2 en comparación con las familias donde solo el padre se encontró afectado (OR 1.65; IC 95% 1.28- 2.15, $p < 0.001$).

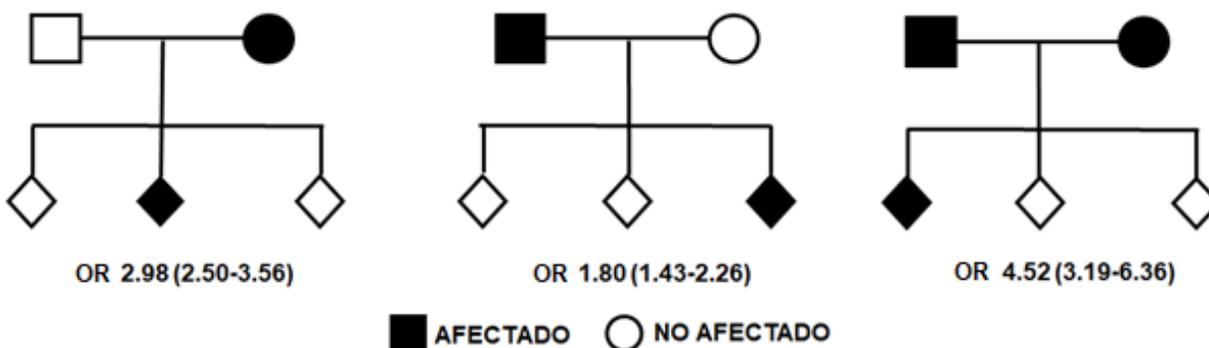


Figura 2. Recurrencia familiar de DMT2 de acuerdo al número y sexo del progenitor afectado

En la tabla 7, observamos que posterior a ajustar por el sexo, la edad y el total de familiares expuestos, el riesgo de que el encuestado presentara DMT2 incrementó de forma progresiva en función del número de familiares afectados, existiendo una correlación lineal. La R^2 de este modelo fue de 0.1562 y su valor de $p < 0.001$.

Tabla 7. Riesgo de recurrencia de DMT2 en relación con el número de familiares de primer grado afectados, ajustando por edad, sexo y total de familiares expuestos

Número de familiares afectados	DMT2	
	OR (IC 95%)	P
1	Referencia	
2	1.93 (1.35-2.76)	<0.001
3	2.89 (1.80-4.62)	<0.001
4	3.17 (1.44-6.98)	0.004
≥5	7.74 (3.11-19.21)	<0.001

Hipertensión arterial sistémica

Observamos que la prevalencia de HAS fue mayor en aquellos individuos que tenían el antecedente de algún familiar de primer grado afectado por la misma enfermedad (tabla 8), dicha relación no se apreció con los familiares de segundo grado.

Tabla 8. Proporción de encuestados con HAS con antecedente de al menos un familiar de primer o segundo grado afectado por la misma enfermedad

Encuestado	Afectado		No afectado		OR (IC 95%)	P
	n	%	n	%		
Familiar de primer grado						
Con HAS	484	19.90	369	12.15	1.80	<0.001
Sin HAS	1948	80.10	2668	87.85	(1.55-2.09)	
Familiar de segundo grado						
Con HAS	60	13.95	509	14.72	0.94	0.672
Sin HAS	370	86.05	2949	85.28	(0.69-1.26)	

Al igual que en DMT2, en HAS se observó que el antecedente de la enfermedad en cualquier familiar de primer grado, se relaciona con una mayor prevalencia de la enfermedad en el encuestado (tabla 9).

Tabla 9. Encuestados con HAS que tuvieron algún familiar de primer grado afectado

Familiar afectado	Encuestado afectado			Encuestado no afectado			OR (IC 95%)	P
	Total	n	%	Total	n	%		
Madre con HAS	908	335	36.89	4835	1411	29.18	1.42 (1.22-1.65)	<0.001
Padre con HAS	900	158	17.56	4760	543	11.41	1.65 (1.35-2.02)	<0.001
Hermanos con HAS	1000	273	27.30	5211	718	13.78	2.35 (2.00-2.77)	<0.001

En todos los grupos de edad se encontró que la prevalencia de HAS era mayor en aquellos individuos con antecedente de la enfermedad en la madre que en aquellos individuos sin dicho antecedente. En el caso del padre también se observó que en todos los grupos de edad los encuestados con la enfermedad tenían con mayor frecuencia agregación de la enfermedad, sin embargo, solo en el grupo de 20 a 39 y de 50 a 59 años esto fue estadísticamente significativo (tabla 10).

Tabla 10. Diferencias de la frecuencia de madre o padre afectados con HAS de acuerdo a la edad del encuestado

Encuestado		Madre con HAS			OR	p	Padre con HAS			OR	p
Edad	HAS	Total	n	%	(IC 95%)		Total	n	%	(IC 95%)	
20-39	Con	195	87	44.62	1.69	<0.001	197	50	25.38	2.44	<0.001
	Sin	2403	775	32.25	(1.24- 2.30)		2375	291	13.96	(1.69-3.47)	
40-49	Con	201	89	44.28	1.73	<0.001	200	35	17.50	1.45	0.07
	Sin	1147	361	31.47	(1.26-2.37)		1129	144	12.75	(0.94-2.20)	
50-59	Con	270	97	35.93	1.64	0.001	264	48	18.18	2.12	<0.001
	Sin	773	197	25.49	(1.20-2.23)		747	71	9.50	(1.39-3.20)	
60-69	Con	242	62	25.62	1.92	<0.001	239	25	10.46	1.49	0.139
	Sin	512	78	15.23	(1.29-2.84)		509	37	7.27	(0.84-2.61)	

Observamos que en todos los grupos de edad existía una mayor agregación de la enfermedad por vía materna (tabla 11).

Tabla 11. Comparación en la prevalencia de HAS entre madres y padres por edad de los encuestados afectados por la misma enfermedad

Encuestado con HAS	Madre con HAS		Padre con HAS		OR (IC 95%)	P
	Total	n %	Total	n %		
20-39	170	64 37.65	170	32 18.82	2.60 (1.55- 4.42)	<0.001
40-49	177	68 38.42	177	17 9.60	5.87 (3.19-11.21)	<0.001
50-59	235	66 28.09	235	23 9.79	3.60 (2.10- 6.31)	<0.001
60-69	222	48 21.62	222	14 6.31	4.10 (2.13- 8.31)	<0.001
Total	804	246 30.60	804	86 10.70	3.68 (2.79- 4.88)	<0.001

En la tabla 12 se especifica la prevalencia de HAS dentro de la hermandad del encuestado comparando aquellas familias donde los progenitores fueron reportados como sanos, con aquellas familias donde el padre, la madre o ambos progenitores se encontraron afectados. La recurrencia de la enfermedad fue mayor en aquellas familias donde ambos progenitores se encontraron afectados (Figura 3), no se observaron diferencias en la recurrencia entre familias donde la madre se encontraba afectada en comparación con las familias que el padre se encontró afectado (OR 1.02; IC 95% 0.81- 1.29, p 0.84).

Tabla 12. Recurrencia familiar de HAS de acuerdo al número y sexo del progenitor afectado

Progenitor afectado	Total n	Hermandad	
		Afectado n	%
Ninguno	3416	748	21.90
Madre	1387	495	35.69
Padre	425	149	35.06
Ambos	241	121	50.21

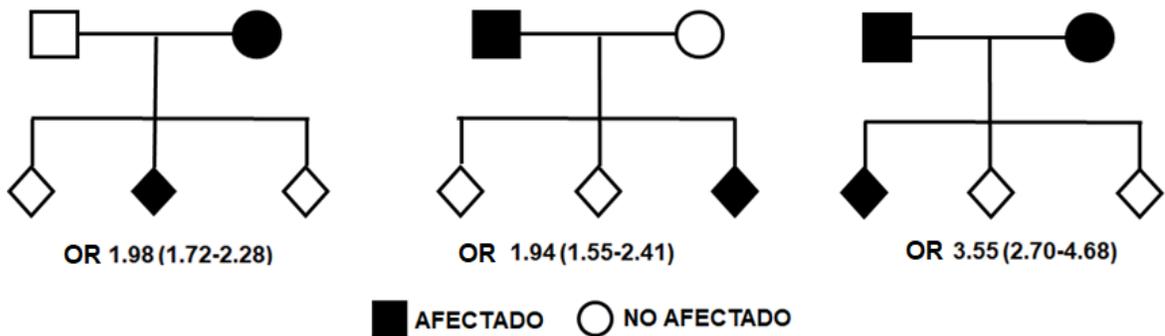


Figura 3. Recurrencia familiar de HAS de acuerdo al número y sexo del progenitor afectado

En HAS también observamos que posterior a realizar un ajuste por el sexo, edad y total de familiares expuestos, existe una correlación lineal entre el número de familiares de primer grado afectado y el riesgo de presentar la enfermedad (tabla 13). La R^2 de este modelo fue de 0.0982 y su valor de $p < 0.001$.

Tabla 13. Recurrencia familiar de HAS en relación con el número de familiares de primer grado afectados, ajustados por edad, sexo y total de familiares

Numero de familiares afectados	Hipertensión arterial sistémica	
	OR (IC 95%)	p
1	Referencia	
2	1.72 (1.34-2.20)	<0.001
3	1.82 (1.21-2.74)	0.004
4	2.52 (1.26-5.02)	0.009
≥5	8.34 (4.08-17.03)	<0.001

Análisis conjunto de DMT2 e HAS

De los 7,196 registros considerados, en el 82.43% (5,932) se contó con la información acerca de la presencia de DMT2 e HAS en el encuestado y sus progenitores. Se analizó la prevalencia de ambas enfermedades en relación con la presencia de una o ambas enfermedades en el padre o la madre (tabla 14).

Al analizar la prevalencia de DMT2 en los encuestados cuando el padre se encontró afectado por DMT2, HAS o ambas y la madre se encontraba sana, no se observaron diferencias en la prevalencia de la misma (tabla 15). Se observó que la prevalencia de DM en aquellos individuos con antecedente de DMT2 en el padre fue mayor a aquellos que tuvieron antecedente de HAS en el padre, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (OR 2.41; IC 95% 0.74-9.12, p 0.103).

Tabla 14. Prevalencia de DM, HAS o ambas en el encuestado, en relación a la enfermedad reportada los progenitores

Enfermedad en progenitor	Enfermedad en el encuestado								Total n
	Ninguna		DMT2		HAS		DMT2+ HAS		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ambos sanos	2626	83.44	129	4.10	332	10.55	60	1.91	3147
Madre sana y padre DMT2	196	85.22	10	4.35	18	7.83	6	2.61	230
Madre sana y padre HAS	212	79.70	5	1.88	46	17.29	3	1.13	266
Madre sana y padre ambas	103	79.84	4	3.10	16	12.40	6	4.65	129
Madre DMT2 y padre sano	252	76.60	33	10.03	34	10.33	10	3.04	329
Madre HAS y padre sano	744	81.76	20	2.20	138	15.16	8	0.88	910
Madre ambas y padre sano	321	78.87	15	3.69	59	14.50	12	2.95	407
Madre y padre DMT2	29	67.44	6	13.95	7	16.28	1	2.33	43
Madre DMT2 y padre HAS	30	76.92	1	2.56	8	20.51	0	0.00	39
Madre DMT2 y padre ambos	13	68.42	0	0.00	4	21.05	2	10.53	19
Madre y padre HAS	87	70.73	2	1.63	33	26.83	1	0.81	123
Madre HAS y padre DMT2	91	80.53	5	4.42	14	12.39	3	2.65	113
Madre HAS y padre ambas	28	75.68	1	2.70	7	18.92	1	2.70	37
Madre ambas y padre DMT2	33	73.33	7	15.56	3	6.67	2	4.44	45
Madre ambas y padre HAS	30	68.18	3	6.82	9	20.45	2	4.55	44
Madre y padre ambas	34	66.67	5	9.80	9	17.65	3	5.88	51
Total	4829	81.41	246	4.15	737	12.42	120	2.02	5932

Tabla 15. Prevalencia de DMT2 en el encuestado cuando el padre se encontró afectado por DMT2, HAS o ambas y la madre se encontraba sana

Enfermedad en el padre	Ninguna		DMT2		Total n	OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%			
Ninguno	2958	95.82	129	4.18	3087	Referencia	
Padre DMT2	214	95.54	10	4.46	224	1.07 (0.49-2.07)	0.837
Padre HAS	258	98.10	5	1.90	263	0.44 (0.14-1.08)	0.070
Padre DMT2 e HAS	119	96.75	4	3.25	123	0.77 (0.20-2.07)	0.818*

*Estimado mediante la prueba exacta de Fisher

En cambio, cuando la madre padecía únicamente DM, la prevalencia de la enfermedad en los encuestados fue significativamente mayor. Si la madre padeció HAS, la prevalencia de DM en el encuestado fue inferior en comparación con aquellos individuos cuya madre se encontró sana (tabla 16). Se comparó la prevalencia de DM cuando el padre padecía DM y la madre se encontró sana contra las familias cuya madre tuvo DM y el padre se encontró sano, encontrando que la prevalencia fue mayor en este último grupo (OR 2.44; IC 95% 1.14- 5.68, p 0.014).

Tabla 16. Prevalencia de DMT2 en el encuestado cuando la madre se encontró afectada por DMT2, HAS o ambas y el padre se encontró sano

Enfermedad en la madre	Ninguna		DMT2		Total N	OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%			
Ninguno	2958	95.82	129	4.18	3087	Referencia	
Madre DMT2	289	89.75	33	10.25	322	2.61 (1.70- 3.95)	<0.001
Madre HAS	882	97.78	20	2.22	902	0.52 (0.31- 0.84)	0.006
Madre DMT2 e HAS	380	96.20	15	3.80	395	0.91 (0.49- 1.57)	0.720

Posteriormente, se analizó la prevalencia de HAS comparando los registros donde el padre tuvo DMT2, HAS y DMT2 e HAS y la madre no presentaba ninguna enfermedad contra los registros cuyos progenitores se reportaron sanos. Se encontró que la prevalencia de esta enfermedad fue mayor en aquellas familias donde el padre únicamente presentó HAS (tabla 17).

Tabla 17. Prevalencia de HAS en el encuestado cuando el padre se encontró afectado por DMT2, HAS o ambas y la madre se encontró sana

Enfermedad en el padre	Ninguna		HAS		Total n	OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%			
Ninguno	2755	89.25	332	10.75	3087	Referencia	
Padre DMT2	206	91.96	18	8.04	224	0.73 (0.42- 1.19)	0.201
Padre HAS	217	82.51	46	17.49	263	1.76 (1.23- 2.48)	<0.001
Padre DMT2 e HAS	107	86.99	16	13.01	123	1.24 (0.68- 2.14)	0.431

Al analizar a las madres de los encuestados, encontramos que los individuos donde la madre presentaba HAS o HAS y DMT2 tuvieron mayor prevalencia de HAS que aquellos cuya madre era sana (tabla 18). No se observaron diferencias significativas al comparar la prevalencia de HAS entre los individuos cuyo padre padeció únicamente HAS contra la prevalencia los individuos cuya madre presentó HAS (OR 1.17; IC 95% 0.79- 1.71, p 0.39).

Tabla 18. Prevalencia de HAS en el encuestado cuando la madre se encontró afectada por DMT2, HAS o ambas y el padre se encontró sano

Enfermedad en la madre	Ninguna		HAS		Total n	OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%			
Ninguno	2755	89.25	332	10.75	3087	Referencia	
Madre DMT2	285	88.51	34	10.56	322	0.99 (0.66- 1.45)	0.958
Madre HAS	764	84.70	138	15.30	902	1.50 (1.20- 1.86)	<0.001
Madre DMT2 e HAS	336	85.06	59	14.94	395	1.46 (1.06- 1.98)	0.013

De aquellas mujeres que reportaron haber tenido al menos un hijo nacido vivo, se analizó la prevalencia de una o ambas enfermedades en su descendencia. De las 3,769 mujeres encuestadas, en 3,186 registros (84.53%) se reportó que la encuestada había tenido al menos un hijo y se conocía si en ellos se había presentado DMT2, HAS o ambas enfermedades. En la tabla 19 se especifican las enfermedades presentes en los descendientes de este grupo.

Tabla 19. Prevalencia de DMT2, HAS o ambas enfermedades en los hijos de las encuestadas, de acuerdo a la enfermedad presente en la mujer

Enfermedad en la encuestada	Ninguna		DMT2		Hijo HAS		DMT2+ HAS		Total n
	n	%	n	%	n	%	N	%	
Ninguna	2393	96.73	13	0.53	65	2.63	3	0.12	2474
DMT2	130	89.04	6	4.11	6	4.11	4	2.74	146
HAS	432	90.57	8	1.68	34	7.13	3	0.63	477
DMT2+ HAS	67	75.28	7	7.87	10	11.24	5	5.62	89
Total	3022	94.85	34	1.07	115	3.61	15	0.47	3186

La prevalencia de DMT2 fue mayor en los hijos de las mujeres que habían presentado cualquiera de estas enfermedades (OR 5.85; IC 95% 2.78- 12.77, p <0.001), siendo particularmente mayor en los hijos de las mujeres con DMT2 e HAS (tabla 20). Al comparar la prevalencia de DMT2 en los hijos de las mujeres que

presentaron DMT2 e HAS contra el de las mujeres que solo presentaron HAS, se observó que la prevalencia fue mayor en el primer grupo, siendo estadísticamente significativo (OR 5.30; IC 95% 1.58- 17.17, $p < 0.001$); no se observaron diferencias significativas entre los hijos de las mujeres con DMT2 y aquellas que presentaron DMT2 e HAS.

Tabla 20. Recurrencia de DMT2 en los hijos de las mujeres encuestadas

Enfermedad en las encuestadas	Total N	DMT2		Hijo		p
		n	%	OR (IC 95%)		
Ninguna	2471	13	0.53	Referencia		
DMT2	142	6	4.23	8.34 (2.55- 23.93)		<0.001
HAS	474	8	1.69	3.25 (1.16- 8.50)		0.005
DMT2+ HAS	84	7	8.33	17.19 (5.62- 47.74)		<0.001
Total	3171	34	1.07	-		

En HAS, se observó que la prevalencia fue mayor en los hijos de las mujeres que habían presentado HAS o DMT2 e HAS (tabla 21). Al comparar la prevalencia de esta enfermedad entre los hijos de mujeres que habían presentado DMT2 e HAS contra los hijos de las mujeres que únicamente presentaban HAS, no se observaron diferencias significativas (OR 1.75; IC 95% 0.74- 3.81, $p 0.138$).

Tabla 21. Recurrencia de HAS en los hijos de las mujeres encuestadas

Enfermedad en las encuestadas	Total n	HAS		Hijo		p
		n	%	OR (IC 95%)		
Ninguna	2471	65	2.63	Referencia		
DMT2	142	6	4.23	1.63 (0.57-3.84)		0.2557
HAS	474	34	7.17	2.86 (1.81- 4.46)		<0.001
DMT2+ HAS	84	10	11.90	5.00 (2.20- 10.30)		<0.001
Total	3171	115	3.63	-		

Análisis de consanguinidad y gemelaridad

Respecto al antecedente de consanguinidad, de los 7,019 que comentaron acerca de si eran producto de una unión consanguínea, 1.38% (97) contestaron afirmativamente, sin embargo, no contamos con los datos específicos acerca del grado de parentesco entre sus progenitores. No se encontró una mayor prevalencia de DMT2 o HAS entre los individuos que presentaron el antecedente de consanguinidad respecto a aquellos sin dicho antecedente (tabla 22).

Tabla 22. Frecuencia de DMT2 e HAS cuando el encuestado era producto de una unión consanguínea

Encuestado	Progenitores consanguíneos				OR	IC 95%	p
	Si		No				
	n	%	N	%			
DMT2	7/85	8.24	439/6108	7.19	1.15	0.45-2.52	0.71
HAS	13/89	14.61	984/6098	16.14	0.89	0.45-1.62	0.70

El 0.47% (34) de los encuestados fueron producto de un embarazo gemelar, 23,53% (8) refirieron tener un gemelo idéntico y 76.47% (26) de los casos tenían un gemelo no idéntico, en menos del 10% de los casos se especificó acerca de los

antecedentes personales patológicos del hermano gemelo, por lo que no fue posible realizar las comparaciones comentadas en la metodología.

DISCUSIÓN

El presente trabajo es el primero en México, en el cual se utilizaron los datos obtenidos mediante una ENS para estimar la participación de los factores genéticos en el desarrollo de enfermedades como DMT2 e HAS por medio de la agregación familiar de estas enfermedades.

La prevalencia de DMT2 por interrogatorio fue del 7.27%(Figura 1), similar a lo reportado en ENS posteriores, como la ENSANUT 2006 (7.2%) y menor a lo observado en la ENSANUT 2016 (9.4%)⁷¹. En las encuestas anteriormente mencionadas se observa que a partir de los 40 a 49 años de edad, la prevalencia de la enfermedad incrementa de forma evidente en comparación con el grupo de 20 a 29 o de 30 a 39 años (Figura 4), lo cual es esperado para una enfermedad crónico degenerativa como DMT2. Además, se observa que la prevalencia de esta enfermedad es mayor en el sexo femenino que el masculino, sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas (8.4% en varones vs 10.3% en mujeres)⁸⁰, siendo similar a lo encontrado en el presente estudio. Aunque en nuestro estudio no podemos precisar qué tipo de DM presentaban los encuestados, en general, cerca del 95% de los diabéticos presentan la DMT2. De acuerdo con los datos obtenidos durante la encuesta menos del 3% de los encuestados con DM estaba en tratamiento con insulina, la gran mayoría eran pacientes mayores a 30 años de edad, lo que apoya que de los casos de DM identificados por medio de la encuesta, solo una proporción muy pequeña pudiese corresponder a DMT1 permitiendo comparar nuestros resultados con lo reportado en la literatura para DMT2.

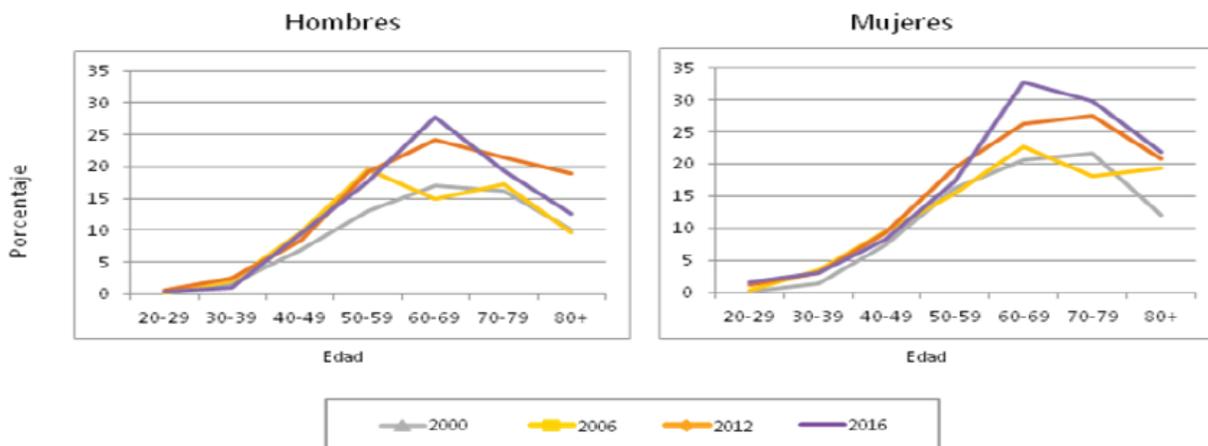


Figura 4. Prevalencia de diagnóstico médico de DMT2 por sexo y edad. ENSA 2000, ENSANUT 2006, ENSANUT 2012, ENSANUT 2016

Fuente: ENSANUT 2016

En la HAS, la prevalencia general encontrada mediante interrogatorio fue 16.8% (Figura 1), siendo mayor a lo reportado en la ENSANUT 2016 (15.3%). También al igual que en la DMT2 se observó una mayor prevalencia en el sexo femenino que el masculino (18.4% vs 12.1%)⁷¹. Estos datos contrastan con lo reportado en la literatura, generalmente las mujeres pre menopáusicas presentan una menor prevalencia de HAS respecto a los varones, estas diferencias tienden a desaparecer en torno a los 50 años y a partir de los 65 años es donde se observa una mayor prevalencia de HAS en mujeres^{42,56,62,66}. Existen varias hipótesis que atribuyen dichas diferencias a las hormonas sexuales, el sistema renina-angiotensina (SRA), el estrés oxidativo, la endotelina y la activación simpática^{21,62}. En nuestro caso, las diferencias encontradas pueden ser debidas a un desconocimiento de la enfermedad por parte de los hombres, particularmente en edades tempranas. Se ha reportado que, en los individuos menores de 40 años una tercera parte de las mujeres hipertensas están conscientes de padecer esta

enfermedad, mientras que en los varones solo una cuarta parte⁶⁶. Esto fue corroborado por la ENSANUT 2016, en la cual aproximadamente el 25% de los varones tenían HAS y el 26% de las mujeres, observándose que el 70.5% de estas eran conscientes de padecer HAS, pero solo el 48.6% de los hombres⁷¹.

En DMT2 encontramos que el antecedente de algún familiar de primer grado afectado es un factor de riesgo para la recurrencia familiar de la enfermedad (tabla 2), el OR fue de 3.15 (IC 95% 2.54-3.90), similar a lo reportado en otras poblaciones^{6,52,86}. En cambio no se observó que el antecedente de la enfermedad en un familiar de segundo grado incrementara el riesgo de recurrencia de la misma (OR 0.91; IC 95% 0.60-1.33) (tabla 2). Esto difiere de lo reportado en la literatura, Weires, et al. (2007)⁸⁶ encontraron que el antecedente de un familiar de segundo grado con DM incrementaba el riesgo de desarrollar la misma enfermedad con una OR de 1.93 (IC 95% 1.61- 2.29) para DMT1 y 1.36 (IC 95% 1.32- 1.40) para DMT2. Consideramos que la metodología empleada pudo influir en los resultados observados, por ejemplo, en el trabajo citado anteriormente la información fue obtenida de los registros clínicos, donde fue posible constatar si el probando y sus familiares presentaban la enfermedad, a diferencia de nuestro estudio donde la información fue recabada de una misma fuente, el encuestado, lo cual podría representar un posible sesgo de memoria o notificación por parte del mismo, y el encuestado desconoce los antecedentes patológicos de sus familiares, principalmente aquellos más lejanos como los abuelos. Además, aquellos individuos que se encuentran afectados por una determinada enfermedad

generalmente se interesan más por conocer los antecedentes familiares respecto de la misma.

En HAS encontramos una mayor prevalencia de la enfermedad en los individuos que presentaron agregación de familiares en primer grado con la misma enfermedad el OR fue 1.80 (IC 95% 1.55-2.09) (tabla 8), estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura^{30,41}. No observamos una asociación entre la presencia de un familiar de segundo grado afectado por HAS y un mayor riesgo de presentar la enfermedad en el encuestado. Esto difiere de lo reportado por Ranasinghe, et al. (2015)⁶¹ donde se encontró que los individuos con un abuelo afectado por HAS presentaban un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad (OR 1.34; IC 95% 1.20 – 1.50), al revisar el trabajo de este autor encontramos que dicho riesgo solo se observó después de realizar un ajuste con otras variables como la edad, el sexo, el IMC, la presencia de DMT2 e hiperlipidemia, y la realización de actividad física mediante un modelo de regresión logística; en general en este estudio también observaron que el antecedente de HAS en los abuelos fue mayor en los individuos sin la enfermedad (22.6%) que en aquellos con HAS (13.6%).

En ambas enfermedades observamos que el tener un hermano o un progenitor afectado confiere un mayor riesgo de desarrollar la misma enfermedad (tablas 3 y 9), lo cual ha sido reportado anteriormente para ambas enfermedades^{16,32,41}.

Observamos que el antecedente de DMT2 e HAS en la madre se asoció con mayor prevalencia de la enfermedad en el encuestados en la mayoría de los grupos de edad (tablas 4 y 10). Esta asociación no fue consistente en el caso del

antecedente paterno de HAS, aunque en todos los grupos de edad se encontró una mayor prevalencia de la enfermedad si el padre estaba afectado, en el grupo de 40 a 49 años y de 60 a 69 años no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Como discutimos previamente, existe un grupo importante de varones con HAS que no han sido diagnosticados con esta enfermedad, por lo que un subdiagnóstico de esta enfermedad en los padres podría ser la causa de esta inconsistencia.

En las comparaciones sobre la prevalencia de la enfermedad en función del sexo del progenitor afectado, en DMT2 observamos que el antecedente materno confería mayor riesgo para la recurrencia de la enfermedad en la descendencia (tabla 5). Esta asociación se mantuvo al estimar la prevalencia entre el encuestado y sus hermanos (tabla 6 y Figura 2). Esta asociación se ha observado en otras poblaciones^{12,49,78}, se han postulado diferentes teorías para explicar esta asociación, por un lado, la presencia de algunos polimorfismos en el genoma mitocondrial (el cual es heredado por vía materna de forma preponderante) pueden predisponer al desarrollo de la DMT2⁷. También se ha reportado que la presencia de ciertas condiciones como obesidad o hiperglucemia materna durante el periodo gestacional influyen en el desarrollo del feto, condicionando cambios epigenéticos que a largo plazo incrementarían el riesgo de presentar de DMT2 y otras enfermedades crónico degenerativas propias del adulto^{31,49,55}. Además, se ha observado que ciertos alelos se expresan de forma diferencial en función del origen parental del mismo, los genes que presentan este patrón de expresión han sido denominados como genes improntados. Uno de estos genes es *H19*, donde el alelo

materno se expresa de forma preferencial, este gen codifica para un RNA no codificante el cual participa en la homeostasis de la glucosa y la función de la célula beta pancreática; otro gen que presenta impronta materna es *MEG3* el cual también ha sido relacionado con la funcionalidad de la célula beta. En población iraní se ha reportado que el alelo T de rs217727 en el gen *H19* se asocia con mayor frecuencia en individuos con DM 2 en comparación con los controles (OR 1.1; IC 95%: 1.02-1.18, p: 0,007); mientras que el genotipo AA de *MEG3* rs7158663 se asoció con un aumento significativo en el riesgo de presentar DM2 en comparación con el genotipo GG (OR 1.79; IC 95%: 1.07-2,99, p: 0.026)²⁷. Variantes de dichos genes también se han visto en otras poblaciones, sin embargo, previamente no se ha analizado la relación de variantes en estos genes con el desarrollo de DM en población mexicana.

Una de las limitantes a considerar en nuestros resultados fue el no contar con la información de otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad, como obesidad o sedentarismo. En la investigación de Abbasi et al. (2011)¹, no se encontraron diferencias en la agregación familiar para DM en relación con el sexo del progenitor posterior al ajuste del riesgo mediante la inclusión de variables como edad, sexo, ingesta de tabaco, consumo de alcohol, actividad física, escolaridad, ingesta de macronutrientes, circunferencia de cadera e IMC.

Los resultados de los individuos con HAS se observó que estos presentaban mayor agregación de la enfermedad por parte de la madre (tabla 11), sin embargo, al comparar la prevalencia de la enfermedad considerando al encuestado y sus hermanos, no observamos diferencias entre la madre o el padre (tabla 12 y Figura

3). La información encontrada al respecto es controversial, por ejemplo, Wang, et al. (2008)⁸³ no observaron diferencias en la prevalencia de la enfermedad en función del sexo del progenitor. En contraste, DeStefano, et al. (2001)¹⁹ encontraron una mayor proporción de agregación familiar por rama materna en comparación con la rama paterna. Estos resultados se refieren a una encuesta en individuos que asistían a clínicas para el control de hipertensión en EUA y Grecia, en donde se les interrogó acerca del antecedente de HAS en sus familiares de primer grado. En un primer análisis se observó que la recurrencia de HAS fue mayor en los individuos cuyas madres se encontraban afectadas, sin embargo, al considerar la recurrencia de la enfermedad entre todos los hermanos del probando, solo en la población griega se observó una mayor agregación materna de la enfermedad. La mayor limitante de ese estudio es que únicamente incluyeron los casos donde el progenitor se encontraba vivo al momento del interrogatorio, habiendo sido excluidos una mayor proporción de padres (16.5%) que madres (5.9%), desconociéndose si los individuos excluidos habían presentado HAS. Tampoco se especificó la edad de los progenitores, el cual es un factor de riesgo muy importante considerando que la prevalencia de HAS es mayor en mujeres postmenopáusicas en comparación con los varones de la misma edad.

Otra asociación observada fue la presencia de una mayor recurrencia de ambas enfermedades cuando ambos progenitores se encontraron afectados (Figura 2 y 3), similar a lo observado en otras poblaciones^{41,44,45,50}.

En las tablas 7 y 13 se observa que el riesgo de recurrencia de DMT2 e HAS incrementaba conforme al número de familiares de primer grado afectados, lo cual

concuerta con lo reportado en la literatura^{6,32}. Esto confirma que existe un riesgo de presentar estas enfermedades en función del número de familiares afectados (mayor agregación familiar), debiéndose considerar este antecedente al momento de estimar el riesgo de recurrencia de las mismas.

Considerando que para el desarrollo del síndrome metabólico existe un mecanismo fisiopatológico común que favorece el desarrollo de DMT2 e HAS, se investigó el impacto de la agregación de DMT2, HAS y ambas enfermedades en los progenitores y su relación con el desarrollo de estas enfermedades en el encuestado (tabla 14). Primero se analizó la agregación de DMT2 cuando el padre se encontró afectado por DMT2, HAS y ambas enfermedades y la madre no había presentado ninguna enfermedad (tabla 15), posteriormente se realizó el mismo análisis en función de los antecedentes maternos (tabla 16).

Encontramos que el único grupo donde se observó una mayor recurrencia de DMT2, fue cuando la madre del encuestado había presentado DMT2, corroborando que el antecedente de DMT2 en la madre incrementa el riesgo de recurrencia para la descendencia. En nuestro estudio no se observó que el antecedente de HAS en alguno de los progenitores aumente el riesgo de desarrollar DMT2 en la descendencia, esto concuerda con lo descrito en la literatura, donde únicamente se ha observado una mayor prevalencia de DMT2 en los hijos de individuos con síndrome metabólico⁶¹. En nuestro caso únicamente se analizó la combinación de DM e HAS al no contar con los antecedentes de sobrepeso/obesidad o dislipidemia en los progenitores.

Posteriormente realizamos un análisis similar en HAS (tablas 17 y 18), observamos que en los grupos donde el padre presento únicamente HAS, y en el grupo donde las madres presentaron HAS o DMT2 e HAS presentaron una mayor prevalencia de la enfermedad. Katulanda, et al. (2015)³⁸, encontró que el antecedente de DMT2 en la familia se relacionaba tanto con el desarrollo de DMT2 como con HAS, posterior a un ajuste por la edad, el sexo, el IMC y la actividad física del encuestado.

Finalmente analizamos la recurrencia de ambas enfermedades en los hijos de las mujeres encuestadas (tabla 19). Encontramos que los hijos de las mujeres encuestadas presentaban mayor prevalencia de DMT2 cuando la encuestada padecía DMT2 o DMT2 e HAS (tabla 20). En la tabla 21 observamos que la prevalencia de HAS fue mayor en los hijos de las encuestadas con HAS o DMT2 y HAS. Estos datos refuerzan lo comentado en las tablas 3 y 9, observando que el antecedente de DMT2 e HAS incrementan el riesgo para el desarrollo de la misma enfermedad. Un aspecto a considerar es que el tamaño de muestra es muy pequeño y en algunos casos la edad de los hijos era menor de 20 años por lo que era poco probable que manifestara alguna de estas enfermedades. Tampoco contamos con los antecedentes patológicos de la pareja, por lo que no sabemos si este pudo influir en el riesgo de recurrencia para el hijo.

En la tabla 22 se observa la prevalencia de DMT2 e HAS entre los individuos con antecedente de consanguinidad era similar al del resto de los individuos, encontrando que por sí mismo el antecedente de consanguinidad no confiere un riesgo incrementado para el desarrollo de la enfermedad. En una investigación¹³

realizada en Túnez, donde la tasa de uniones consanguíneas es cercana al 20%, tampoco se observó que en los descendientes de estos individuos la prevalencia de las enfermedades con un modo de herencia multifactorial (como DMT2 o HAS) fuera mayor. Considerando que el desarrollo de estas enfermedades está determinado por un conjunto de variantes genéticas en interacción con diversos factores ambientales, la atribución de la condición a una mayor homocigosidad en algunos loci de susceptibilidad resulta poco probable.

CONCLUSIONES

Independientemente de las limitantes mencionadas, los resultados del presente estudio muestran claramente que la inclusión de preguntas relacionadas con factores de riesgo genético en ENS es de utilidad para determinar la influencia de estos factores en el desarrollo de enfermedades multifactoriales como DMT2 o HAS. La mayor fortaleza de este estudio es que al tratarse de una encuesta nacional, los datos analizados son representativos de la población mexicana, siendo posible analizar regiones o grupos poblacionales con mayor riesgo de presentar alguna de estas enfermedades y en consecuencia aplicar medidas de prevención apropiadas para estos grupos.

Recomendamos incorporar y adaptar modificaciones en las próximas encuestas nacionales de salud, tanto urbanas como rurales, como la inclusión de preguntas acerca de otros antecedentes patológicos en los miembros de la familia, la edad actual y la edad de inicio de la enfermedad en el encuestado y sus familiares, con el fin de realizar un análisis más robusto de los factores que influyen en el desarrollo de estas enfermedades crónicas. Un factor muy importante a tener

presente para obtener la mayor y mejor información posible del cuestionario de factores genéticos asociados a estas enfermedades, es capacitar adecuadamente al personal encargado de aplicar la encuesta y de ser posible obtener muestras biológicas como sangre o saliva para estudios de biología molecular que permitan la identificación de variantes génicas propias de nuestra población.

REFERENCIAS

- 1) Abassi A, Corpelejin E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al. Maternal and paternal transmission of type 2 diabetes: influence of diet, lifestyle and adiposity. *J Intern Med* 2011; 270(4): 388-396.
- 2) Agarwal P, Morriseau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, et al. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55(2): 71-101.
- 3) Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, García E, Valles V, et al. Prevalence and characteristics of early onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002; 113(7): 569-574.
- 4) Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Franco A, et al. Characteristics of mixed hyperlipidemia cases in a population-based study: results from the Mexican National Survey of Chronic Diseases. *Salud Publica Mex* 2002; 44(6): 546-553.
- 5) Alcolado JC, Laji K, Gill-Randall R. Maternal transmission of diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(2): 89-98.
- 6) Annis AM, Caulder MS, Cook ML, Duquette D. Family history, diabetes, and other demographic and risk factors among participants of the national health and nutrition examination survey 1999–2002. *Prev Chronic Dis* 2005; 2(2): 1-12.
- 7) Aral C, Akkiprik M, Caglayan S, Atabey Z, Ozişik G, et al. Investigation of relationship of the mitochondrial DNA 16189 T>C polymorphism with

- metabolic syndrome and its associated clinical parameters in Turkish patients. *Hormones*. 2011; 10(4): 298-303.
- 8) Arfa I, Abid A, Malouche D, Zorgati MM, Alaya NB, et al. Familial aggregation and excess maternal transmission of type 2 diabetes in Tunisia. *Postgrad Med J*. 2007; 83(979): 348–351.
 - 9) Arnaiz-Villena A, Cruz-Robles D, Vargas-Alarcón G, López-Pacheco F, Rodríguez-Pérez JM, et al. Novel description of aldosterone synthase CYP11B2 -344 T>C gene polymorphism related to hypertension in Mexican Amerindians: Teenek, Mixtec and Mayans. *Int J Mod Anthropol* 2016; 9: 52-64.
 - 10) Arroyo P, Fernández V, Loría A, Pardío J, Laviada H, et al. Obesidad, morfología corporal y presión arterial en grupos urbanos y rurales de Yucatán. *Salud Publica Mex* 2007; 49(4): 274-285.
 - 11) Bello-Chavolla OY, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Ávila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev* 2017; 75(1): 4-12.
 - 12) Bener A, Yousafzai MT, Al-Hamaq AO, Mohammad AG, Defronzo RA. Parental transmission of type 2 diabetes mellitus in a highly endogamous population. *World J Diabetes* 2013; 4(2): 40-46.
 - 13) Ben Halim N, Ben Alaya BN, Romdhane L, Atig RKB, Chouchane I, et al. Consanguinity, endogamy, and genetic disorders in Tunisia. *J Community Genet*. 2013; 4(2): 273–284.
 - 14) Carmelli D, Robinette D, Fabsitz R. Concordance, discordance and prevalence of hypertension in World War II male veteran twins. *J Hypertens* 1994; 12(3): 323-328.

- 15) Cheung BMY. The hypertension-diabetes continuum. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010; 55(4): 333-339.
- 16) Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chang WT, Chen PC, et al. Sibling and parental history in type 2 diabetes risk among ethnic Chinese: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15(6): 657-662.
- 17) Choo-Kang ATW, Lynn S, Taylor GA, Daly ME, Sihota SS, et al. Defining the importance of mitochondrial gene defects in maternally inherited diabetes by sequencing the entire mitochondrial genome. *Diabetes* 2002; 51(7): 2317-2320.
- 18) Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C, Williamson W, Boardman H, et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort. *BMJ Open* 2015; 5(6): e008136.
- 19) DeStefano AL, Gavras H, Heard-Costa N, Bursztyrn M, Manolis A, et al. Maternal component in the familial aggregation of hypertension. *Clin Genet* 2001; 60(1): 13-21.
- 20) Dimas AS, Lagou V, Barker A, Knowles JW, Magi R, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes* 2014; 63(6): 2158–2171.
- 21) Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol.* 2015; 61(1): 1–17.

- 22)Fagard RH, Loos RJ, Beunen G, Derom C, Vlietinck R. Influence of chorionicity on the heritability estimates of blood pressure: a study in twins. *J Hypertens* 2003; 21(7): 1313-1318.
- 23)Félix-Martínez GJ, Godínez-Fernández JR. Screening models for undiagnosed diabetes in Mexican adults using clinical and self reported information. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65(10): 603-610.
- 24)Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380(9841): 601-610.
- 25)Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003; 4: 257-291.
- 26)Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 2008; 51: 1100-1110.
- 27)Ghaedi H, Zare A, Omrani MD, Meshkani R, Alipoor S, et al. Genetic variants in long noncoding RNA H19 and MEG3 confer risk of type 2 diabetes in an Iranian population. *Gene* 2018; 675: 265-271.
- 28)Gillespie CD, Hurvitz KA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of hypertension and controlled hypertension - United States, 2007-2010. *MMWR Suppl* 2013; 62(3): 144-148.
- 29)Guo SW. Familial aggregation of environmental risk factors and familial aggregation of disease. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1121-1130.

- 30)Gupta-Malhotra M, Hashmi SS, Barratt MS, Milewicz DM, Shete S. Childhood onset essential hypertension and the family structure. *J Clin Hypertens* 2016; 18(5): 431–438.
- 31)Harder T, Franke K, Kohlhoff R, Plagemann A. Maternal and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin dependent diabetes mellitus type I. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 160-164.
- 32)Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 293-297.
- 33)Himmelmann A, Svensson A, Hansson L. Blood pressure and left ventricular mass in children and adolescents: the hypertension in pregnancy offspring Study. *Blood Press Suppl.* 1994; 3: 1-46.
- 34)Hottenga JJ, Boomsma DI, Kupper N, Posthuma D, Snieder H, et al. Heritability and stability of resting blood pressure. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8(5): 499-508.
- 35)Hwang JY, Lee HJ, Go MJ, Jang HB, Choi NH, et al. Genome-wide methylation analysis identifies ELOVL5 as an epigenetic biomarker for the risk of type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 2018; 8(1): 1-8.
- 36)Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169-180.
- 37)Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35 (11): 1060-1067.

- 38) Katulanda P, Ranasinghe P, Jayawardena R, Sheriff R, Matthews DR. The influence of family history of diabetes on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *Diabet Med.* 2015; 32(3): 314-323.
- 39) Khoury MJ, Beaty TH, Liang KY. Can familial aggregation of disease be explained by familial aggregation of environmental risk factors?. *Am J Epidemiol* 1988; 127(3):674-83.
- 40) Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19: 827-830.
- 41) Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, Hori Y, Yatsuya H, et al. Familial aggregation and coaggregation of history of hypertension and stroke. *J Hum Hypertens* 2005; 19(2): 119-125.
- 42) Kotchen JM, McKean HE, Kotchen TA. Blood pressure trends with aging. *Hypertension* 1982; 4(5): III128–III134.
- 43) Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC, Turner ST, Sing CF, et al. Genome-wide linkage analysis of systolic blood pressure using highly discordant sibling. *Circulation* 1999; 99: 1407-1410.
- 44) Langenberg C, Sharp S, Forouhi NG, Franks PW, Schulze MB et al. Design and cohort description of the InterAct project: an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study. *Diabetologia* 2011; 54: 2272–2282.
- 45) Lascaux LV, Ruidavets JB, Arveiler D, Amouyel P, Haas B, et al. Influence of parental history of hypertension on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999; 13(9): 631-636.

- 46) Ledy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17: genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2000; 36: 477-483
- 47) Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001; 37 (2): 350–356.
- 48) Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, et al. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS One* 2013; 8(5): e65700.
- 49) McLean M, Chipps D, Cheung NW. Mother to child transmission of diabetes mellitus: does gestational diabetes program type 2 diabetes in the next generation?. *Diabet Med* 2006; 23(11): 1213-1215.
- 50) Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham offspring study. *Diabetes* 2000; 49: 2201–2207.
- 51) Miranda- Lora AL, Vilchis-Gil J, Molina-Díaz M, Flores-Huerta S, Klunder-Klunder M. Heritability, parental transmission and environment correlation of pediatric onset type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome related traits. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126: 151-159.
- 52) Mitchell BD, Reinhart LJ, Kammerer CM, Stern MP. NIDDM in Mexican American families. Heterogeneity by age of onset. *Diabetes Care* 1994; 17 (6): 567-573.

- 53) Mohammad FH, Nanji K. Risk of type 2 diabetes among the pakistani population: results of a cross-sectional survey. *Cureus* 2018; 10(8): 1-8.
- 54) Mozzafarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131 (4): 29-322.
- 55) Nilsson E, Jansson PA, Perfilyev A, Volkov P, Pedersen M, et al. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 63(9): 2962-2976.
- 56) Nuzzo A, Rossi R, Modena MG. Hypertension alone or related to the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1541–1548.
- 57) O’Shaughnessy KM. The genetics of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(1): 5–11.
- 58) Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res* 2015; 116 (6): 937–959
- 59) Petermann F, Durán E, Labraña AM, Martínez MA, Leiva AM, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de hipertensión arterial en Chile. *Rev Med Chile* 2017; 145: 996-1004.
- 60) Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance-a population-based twin study. *Diabetologia* 1999; 42(2): 139-145.
- 61) Ranasinghe P, Cooray DN, Jayawardena R, Katulanda P. The influence of family history of hypertension on disease prevalence and associated

- metabolic risk factors among Sri Lanka adults. *BMC Public Health* 2015; 15: 1-9.
- 62) Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001; 37: 1199–1208.
- 63) Rice MM, Landon MB, Varner MW, Casey BM, Reddy UM, et al. Pregnancy associated hypertension and offspring cardiometabolic health. *Obstet Gynecol* 2018; 131(2): 313-321.
- 64) Ringel J, Engeli S, Distler A, Sharma AM. Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor gamma and diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 450-453.
- 65) Rodríguez-Moran M, Aradillas-García C, Simental-Mendia LE, Monreal-Escalante E, de la Cruz Mendoza E, et al. Family history of hypertension and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Am J Hypertens* 2010; 23(3): 299-304.
- 66) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18–e209.
- 67) Rosas-Peralta M, Palomo-Piñón S, Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Almeida-Gutiérrez E, et al. Consenso de hipertensión arterial sistémica en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (1): S6-51.
- 68) Ruchat SM, Weisnagel SJ, Vohl MC, Rankinen T, Bouchard C, et al. Evidence for interaction between *PPARG* Pro12Ala and *PPARGC1A* Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate

- phenotypes in overweight subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 455-459.
- 69) Salfati E, Morrison AC, Boerwinkle E, Chakravarti A. Direct estimates of the genomic contributions to blood pressure heritability within a population based cohort (ARIC). *PLoS One* 2015; 10(7): e0133031.
- 70) Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993 [monografía en Internet]. México: SSA, 1994 [consultado 2017 junio]. Disponible en: <http://catalogo.datos.gob.mx/dataset/encuesta-nacional-de-enfermedades-cronicas-1993-enec93>.
- 71) Secretaria de Salud. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino [monografía en internet]. México: INSP, 2016 [consultado 2017 noviembre]. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>.
- 72) Secretaria de Salud. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. *Salud Publica de México* 2002; 44: 266–282.
- 73) SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Williams AL, Jacobs SB, Moreno MH, Huerta CA, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014; 506 (7486): 97-101.
- 74) Smith GD, Hart C, Blane D, Hole D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *Br Med J* 1998; 316: 1631–1635.
- 75) Song J, Chen X, Zhao Y, Mi J, Wu X, et al. Risk factors for prehypertension and their interactive effect: a cross sectional survey in China. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 182.

- 76) Stein SA, Maloney KL, Pollin TI. Genetic counseling for diabetes mellitus. *Curr Genet Med Rep* 2014; 2 (2): 56-67
- 77) Thammem F, Voruganti VS, He X, et al. Genetic variants in the renin-angiotensin system genes are associated with cardiovascular-renal-related risk factors in Mexican Americans. *Hum Genet* 2008; 124: 557-559.
- 78) Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study, CODIAB-INSERM-ZENECA Study Group. *Diabetes* 1994; 43(1): 63-67.
- 79) Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and Diabetes Mellitus: coprediction and time trajectories. *Hypertension* 2018; 71(3): 422-428.
- 80) Uloko AE, Musa BM, Ramalan MA, Gezawa ID, Puepet FH, et al. Prevalence and risk factors for diabetes mellitus in Nigeria: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2018; 9(3): 1307-1316.
- 81) van Rijn MJ, Schut AF, Aulchenko YS, Deinum J, Sayed-Tabatabaei FA, et al. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood-pressure-related genes. *J Hypertens*. 2007; 25(3): 565-570.
- 82) Viswanathan M, McCarthy MI, Snehalatha C, Hitman GA, Ramachandran A. Familial aggregation of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in south India; absence of excess maternal transmission. *Diabet Med* 1996; 13(3): 232-237.

- 83) Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 2008; 168(6): 643-648.
- 84) Wang S, Li R, Fettermann A, Li Z, Qian Y, et al. Maternally inherited essential hypertension is associated with the novel 4263A>G mutation in the mitochondrial tRNA gene in a large Han chinese family. *Circ Res* 2011; 108(7): 862-870.
- 85) Wei GS, Coady SA, Goff DC Jr, Brancati FL, Levy D, et al. Blood pressure and the risk of developing diabetes in african americans and whites: ARIC, CARDIA, and the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 873–879.
- 86) Weires MB, Tausch B, Haug PJ, Edwards CQ, Wetter T, et al. Familiality of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115(10): 634-640.
- 87) Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
- 88) Williams MA, Qiu C, Dempsey JC, Luthy DA. Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2003; 48(12): 955- 962.