



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**

Análisis de polimorfismos en el gen *KCNQ1* y su asociación con síndrome metabólico y diabetes en población amerindia y mestiza mexicana.

T E S I S

Que para obtener el título de
Licenciada en Nutrición

P R E S E N T A

Mayra Estefany Hernández López

Bajo la Dirección de:
Dra. Angélica Graciela Martínez Hernández



Pachuca, Hgo., Fecha 07/15



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN



De acuerdo con el artículo 134 del Reglamento de Control Escolar vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

"Análisis de polimorfismos en el gen *KCNQ1* y su asociación con síndrome metabólico y diabetes en población amerindia y mestiza mexicana."

Que para obtener el Título de Licenciado de Nutrición sustenta el Pasante

C. Mayra Estefany Hernández López.

ATENTAMENTE
Pachuca, Hidalgo, 05 de Junio del 2015
"Amor, Orden y Progreso"

PRESIDENTE:	DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ
SECRETARIO:	M. M. EN C. EN B.M. MARTHA TERESA ACOSTA MEJÍA
PRIMER VOCAL:	M. EN N. C. ARIANNA OMAÑA COVARRUBIAS
SEGUNDO VOCAL:	DR. GABRIEL BETANZOS CABRERA
TERCER VOCAL:	DRA. ANGÉLICA GRACIELA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
PRIMER SUPLENTE:	DR. EDGAR DENOVA GUTIÉRREZ
SEGUNDO SUPLENTE:	M. EN N.H. AMANDA PEÑA IRECTA

A mis padres por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, muchos de mis logros se los debo a ustedes gracias a la maravillosa formación que me han brindado, el apoyo incondicional y a la motivación constante para alcanzar mis sueños. Ha sido un privilegio ser su hija

Con todo mi amor y cariño.

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Al Instituto Nacional de Medicina Genómica.

A la Dra. Lorena Orozco por haberme dado la confianza y oportunidad de pertenecer al laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas.

A mi tutora la Dra Angélica Martínez por su interés en mi aprendizaje en el campo de la investigación, por el apoyo y tiempo que me brindo para la elaboración de mi tesis.

A todas las personas que de forma voluntaria participaron en este estudio y a todos los integrantes del laboratorio que colaboraron en la recolección de las muestras.

A mis compañeros de equipo, pero sobretodo grandes amigos Oscar y Miguel por su amistad e inestimable ayuda durante mi estancia en el laboratorio.

A mis amigos del laboratorio: Paquito, Lucy, Angélica Molina, Angélica Méndez, Humberto, Ceci, Raya y Elahe por haberme brindado su amistad desde que llegué al laboratorio, ha sido un verdadero placer compartir esta etapa a su lado.

A todos los profesores que han contribuido en mi formación académica.

Al Dr. Betanzos por sus consejos y apoyo en mi formación universitaria.

A mi hermano José Carlos que ha sido el mejor hermano que puedo tener, por que ha demostrado ser incondicional en todo momento y pieza clave en este camino.

A mis amigos Irma, Tamara, Salvador, Marianella, Xóchitl, Jatziri, Itzel, Chimal, Denisse, Keyri, Paula, Adriana y Zuri por sus consejos, ánimos e invaluable amistad.

A mi familia, a todos mis tíos y primos en especial a Karen, Zury, Sergio, Laura, Kevin, Fabi y Oscar que siempre me han demostrado su cariño y apoyo.

Pero sobretodo gracias a DIOS por darme vida, por poner a todas estas personas en mí camino y llenarme de bendiciones

ÍNDICE

Abreviaturas

Resumen

Abstract

1	Marco teórico	1
1.1	<i>Síndrome Metabólico</i>	1
1.1.1	Definición	1
1.1.2	Prevalencia	2
1.1.3	Fisiopatología	3
1.2	<i>Diabetes tipo 2</i>	5
1.2.1	Definición	5
1.2.2	Prevalencia	5
1.2.3	Fisiopatología	6
1.3	<i>Factores de riesgo genéticos y ambientales del SMet y DT2</i>	8
1.4	<i>Población mexicana</i>	9
1.5	<i>Polimorfismos genéticos</i>	11
1.5.1	Estudios de asociación genética	12
1.5.2	Canal de potasio dependiente de voltaje, KQT-como subfamilia, miembro 1 (KCNQ1)	15
2	Problema de investigación	18
3	Justificación	19
4	Objetivos	20
4.1	<i>Objetivo general</i>	20
4.2	<i>Objetivos particulares</i>	20
5	Hipótesis	20
6	Diseño metodológico	21
6.1	<i>Diseño del estudio</i>	21
6.2	<i>Estrategia general</i>	21
6.3	<i>Población de estudio</i>	21
6.3.1	Criterios de inclusión	22
6.3.2	Criterios de exclusión	22
6.3.3	Criterios de eliminación	22
6.4	<i>Variables</i>	23
6.4.1	Variable independiente	23
6.4.2	Variable dependiente	23
6.5	<i>Material y métodos</i>	24
6.6	<i>Datos antropométricos y demográficos</i>	24
6.6.1	Obtención de muestras	24

6.6.2 Extracción de DNA.....	24
6.6.3 Discriminación alélica	25
6.7 <i>Análisis de resultados</i>	27
7 Diagrama Metodológico	30
8 Resultados	31
8.1 <i>Frecuencias alélicas</i>	33
8.2 <i>Análisis de asociación de los 4 SNPs en el gen KCNQ1 con SMet, sus componentes y DT2</i>	37
8.3 <i>Análisis de haplotipos entre las variantes analizadas con SMet y DT2</i>	39
9 Discusión.....	41
10 Conclusiones	46
11 Bibliografía	47
12 Anexos.....	56

Abreviaturas

SMet: Síndrome Metabólico

ATPIII: Panel de Tratamiento en Adultos III, por sus siglas en inglés

Tgl: Triglicéridos

TA: Tensión arterial

HDL: Lipoproteínas de alta densidad, por sus siglas en inglés

DT2: Diabetes Tipo 2

CC: Circunferencia de cintura

EMet: Enfermedades Metabólicas

RI: Resistencia a la insulina

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, por sus siglas en inglés

LDL: Lipoproteínas de baja densidad, por sus siglas en inglés

HTA: Hipertensión

RAS: Sistema renina-angiotensina

SNS: Sistema nervioso simpático

SI: secreción de insulina

ADA: Asociación Americana de Diabetes

FID: Federación Internacional de Diabetes

ENSA: Encuesta Nacional de Salud

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido, por sus siglas en inglés

DNA: Ácido desoxirribonucleico

UTR: regiones no traducidas de los genes, por sus siglas en inglés

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero

LD: Desequilibrio de ligamiento, por sus siglas en inglés

GWAS: Estudios de Asociación de Genoma completo, por sus siglas en inglés

KCNQ1: Canal de potasio dependiente de voltaje, KQT-como subfamilia, miembro 1

IMC: Índice de masa corporal

K_v: Canal de potasio dependiente de voltaje

K_{ATP}: Canales de potasio dependientes de adenosín trifosfato

SI: Secreción de insulina

INMEGEN: Instituto Nacional de Medicina Genómica

Resumen

El síndrome metabólico (SMet) y la diabetes tipo 2 (DT2) son enfermedades complejas y multifactoriales, que actualmente representan un problema de salud pública en México. Estudios en distintas poblaciones han mostrado asociación de polimorfismos en el gen *KCNQ1* con susceptibilidad a DT2 y componentes del SMet tales como circunferencia de cintura elevada, hiperglucemia e hipertrigliceridemia. El gen *KCNQ1* codifica para la formación de un canal de potasio dependiente de voltaje en las células β pancreáticas y se ha visto involucrado con fallas en la secreción de insulina. El objetivo de este trabajo fue determinar la asociación de 4 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por su siglas en inglés) rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1* con SMet, sus componentes y DT2 en población mexicana. Se estudiaron 1987 individuos amerindios y 855 individuos mestizos mexicanos. En todos los individuos se realizó la genotipificación por medio de discriminación alélica con sondas Taqman[®]. Las frecuencias alélicas, genotípicas y los estudios de asociación se determinaron con el programa PLINK, los mapas fueron construidos con el programa R y el análisis de haplotipos se realizó con Haploview. Todos los polimorfismos se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. El análisis de asociación se llevó a cabo mediante una regresión logística ajustada por género, edad e IMC y mostró que los alelos C de tres SNPs están asociados con riesgo para tener niveles elevados de glucosa y DT2 únicamente en amerindios: rs2237892 (OR=1.3, $P=9.10E-05$; OR=1.3, $P=0.008$, respectivamente), rs2237895 (OR=1.3, $P=0.0006$; OR=1.3, $P=0.002$, respectivamente) y rs2237897 (OR=1.4, $P=1.20E-05$; OR=1.4, $P=6.10E-05$, respectivamente). Estos SNPs formaron un haplotipo (CCC) asociado con riesgo a hiperglucemia (OR= 1.3, $P=4.8E-05$) y DT2 (OR= 1.3, $P=0.00022$) en amerindios. El rs231362 no mostró asociación significativa en ninguna de las poblaciones estudiadas. Este estudio profundiza en las características genéticas de las poblaciones mexicanas y contribuye al conocimiento de una nutrición personalizada en los pacientes con enfermedades metabólicas.

Palabras clave: Síndrome Metabólico, *KCNQ1*, amerindios, mestizos, polimorfismos de un solo nucleótido.

Abstract

Metabolic syndrome (SMet) and type 2 diabetes (DT2) are complex and multifactorial diseases, which actually represent a public health problem in Mexico.

Studies in different populations have shown association of *KCNQ1* polymorphisms with susceptibility to DT2 and SMet components such as high circumference waist, hyperglycemia and hypertriglyceridemia. *KCNQ1* gene encodes for a voltage-gated potassium channel and has been involved in failure of insulin secretion. The objective of this study was to determine the association of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs2237892, rs2237895, rs2237897 and rs231362 in *KCNQ1* gene with DT2, SMet and its components in Mexican population. A total of 1987 Amerindians and 855 Mexican mestizo individuals were included. Genotyping was performed by an allelic discrimination with a TaqMan[®] assay. The association analysis, the allelic and genotypic frequencies were determined with the software Plink. Maps were built with the R computer package and haplotype analysis was performed with Haploview. All polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium. The association analysis was carried out by a logistic regression adjusted for gender, age and BMI and risk alleles of three SNPs showed association with having high levels of glucose and DT2 only in Amerindians: rs2237892 (OR=1.3, $P=9.10E-05$; OR=1.3, $P=0.008$, respectively), rs2237895 (OR=1.3, $P=0.0006$, OR=1.3, $P=0.002$, respectively) and rs2237897 (OR=1.4, $P=1.20E-05$; OR=1.4, $P=6.10E-05$, respectively). Also, in Amerindians these SNPs formed a risk haplotype (CCC) with hyperglycemia (OR=1.3, $P=4.8E-05$) and DT2 (OR= 1.3, $P=0.00022$). The rs231362 showed no significant association in any of the populations studied. This study explores the genetic characteristics of the Mexican populations and contributes to the knowledge of personalized nutrition in patients with metabolic diseases.

Keywords: metabolic syndrome, *KCNQ1* gene, Amerindians, Mestizos, single nucleotide polymorphisms.

1 Marco teórico

1.1 Síndrome Metabólico

1.1.1 Definición

El síndrome metabólico (SMet), de acuerdo al Panel de Tratamiento en Adultos III (ATPIII, por sus siglas en inglés) se define como la presencia simultánea de al menos tres de los siguientes componentes: niveles altos de glucosa en ayuno, triglicéridos (Tgl) y tensión arterial (TA), niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y circunferencia de cintura elevada (CC) (Tabla 1) (Grundy *et al.*, 2005). El SMet es considerado como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 (DT2) (Szabo *et al.*, 2008).

Tabla 1. Componentes del SMet de acuerdo al ATPIII, 2005.

Componente	Parámetro
CC	Hombres ≥ 102 cm, Mujeres ≥ 88 cm
Tgl	≥ 150 mg/dL o tratamiento previo.
C-HDL	Hombres < 40 mg/dL, Mujeres < 50 mg/dL
TA	$\geq 130/ \geq 85$ mmHg o diagnóstico previo
Glucosa	≥ 100 mg/dL o diagnóstico previo DT2

CC: circunferencia de cintura (cm), Tgl: triglicéridos (mg/dL), C-HDL: colesterol presente en la lipoproteínas de alta densidad (mg/dL) y TA: tensión arterial (mmHg). Fuente: Grundy *et al.* 2005. *Circulation*. 112:2735-2752; Márquez *et al.* 2010. *Public health Nutrition*: 14 (10): 1702-1713. Adaptado y modificado del ATPIII.

1.1.2 Prevalencia

En los últimos años el incremento de las enfermedades metabólicas (EMet), se ha convertido en un problema de salud pública, con graves consecuencias en la mortalidad y en la economía de los países (Orozco *et al.*, 2014). En la tabla 2 se muestran las prevalencias del SMet a nivel mundial. Se estima que la prevalencia esta entre el 20-40% y varía según el género, la edad y la composición genética (Stančáková *et al.*, 2014). Los países con una mayor prevalencia son Turquía (Kozan *et al.*, 2007), China (Wang *et al.*, 2013) y Finlandia (Ilanne *et al.*, 2004), en América latina son México (Salas *et al.*, 2014), Puerto Rico (Perez *et al.*, 2008), Chile (Mujica *et al.*, 2008) y Venezuela (Florez *et al.*, 2005).

Tabla 2. Prevalencia del SMet en adultos de diferentes países del mundo.

País (Región)	Población (n)	Prevalencia	Referencia
Perú (Arequipa)	1878	18.1%	(Medina <i>et al.</i> , 2007).
Estados Unidos	2034	22.9%	(Beltrán <i>et al.</i> , 2013)
Grecia	4153	23.6%	(Athyros <i>et al.</i> , 2005)
Italia (Lucca)	2100	24.1%	(Miccoli <i>et al.</i> , 2005)
Brasil (Victoria)	1507	25.4%	(Marquezine <i>et al.</i> , 2008)
España (Segovia)	888	26.6%	(Corbatón <i>et al.</i> , 2013)
Portugal (Porto)	2167	27.6%	(Fonseca <i>et al.</i> , 2012)
El Salvador (Jiquilisco)	775	28.8%	(Orantes <i>et al.</i> , 2011)
África (Túnez)	4654	30.0%	(Belfki <i>et al.</i> , 2013)
Finlandia	2049	30.5%	(Ilanne <i>et al.</i> , 2004)
Guatemala	220	31.9%	(Gregory <i>et al.</i> , 2009)
Sur de la India	1178	33.5%	(Prasad <i>et al.</i> , 2012)
China (Distrito de Zhabei)	22457	33.9%	(Wang <i>et al.</i> , 2013)
Turquía	4259	33.9%	(Kozan <i>et al.</i> , 2007)
Colombia (Bucaramanga)	155	34.8%	(Pinzón <i>et al.</i> , 2007)
Venezuela (Zulia)	3108	35.3%	(Florez <i>et al.</i> , 2005)
Chile (Talca)	1007	35.5%	(Mujica <i>et al.</i> , 2008)
México	6613	36.8%	(Rojas <i>et al.</i> , 2010)
	*	45%	(Salas <i>et al.</i> , 2014)
Puerto Rico(San Juan)	867	43.3%	(Pérez <i>et al.</i> , 2008)

*Dato no mencionado. Fuente: En base a los artículos de referencia.

1.1.3 Fisiopatología

El SMet es una enfermedad compleja, en donde la interacción entre factores genéticos y ambientales, tales como el estilo de vida, hábitos alimentarios inadecuados y la falta de actividad física contribuyen al riesgo para desarrollar DT2 y enfermedad cardiovascular (Szabo *et al.*, 2008). Los individuos con SMet, además de cualquiera de los 5 componentes antes mencionados, también pueden presentar de manera conjunta resistencia a la insulina (RI), adiposidad visceral, dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial, estado de hipercoagulabilidad y estrés crónico. El vínculo entre todas ellas se atribuye principalmente a la RI, que es favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, incrementando la producción hepática de glucosa y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), lo que explica la dislipidemia aterogénica. Paralelamente a estos eventos, también disminuyen las lipoproteínas HDL e incrementan las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), las cuales se oxidan y forman la placas ateroscleróticas (Chávez *et al.*, 2004).

La insulina tiene un papel fundamental en muchos aspectos biológicos y es el adipocito la célula con más susceptibilidad a la acción de ésta, promoviendo el almacenamiento de los Tgl y favoreciendo la diferenciación del preadipocito a adipocito maduro. La RI en el tejido adiposo puede relacionarse con la presencia de las alteraciones características del SMet como hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL (Acevedo, 2006). Otra consecuencia de alteraciones en la vía de la insulina es la hipertensión arterial (HTA), ya que se sugiere que tanto la hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan el sistema renina-angiotensina (RAS), mediante un incremento en la expresión de angiotensina II y el receptor AT1, lo que

puede contribuir al desarrollo de HTA en pacientes con RI. Por otro lado, existen evidencias de que la RI y la hiperinsulinemia conducen a la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y como resultado los riñones incrementan la reabsorción de sodio, debido a que el corazón aumenta el gasto cardíaco y las arterias responden con vasoconstricción que puede resultar en HTA (Figura 1) (Kaur, 2014).

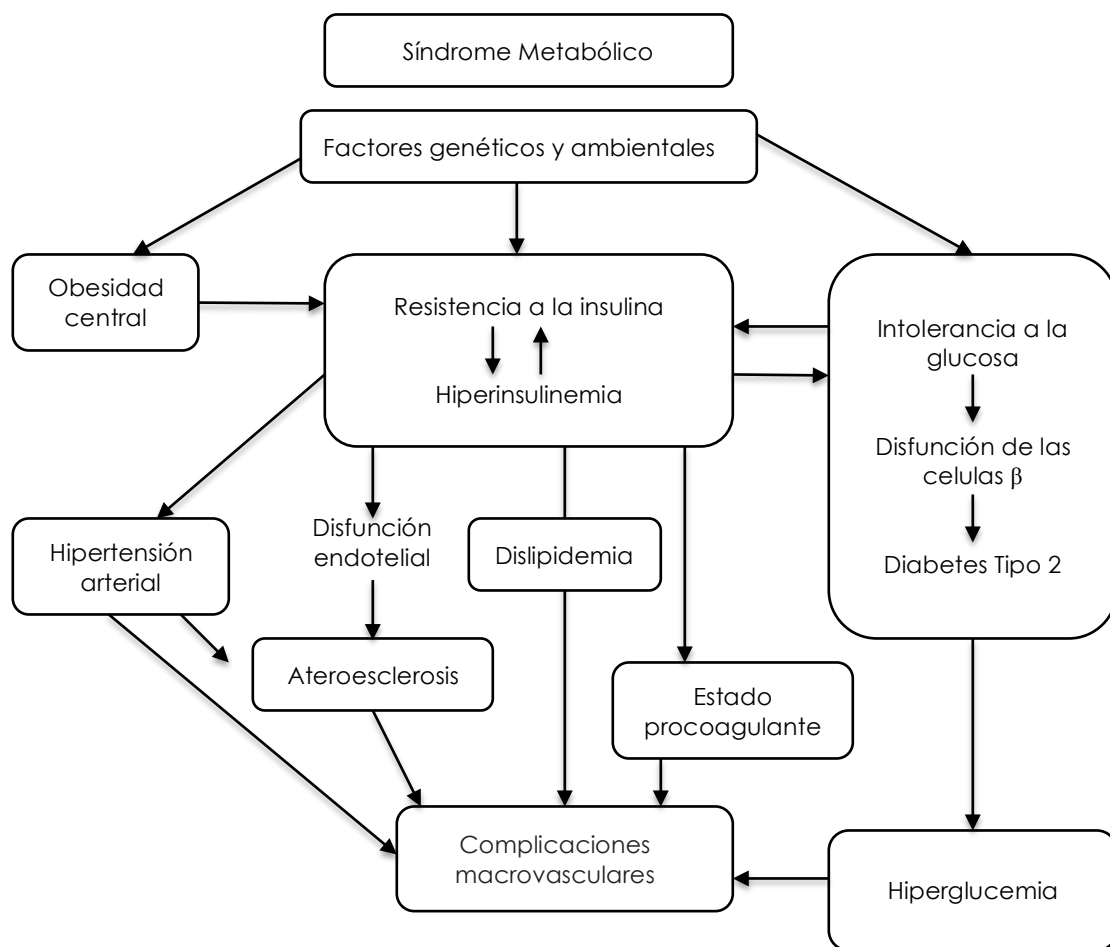


Figura 1. Fisiopatología del SMet. Esquema de la interrelación de los componentes del SMet, caracterizado por un conjunto de manifestaciones clínicas diversas, como son obesidad central, RI, intolerancia a la glucosa, HTA, dislipidemia, aterosclerosis y DT2 que conducen a complicaciones macrovasculares. Fuente: *Revista Nacional de Cardiología* 2002. 13(1): 4-30.

1.2 Diabetes tipo 2

1.2.1 Definición

La DT2 es un trastorno metabólico caracterizado por grados variables de RI, alteración en la secreción de insulina (SI) y glucosa en sangre elevada (Sun *et al.*, 2012). Una de las formas para el diagnóstico de la DT2, de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) es por medio de un examen de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (<http://www.diabetes.org>). Actualmente la DT2 es considerada un problema de salud pública que causa impacto en términos económicos, sociales y en la calidad de vida de cada individuo (Jiménez *et al.*, 2013).

1.2.2 Prevalencia

El número de personas con DT2 está creciendo rápidamente en todo el mundo, éste aumento está asociado al desarrollo económico, el envejecimiento de la población, la creciente urbanización, los cambios en la dieta y la poca actividad física (Sivaprasad *et al.*, 2012). Los cálculos más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) indican que la prevalencia de diabetes a nivel mundial es de 8.3% en la población adulta y del total de casos alrededor del 85%-95% son de DT2 (<http://www.idf.org>) (Tabla 3). En el caso de México la prevalencia de la DT2 esta en aumento, ya que en la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 la prevalencia era del 7.5% y los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, la prevalencia se incrementó en un 6.9% es decir ahora es del 14.4% (Villalpando *et al.*, 2010).

Tabla 3. Prevalencia de diabetes de acuerdo a la FID 2014, en adultos de distintos países del mundo.

Región (país)	n (en millones)❖	n (en miles)❖	Prevalencia
África	19.8		5.7%
Isla Reunión		93.78	15.4%
Seychelles		7.5	12.1%
Oriente Medio y Norte de África	34.6		10.9%
Arabia Saudita		3.650,89	23.87%
Kuwait		407.53	23.09%
Sudeste Asiático	72.1		8.7%
Mauricio		143.68	14.8
India		65.076.36	9.1
América Central y del Sur	24.1		8.2%
Puerto Rico		393.48	13%
Nicaragua		344.31	12.4%
Pacífico Occidental	138.2		8.1%
Pacífico de Tokelau		0.27	37.5%
Micronesia		15.88	35%
América del Norte y Caribe	36.8		9.6%
Belice		24.43	15.9%
Guyana		60.15	15.9%
Europa	56.3		6.8%
Turquía		7.043,29	14.8%
Montenegro		55.88	10.1%
Mundo	381.8		8.3%

❖ Casos de diabetes (20-79 años). Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID (6.^a edición. Actualización de 2014)

1.2.3 Fisiopatología

La DT2 se caracteriza por la combinación de la insuficiencia de las células β pancreáticas y RI. Los niveles de insulina endógena pueden ser normales, bajos o altos, pero resultan inadecuados para superar la RI simultánea y como consecuencia se produce hiperglucemia (De Busk, 2013). El concepto de RI se refiere a la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus efectos biológicos en los tejidos diana. Implica la reducción de la capacidad de la insulina para estimular la utilización de la glucosa sobre todo en el músculo, el hígado y las células adiposas.

En el tejido adiposo, el aumento de la lipólisis induce la elevación de las concentraciones de ácidos grasos libres (AG). Este incremento de AG provoca a su vez la reducción de los efectos supresores de la insulina sobre la producción endógena de glucosa hepática y de los efectos estimuladores de la síntesis de glucógeno hepático (Figura 2) (Massó y Jiménez, 2014).

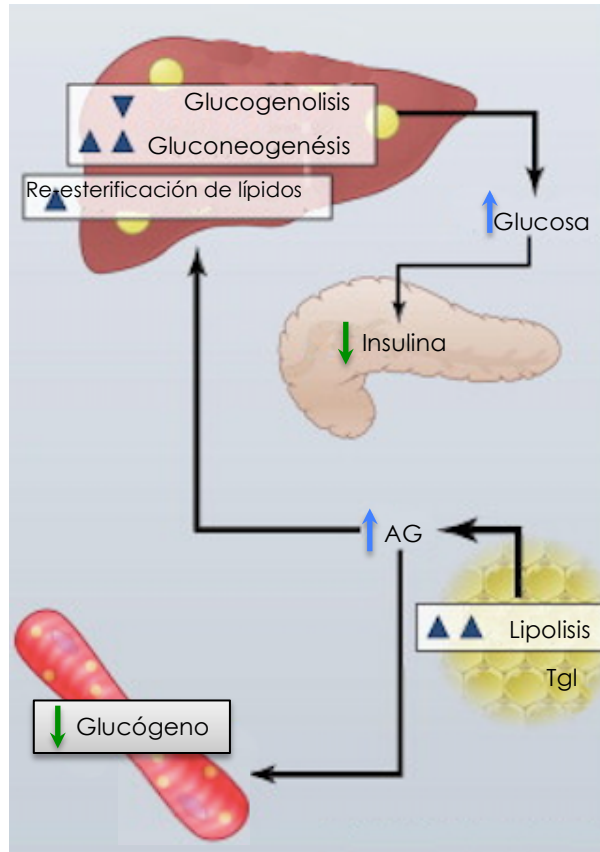


Figura 2. Fisiopatología de la DT2. El aumento de la lipólisis y la elevación de los AG promueve la reesterificación de los lípidos en otros tejidos (tales como el hígado) y favorece aún más a la RI. Aunado a la disminución de las células β pancreáticas y se desarrolla la hiperglucemia. Traducido al español de Samuel Shulman. 2012. *Cell*. 148(5): 852–871.

1.3 Factores de riesgo genéticos y ambientales del SMet y DT2

En relación a los procesos metabólicos se propone que en la antigüedad en el hombre paleolítico (50,000 a 10,000 A.C.), se favoreció la aparición de un genotipo ahorrador capaz de generar una buena reserva de glucógeno muscular y de Tgl en el tejido adiposo, con la finalidad de ayudar a la supervivencia en ambientes tan adversos (Schnell *et al.*, 2007). Neel propuso el término de genes ahorradores para referirse a la selección de un genotipo que aseguró la eficiente utilización y almacenamiento de la energía consumida durante los períodos de abundancia y por otra la sobrevivencia de la especie durante los periodos de escasez (Neel, 1962).

La disponibilidad de alimentos y el ambiente del hombre del paleolítico son diferentes a lo que se vive en la actualidad, ya que con la industrialización aparecen alimentos en abundancia con alta densidad calórica y un bajo contenido en fibra dietética. De la misma manera la actividad física hoy en día ya no es necesaria para conseguir los alimentos, por lo que estos factores podrían ser los principales determinantes en la actualidad de las enfermedades cardiovasculares y el SMet (Schnell *et al.*, 2007).

En relación al tratamiento de las EMet, las principales recomendaciones son de tipo dietéticas con un incremento de la actividad física. Se ha demostrado que el ejercicio proporciona beneficios para la salud incluso elimina la presencia de algunos componentes del SMet; ya que en personas sedentarias el ejercicio de baja intensidad reduce la oxidación de lípidos, disminuye el peso, la grasa corporal y la RI (Katzmarzyk *et al.*, 2003; Dumortier *et al.*, 2003). A pesar de la simplicidad en el tratamiento, la tasa de éxito a largo plazo es pobre ya que los cambios en la dieta resultan difíciles en un entorno obesogénico. En México, estos cambios en los estilos de vida resultan ser aún más complicados por la disponibilidad y el consumo de

productos industrializados, cereales refinados, tortillas de maíz y refrescos que son parte de la dieta y cultura de la población mexicana y que aunado a la poca actividad física, probablemente sean las principales causas de aparición de EMet en nuestro país (Abete *et al.*, 2011; Salas *et al.*, 2014).

1.4 Población mexicana

México es un país con una amplia diversidad poblacional, donde la mayoría de los habitantes son mestizos, resultado de una mezcla genética entre grupos amerindios (56%), europeos que llegaron a México a principios del siglo XVI (38%) y en menor medida de africanos que fueron traídos al país como esclavos (6%) (Martínez *et al.*, 2009). La población amerindia actualmente está conformada por 68 agrupaciones lingüísticas o pueblos indígenas que representan el 9.54% de la población mexicana. Los pueblos indígenas tienen identidades culturales que forman parte de la diversidad étnica de nuestro país y han participado en los cambios económicos, políticos y sociales. Estos pueblos se encuentran hoy y desde hace varios siglos, entre los sectores más marginados y empobrecidos de la sociedad mexicana con una esperanza de vida menor a la de la población en general (Castelán *et al.*, 2013; Navarrete, 2008).

Se ha demostrado, que las poblaciones de origen amerindio y africano tienen las prevalencias más elevadas de EMet como DT2 y SMet, probablemente por que estos individuos son más eficientes en el uso y almacenamiento de nutrientes para sobrevivir en entornos adversos (hipótesis del gen ahorrador), sin embargo este mecanismo de supervivencia en un ambiente de exceso calórico y de poca actividad

física como en la actualidad, se ha vuelto perjudicial para la salud de sus descendientes y ésta característica puede ser parte fundamental del surgimiento de problemas de salud pública como el SMet y DT2 (Aguilar *et al.*, 2014). Debido a que la heredabilidad del SMet se estima entre un 10% a 30% y de DT2 varía entre el 25%-80% (Gardner *et al.*, 1984), el conocimiento de los factores genéticos que participan en el desarrollo de éstas EMet puede ayudar a explicar su elevada frecuencia en la población mexicana (Figura 3) (Orozco *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2014).

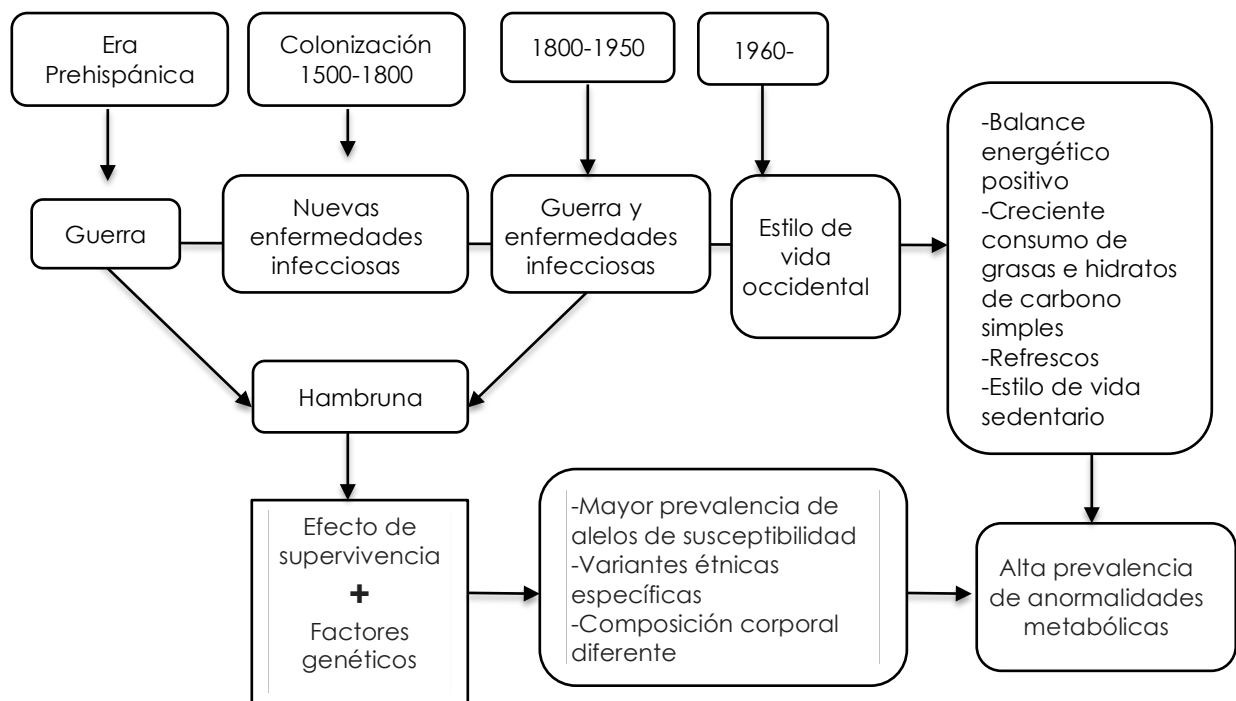


Figura 3. Factores genéticos y ambientales implicados en el aumento de la susceptibilidad de anomalías metabólicas en poblaciones de origen amerindio. Mecanismo de supervivencia desarrollado durante la hambruna, que en un exceso calórico y de poca actividad física es perjudicial. Fuente: Traducido al español de Aguilar *et al.* 2014. *Metabolism*, 63(7): 887–894.

1.5 Polimorfismos genéticos

Como se mencionó anteriormente, el SMet y la DT2 son enfermedades multifactoriales; es decir que para que se desarrollen se requiere de la participación de varios genes y factores ambientales. En relación a la parte genética, podemos encontrar variantes o polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) en los genes (Ramírez *et al.*, 2013).

Los SNPs son el cambio de un nucleótido (por ejemplo: citosina por guanina) en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés), están distribuidos a lo largo de todo el genoma humano y se han descrito más de 10 millones de ellos (Ramírez *et al.*, 2013). Los SNPs se pueden localizar en la región promotora del gen o en los extremos 5', 3' y UTR (regiones no traducidas de los genes, por sus siglas en inglés) alterando la expresión o estabilidad del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen y la concentración final de la proteína. También se han descrito cambios en los intrones que alteran el patrón de *splicing* generando proteínas truncadas o no funcionales (Virgili y Taboada, 2006) (Figura 4). Existen dos tipos de SNPs: sinónimos y no sinónimos. Un SNP sinónimo es aquel, en el que el cambio de nucleótido no cambia un aminoácido y los no sinónimos son aquellos que el cambio del nucleótido cambia al aminoácido y por lo tanto se produce una proteína alterada (Ramírez *et al.*, 2013).

La variabilidad genotípica de cada individuo, así como la susceptibilidad o la resistencia individual a distintas enfermedades, radica principalmente en los SNPs y en menor grado a otras variantes génicas como son: inserciones, deleciones, secuencias repetidas y/o re-arreglos cromosómicos (Virgili y Taboada, 2006).

Por otro lado, los SNPs pueden estar físicamente ligados y formar un haplotipo (grupo de SNPs), los cuales se heredan juntos y estar en desequilibrio de ligamiento (LD, por sus siglas en inglés) (Pierce, 2009).

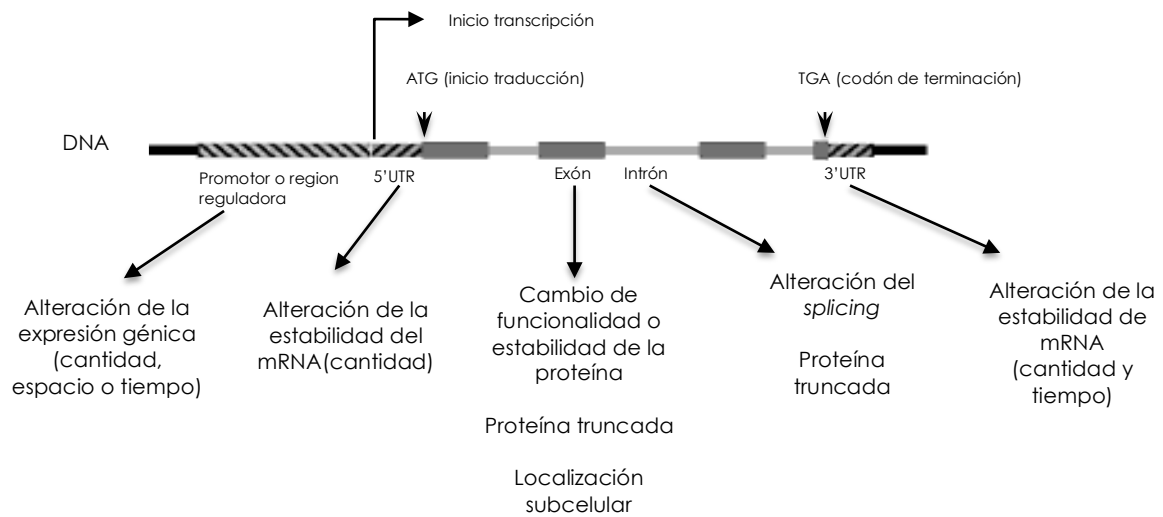


Figura 4. Representación esquemática de las implicaciones funcionales de los SNPs dependiendo de su ubicación en el gen y el efecto. Fuente: Virgili y Taboada. 2006. UBe: Medicina, 2: 215.

1.5.1 Estudios de asociación genética

La identificación de asociaciones entre genes y enfermedades, es uno de los principales objetivos de la genómica nutricional (De Busk, 2013). Este abordaje genómico se realiza con los estudios de asociación, en donde se comparan las frecuencias de la variante génica de interés con algún proceso fisiopatológico de la enfermedad en estudio, de tal manera, que si la comparación de las frecuencias entre los casos y controles es significativa, es posible sugerir que esta variante está

asociada con la enfermedad (González y Serrano, 2005).

En los últimos años, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado numerosos SNPs candidatos asociados a rasgos relacionados con HTA, obesidad, DT2, dislipidemia y el SMet o sus componentes (Rankinen *et al.*, 2015; Gupta *et al.*, 2012).

Recientemente los GWAS realizados en poblaciones japonesas, han mostrado una relación de las variantes rs2237892 (T>C), rs2237895 (A>C) y rs2237897 (T>C) localizadas en el extremo 3' del gen *KCNQ1* con el desarrollo de DT2. Estas variantes han sido replicadas en asiáticos predominantemente del Este incluyendo chinos, asiáticos de Singapur y euro-caucásicos de Dinamarca y Suecia. Adicionalmente, un meta-análisis en poblaciones europeas reveló una nueva variante intrónica rs231362 (A>G), asociada también con DT2 (Tabla 4 y Figura 5) (Been *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2014).

En población mexicana, la variante rs2237892 se encontró asociada con DT2 (Gamboa *et al.*, 2012) y en población amerindia de Arizona (Pima) y de Antioquia, Colombia las variantes rs2237892 y rs2237895 también se han asociado con DT2 (Campbell *et al.*, 2012).

Los reportes de asociación entre las variantes génicas en *KCNQ1* y SMet o sus componentes aún son escasos. En población China, se estudió el SNP rs2237892 con SMet y rasgos relacionados con alteraciones del metabolismo (obesidad, DT2, HTA) y no encontraron asociación con éste síndrome o algún componente (Yang *et al.*, 2014). Otros reportes en individuos del mismo origen étnico, mostraron

asociación significativa de la variante rs2237892 con hipertrigliceridemia y circunferencia de cintura elevada, sin embargo, esta asociación se perdió después de ajustar por índice de masa corporal (IMC) (Chen *et al.*, 2012; Yu *et al.*, 2012).

Tabla 4. Estudios de asociación con DT2 en distintas poblaciones.

SNPs	Alelo de riesgo	Población	Referencia
rs2237892	C	Colombia	(Campbell <i>et al.</i> , 2012)
		México	(Gamboa <i>et al.</i> , 2012)
		Afroamericanos	(Long <i>et al.</i> , 2012)
		Holanda	(Vliet <i>et al.</i> , 2012)
		India	(Been <i>et al.</i> , 2011)
		Singapur	(Tan <i>et al.</i> , 2009)
		Mongolia	(Odgerel <i>et al.</i> , 2012) I
rs2237895	C	China	(Lin <i>et al.</i> , 2013)
		Holanda	(Vliet <i>et al.</i> , 2012)
		Mongolia	(Odgerel <i>et al.</i> , 2012)
		India	(Been <i>et al.</i> , 2011)
		Japón	(Yasuda <i>et al.</i> , 2008)
		Singapur	(Tan <i>et al.</i> , 2009)
rs2237897	C	China	(Lin <i>et al.</i> , 2013)
		Afroamericanos	(Long <i>et al.</i> , 2012)
		Singapur	(Tan <i>et al.</i> , 2009)
		Mongolia	(Odgerel <i>et al.</i> , 2012)
rs231362	G	Afroamericanos	(Long <i>et al.</i> , 2012)
		India	(Been <i>et al.</i> , 2011)
		Europeos	(Voight <i>et al.</i> , 2010)

Fuente: En base a los artículos de referencia.

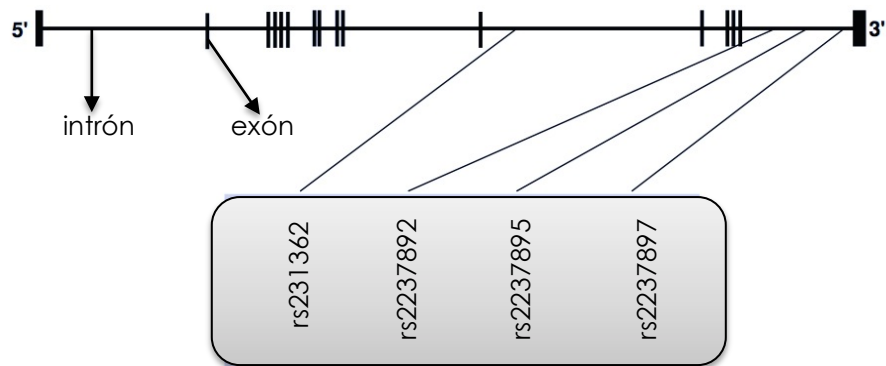


Figura 5. Posición de los cuatro SNPs en el gen *KCNQ1*. Estructura del gen *KCNQ1* en el cromosoma 11 y los 16 exones. Fuente: Modificado de Been *et al.* 2011. *BMC Medical Genetics*, 12(18):1-10.

1.5.2 Canal de potasio dependiente de voltaje, KQT-como subfamilia, miembro 1 (*KCNQ1*)

El gen *KCNQ1* se localiza en el cromosoma 11p15.5, contiene 16 exones y tiene 404 Kb, codifica para la subunidad alfa de formación de poros del canal K^+ dependiente de voltaje (KvLQT1) y desempeña un papel clave para la repolarización durante el potencial de acción cardíaco. Mutaciones en el gen *KCNQ1* causan perturbaciones en el tejido cardíaco debido a fallas en la repolarización del potencial de acción durante la contracción, provocando un síndrome denominado QT largo (el intervalo entre la onda Q y la onda T de una grabación de electrocardiograma). Este canal de potasio dependiente de voltaje (K_V) 7.1, también se expresa en los islotes pancreáticos y se sugiere que juega un papel importante en mantener el potencial de membrana, la homeostasis de iones y los procesos de SI, en las células β pancreáticas, que está regulada por una compleja interacción de éste canal, los canales de potasio dependientes de adenosín trifosfato (K_{ATP}) y los canales de calcio

dependientes de voltaje (Ca^{2+}). Los mecanismos iónicos en los canales de K_{ATP} y K_V , son fundamentales en el desencadenamiento y mantenimiento de la glucosa (Been *et al.*, 2011). El cierre de los canales de K_{ATP} conduce a la despolarización de la membrana, lo que desencadena la liberación de Ca^{2+} y estimula la SI, posteriormente la activación de canales de K_V terminan la secreción, mediante la repolarización de la membrana, por medio de un potencial de acción que se abre en respuesta a la despolarización de la membrana y facilita el flujo de salida del K^+ (Abbott, 2014). Se ha propuesto que polimorfismos en el gen *KCNQ1*, dañan a las células β pancreáticas, afectando directamente la fisiopatología de la diabetes; sin embargo, el mecanismo molecular responsable de la relación entre la fisiopatología de DT2, SMet y *KCNQ1* no ha sido dilucidado. Es posible que polimorfismos en el gen *KCNQ1* alteren las propiedades y la función del canal K_V 7.1, causando disminución en la función de las células β pancreáticas y en la SI, lo que conduce finalmente a la hiperglucemia, uno de los componentes del SMet (Figura 6) (Yang *et al.*, 2014). Por otro lado también se ha sugerido que la interacción entre los defectos en la SI y la función de las células β pancreáticas pueden ser un mecanismo para el desarrollo del SMet (Sun *et al.*, 2012; Báez *et al.*, 2010).

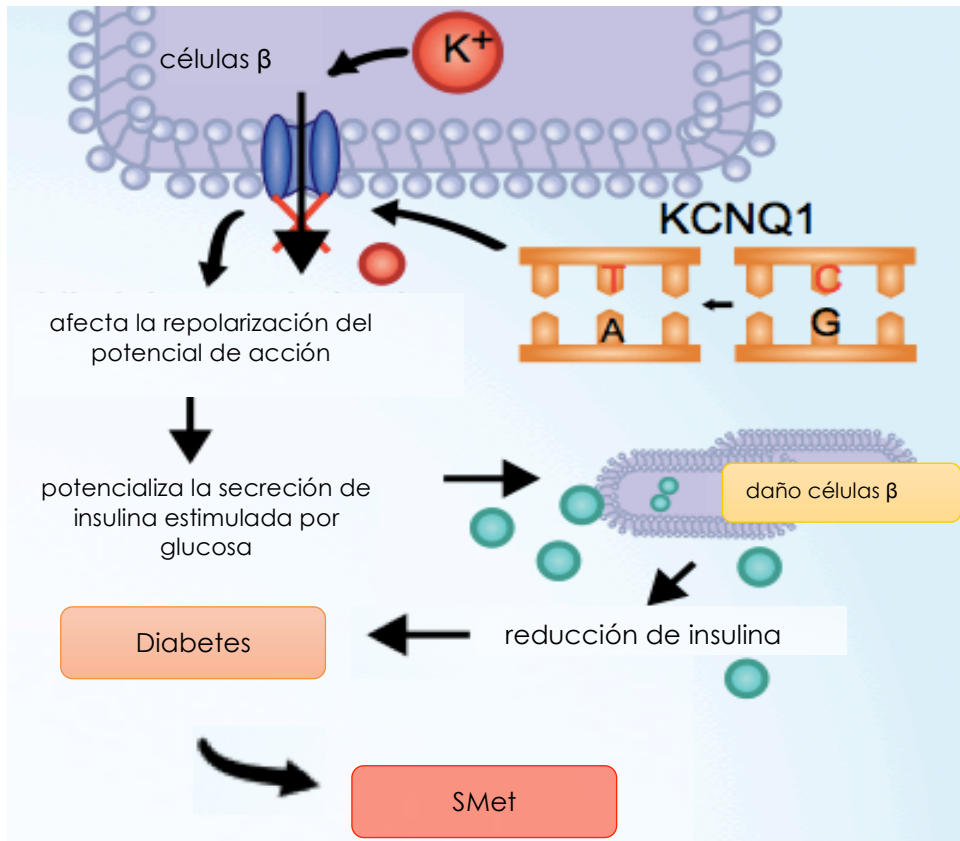


Figura 6. K_v en células β pancreáticas. Muestra la alteración del canal K_v para el que codifica el gen *KCNQ1*, que afecta la repolarización del potencial de acción durante la secreción de insulina, causando daños en las células β pancreáticas que conducen a una reducción de insulina lo que finalmente lleva a DT2 o SMet. Fuente: Modificado y traducido al español de Yang *et al.* 2014. *PLoS ONE*, 9(6):1-8

2 Problema de investigación

El SMet y la DT2 son problemas de salud pública a nivel mundial y México no es la excepción; ya que actualmente el 45% de la población mexicana padece SMet y la prevalencia de la DT2 ha incrementado a un 14.4% (Salas *et al.*, 2014; Villalpando *et al.*, 2010). La mayoría de la población mexicana está constituida por mestizos, grupo derivado genéticamente de los habitantes nativos americanos, inmigrantes europeos principalmente españoles y un grupo minoritario de africanos. Se ha demostrado que el riesgo a padecer algún tipo de EMet varía entre las poblaciones; por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica la población con alto contenido de ancestría europea tiene un riesgo bajo de padecer EMet, comparado con nativos americanos, latinos y afroamericanos (Johnson *et al.*, 2011). Estas observaciones apoyan los hallazgos de que en las poblaciones con ancestría amerindia o africana tienen las prevalencias más altas de EMet, posiblemente por la selección de variantes genéticas específicas que confieren susceptibilidad para el desarrollo de anomalías metabólicas como el SMet, sus componentes y DT2 (Aguilar *et al.*, 2014).

Por lo anterior, es probable que existan variantes genéticas en el gen *KCNQ1* asociadas al SMet, sus componentes y DT2 en población mexicana, ya que por reportes previos en otras poblaciones, éste gen está asociado con DT2, una enfermedad estrechamente relacionada a uno de los componentes del SMet (Gamboa *et al.*, 2012).

3 Justificación

En México ha ocurrido una transición epidemiológica, con una disminución progresiva de las entidades infecciosas, parasitarias y un incremento de enfermedades crónicas. El SMet y la DT2 son entidades clínicas, complejas y heterogéneas, con un fuerte componente genético, cuya expresión está influenciada por factores ambientales, sociales, culturales y económicos. En los últimos años se han identificado diversos polimorfismos asociados al riesgo de desarrollar éste tipo de enfermedades. Los estudios genómicos del SMet y DT2 en poblaciones mexicanas (mestizas e indígenas) son escasos y en su gran mayoría se han realizado en poblaciones de ancestría europea, por lo que es importante profundizar en el conocimiento de estas entidades metabólicas en población mexicana, ya que es probable que algunos de ellos no se hayan identificado, principalmente aquellas variantes exclusivas de la población o definidas como raras por su escasa frecuencia en otras poblaciones.

La aplicación en la nutrición clínica de este tipo de estudios, reside en vincular un genotipo determinado con la susceptibilidad a padecer ciertas EMet y crear un concepto de "nutrición personalizada" (De Busk, 2013). Este nuevo enfoque sugiere una solución para la prevención y el tratamiento eficaz del SMet y DT2 a través de perfiles genéticos individuales. Por lo que, conocer el genotipo de cada paciente junto con estilos de vida saludables se podría llevar acabo esa nutrición personalizada que incida directamente en la salud de los individuos (Doo y Kim, 2015).

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la asociación de los SNPs rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1* con el SMet, sus componentes y DT2 en población mestiza y amerindia mexicana.

4.2 Objetivos particulares

- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en población mestiza y amerindia mexicana.
- Estimar el riesgo relativo de cada uno de los polimorfismos estudiados con SMet, sus componentes y DT2 en población mestiza y amerindia mexicana.
- Determinar si los polimorfismos rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1* forman un haplotipo.

5 Hipótesis

Los polimorfismos rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1* contribuyen al desarrollo de SMet, sus componentes y DT2 en población amerindia y mestiza mexicana.

6 Diseño metodológico

6.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal, prospectivo, descriptivo.

6.2 Estrategia general

El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y realizado bajo la declaración de Helsinki. En el laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas se cuenta con un banco de DNA de 855 individuos mestizos y 1987 amerindios mexicanos que tienen datos antropométricos, bioquímicos, demográficos y clínicos. Estas muestras fueron utilizadas para el siguiente trabajo.

Los SNPs se analizaron por discriminación alélica con sondas Taqman[®], las frecuencias génicas y alélicas se reportaron en porcentaje y se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg. El cálculo de la muestra se realizó con el programa Quanto tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad y un poder estadístico mayor al 85%. El análisis de asociación se realizó con los programas PLINK y R. El análisis de haplotipos se realizó con el programa de Haploview.

6.3 Población de estudio

Amerindios: 1987 individuos voluntarios pertenecientes a 53 etnias distribuidas en todo el territorio nacional (Figura 8).

Mestizos: 855 individuos voluntarios no relacionados reclutados de clínicas de tercer nivel de la ciudad de México.

Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación que se mencionan a continuación son los que se utilizaron en el proyecto general de donde se derivó éste trabajo.

6.3.1 Criterios de inclusión

Amerindios: Individuos mayores de 18 años, que se reconocieron como indígenas. No emparentados en primero y segundo grado, con padres y abuelos que hablaban la misma lengua indígena y que nacieron en la misma comunidad.

Mestizos: Individuos mayores de 18 años que no se reconocieron como indígenas, con padres y abuelos nacidos en territorio mexicano y sin antecedentes extranjeros.

Todos los participantes contaron con historia clínica completa que contenía datos demográficos, antropométricos y clínicos, así como análisis de laboratorio (glucosa, HDL y Tgl) y captados bajo una carta de consentimiento informado firmada.

6.3.2 Criterios de exclusión

Individuos con obesidad o SMet por disfunción endocrinológica, síndromes genéticos o como efecto secundario de algún tratamiento farmacológico, así como individuos con padecimientos crónicos como nefropatía y hepatopatía.

6.3.3 Criterios de eliminación

Se eliminaron a todos los individuos que no contaran con historia clínica y pruebas bioquímicas completas, que decidieran no continuar en el estudio, que después de la extracción del DNA éste no fuese suficiente o que estuviera fragmentado para realizar los estudios moleculares.

6.4 Variables

6.4.1 Variable independiente

Cuatro polimorfismos de un solo nucleótido que se encuentran en la región intrónica del gen *KCNQ1*.

Genotipos:

- TT, CT, CC para el rs2237892.
- AA, CA, CC para el rs2237895.
- TT, CT, CC para el rs2237897.
- AA, GA, GG para el rs231362.

6.4.2 Variable dependiente

SMet: de acuerdo a la modificación que se realizó de la definición del ATPIII, se consideraron individuos con SMet cuando presentaron tres o más de los siguientes componentes: circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres; niveles altos de Tgl ≥ 150 mg/dL o tratamiento médico para Tgl elevados; niveles bajos de colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres; TA elevada, sistólica ≥ 130 mmHg o TA diastólica elevada ≥ 85 mmHg o diagnóstico previo de HTA; glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o diagnóstico previo de diabetes (Grundy *et al.*, 2005).

DT2: se consideraron casos cuando el resultado del examen de glucosa en ayunas fue: ≥ 126 mg/dL (<http://www.diabetes.org>).

6.5 *Material y métodos*

6.6 Datos antropométricos y demográficos

Los datos que se tomaron en cada paciente fueron: edad, sexo, lugar de nacimiento, peso, talla, circunferencia de cintura y TA. La circunferencia de cintura fue medida en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca. El peso y el IMC se determinaron con una báscula digital electrónica (Tanita Body Composition Analyzer, Model TBF-215). La TA sistólica y diastólica fue medida tres veces en posición sentada y después de 5 min de descanso con un esfigmomanómetro automático como lo determina Norma Oficial Mexicana (NOM-030-1999-SSA2).

6.6.1 Obtención de muestras

De cada sujeto se obtuvo sangre periférica en tres tubos Vacutainer® con EDTA y heparina como anticoagulante.

El tubo con heparina fue utilizado para realizar las pruebas bioquímicas el plasma se separó y almacenó a -20°C. Los dos tubos con EDTA se utilizaron para las pruebas genómicas.

6.6.2 Extracción de DNA

El DNA genómico fue extraído con el kit de Gentra® Puregene® Blood Kit de QIAGEN® siguiendo las instrucciones del fabricante. La cuantificación del DNA se llevó a cabo en un espectrofotómetro (NanoDrop ND-100) y la integridad se verificó en geles de agarosa al 1%.

6.6.3 Discriminación alélica

En la tabla 5 se muestran las características de los SNPs estudiados. La genotipificación de los polimorfismos rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1* se llevó a cabo con PCR punto final con sondas TaqMan® de Applied Biosystems® (AB). La sonda TaqMan® contiene dos oligonucleótidos de 13-18 bases, cuya secuencia es complementaria a la región de interés y cada una tiene el SNP a identificar. En el extremo 5' presenta una marca fluorescente (fluoróforo) y en el extremo 3' un apagador (no fluorescente). Dichas sondas se unen al DNA cuando la DNA polimerasa de *Thermus Aquaticus* (Taq) inicia la elongación y con su actividad exonucleasa 5'→3' lo degrada y libera al fluorocromo emitiendo la fluorescencia (Applied Biosystems, 2005).

Las sondas están marcadas con dos fluoróforos, uno VIC (4,7,2'-triclora-7'-fenil-6-carboxifluoresceína) y otro FAM (6 carboxifluoresceína). Cada fluorocromo está unido a un alelo del polimorfismo, de tal manera que la fluorescencia de alguno de ellos indicará homocigocidad para el alelo en cuestión. Si se observa fluorescencia de ambos, será un indicativo de heterocigocidad (Figura 7).

Tabla 5. Características de los SNPs estudiados

SNP	ID (Applied Biosystems®)	Posición física	Secuencia [VIC/FAM]
rs2237892	C__16171025_10	2839751	GGAGCTGTACAGGACTTTGCCACC[C/T]G GGGTGAGGGCCTAGAAACCCCTC
rs2237895	C__16171034_10	2857194	GTGATCGGGCCCGGTCAGTGGTCCC[A/C] GGGTGCGGGACAGGTGGGAATCGA
rs2237897	C__16171041_10	2858546	TCAGTGGTGCCAGGGAGCTGGGA[C/T]]GAGGGCCTCATCCTCCCCTGAGC
rs231362	C__3075844_1_	2691471	AGCTCACCTGCCTTTGACCCTGCAC[A/G]TG ACGGGCGAGGGAAGAGGACCATG

Fuente: <http://www.appliedbiosystems.com/absite/us/en/home.html>

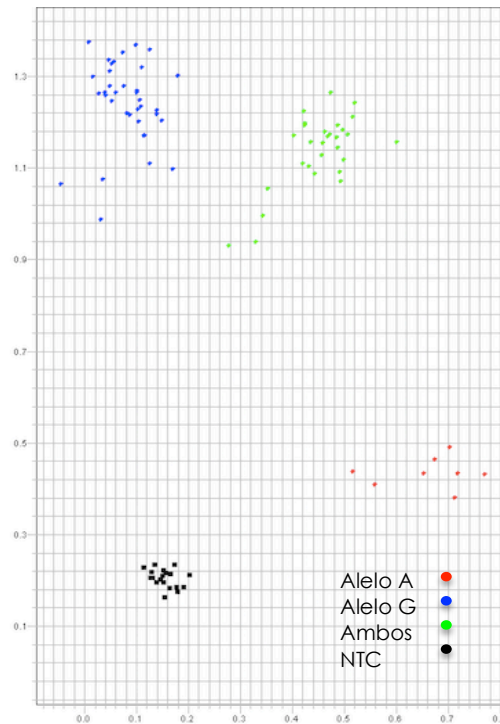


Figura 7. Esquema obtenido de la discriminación alélica del SNP rs231362. En azul se observa el grupo de homocigotos para el alelo G, en rojo los individuos homocigotos para el alelo A y en verde los individuos heterocigotos. Fuente: personal.

Todas las reacciones de PCR contenían 25 ng de DNA genómico, 2.3 μ L de TaqMan® Universal Master Mix (AB), 2.53 μ L agua, 0.06 μ L de primers y sondas. La discriminación alélica se realizó con el termociclador GeneAmp® PCR System 9700 (AB) bajo las siguientes condiciones: 50°C por 2 min, 95°C por 10 min, 45 ciclos de amplificación (95°C por 15 s y 62°C por 1 min) y 4°C por tiempo indeterminado. Se utilizó el software Sequence Detection Systems 2.3 7900HT (AB) para identificar a la fluorescencia liberada de VIC, FAM o ambos y se asignó el genotipo correspondiente.

6.7 Análisis de resultados

Los análisis se llevaron a cabo de la siguiente manera: un primer análisis consistió en dividir a los individuos en aquellos que presentaron SMet de acuerdo a los criterios de la ATP III, los cuales fueron considerados como casos y se compararon con aquellos que no presentaron SMet (controles), por otro lado también se compararon a los individuos con DT2 (≥ 126 mg/dl, casos) con los individuos no diabéticos (controles). En un segundo análisis los individuos fueron divididos de acuerdo al punto de corte para cada componente del SMet y se compararon por arriba y por debajo de éste punto, por ejemplo individuos con Tgl < 149 mg/dL vs individuos con Tgl ≥ 150 mg/dL (Tabla 6).

Tabla 6. Punto de corte para los componentes del SMet caso y control

Componente	Control	Caso
CC	Hombres ≤ 101 cm Mujeres ≤ 87 cm	Hombres ≥ 102 cm Mujeres ≥ 88 cm
Tgl	≤ 149 mg/dL	≥ 150 mg/dL o tratamiento previo para Tgl elevados
C- HDL	Hombres ≥ 41 mg/dL Mujeres ≥ 51 mg/dL	Hombres < 40 mg/dL Mujeres < 50 mg/dL
TA	$\leq 129 / \leq 84$ mmHg	$\geq 130 / \geq 85$ mmHg o diagnóstico previo de HTA
Glucosa	≤ 99 mg/dL	≥ 100 mg/dL

CC: circunferencia de cintura (cm), Tgl: triglicéridos (mg/dL), C-HDL: colesterol presente en la lipoproteínas de alta densidad (mg/dL) y TA: tensión arterial (mmHg).

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs se reportaron en porcentaje. Los mapas de distribución de las frecuencias se realizaron con el programa R versión 3.1.2 (<http://www.R-project.org>). El equilibrio de Hardy-Weinberg fue determinado mediante las pruebas de chi-cuadrada y exacta de Fisher. La determinación de haplotipos se calculó con base en los patrones de LD entre los marcadores analizados, por medio del programa Haploview (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/contact.php>). La asociación del genotipo-enfermedad, haplotipo-enfermedad, los *odds ratio* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza del 95% se determinaron mediante un análisis de regresión logística ajustado por las siguientes variables de confusión: genero, edad e IMC. El modelo de regresión fue realizado con el software Plink versión 1.07 (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) (Iniesta *et al.*, 2005).

Por otro lado, la población amerindia también fue analizada por etnias y se llevó a cabo en aquellas con más de 50 individuos. Estas etnias fueron: Chinantecos (82), Huastecos (79), Mayas (249), Mazateco (61), Mixe (90), Mixteco (137), Náhuatl (234), Otomí (221), Tarahumara (91), Totonaco (94) y Zapoteco (66). Aquellas que tuvieron menos de 50 individuos fueron consideradas en un solo grupo en el que se incluyeron: Amuzgo (2), Chatino (1), Chochotelco (5), Chol (3), Chontal de Oaxaca (43), Chontal de Tabasco (2), Chuj (16), Cochimi (1), Cora (1), Cucapa (1), Huave (26), Huichol (1), Ixcateco (1), Ixil (1), Knajobal (29), Kaqchiquel (37), Kekchi (1), Kiliwa(1), Kumiai (1), Lacandón (1), Mame (44), Matlanzínca (1), Mazahua (10), Mayo (27), Mocho (13), Paipai (1), Pame (9), Pima (1), Popoloca (2), Popoluca (36), Poptijacalteco (37), Purepecha (14), Seri (19), Tlahuica (1), Tlapaneco (1), Tojolabal

(44), Totonaca (1), Triqui (2), Tzeltal (5), Tzotzil (8), Yaqui (37), Zoque (9) e individuos pertenecientes a más de un grupo étnico (89) (Figura 8).



Figura 8. Ubicación geográfica en México de las etnias estudiadas.

7 Diagrama Metodológico

En el siguiente diagrama se muestran las actividades realizadas en éste trabajo (Figura 9).

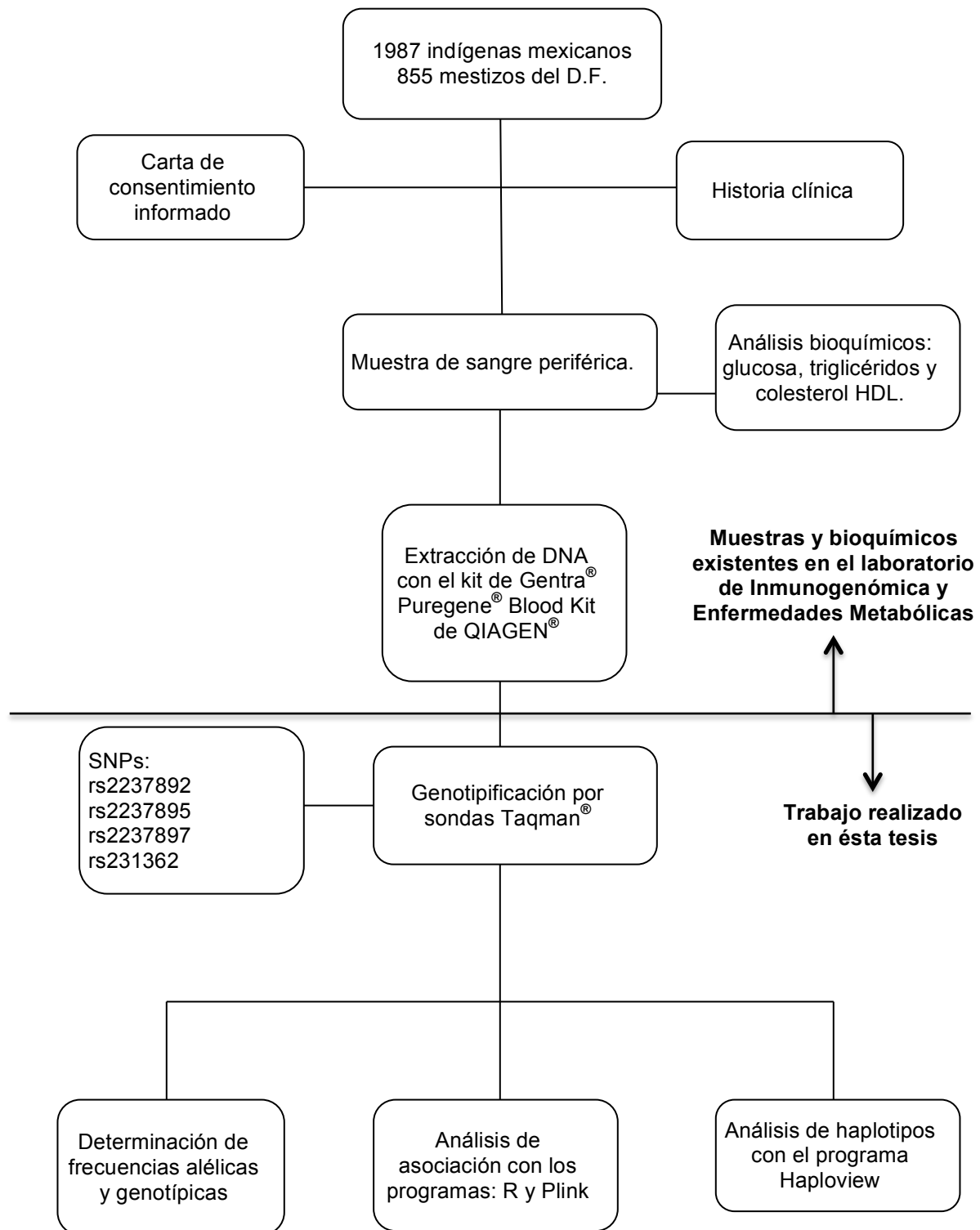


Figura 9. Esquema de las actividades realizadas.

8 Resultados

En la tabla 7 se muestran las características generales entre casos y controles de las poblaciones mestiza y amerindia mexicanas. La población amerindia presentó un mayor porcentaje de SMet a diferencia de los mestizos (56.2% vs 53. 2%). En ambas poblaciones los niveles bajos de HDL fueron los más frecuentes y la TA fue el componente menos frecuente en mestizos y los niveles altos de glucosa en amerindios.

Tabla 7. Características de la poblaciones mestiza y amerindia.

Sexo	Control (Sin SMet)			Caso(Con SMet)			Total general % (n)
	Masculino	Femenino	Total % (n)	Masculino	Femenino	Total % (n)	
Mestizos							
SMet	110	290	46.8(400)	174	281	53.2(455)	100(855)
TAS	113.1±12.9	108±12.8	7(28)	125.2±77.8	113.8±13.3	19.3(88)	13.6(116)
TAD	74.6±7.6	70.6±8.4	6.5(26)	78.5±13	75.3±10.1	20.9(95)	14.2(121)
HTA	-	-	9.3(37)	-	-	12.5(57)	18.5(94)
CC	91.5±10.1	84.3±9.2	20.3(81)	100.7±12	96.5±11	64(291)	43.5(372)
C-HDL	39.05±10.0	48±11.7	59(236)	32.5±6.9	37.5±7.6	93.2(424)	77.2(660)
Tgl	177.1±103.4	132.4±71.8	32(128)	303±233.5	223±112	83.3(379)	59.3(507)
Glucosa	101.8±28.7	95±8.6	27(108)	121.6±43.8	121.6±47.3	86.2(392)	58.5(500)
Edad	41.8±10	41.1±9.4	-	44.7±8.9	45.5±8.6	-	-
IMC	25.6±3.6	27.1±21.2	-	29.2±4.3	30.6±5.7	-	-
Amerindios							
SMet	348	523	43.8(871)	271	845	56.2(1116)	100(1987)
TAS	125.2±22	114.1±16.3	19.6(171)	139.6±20.3	134.4±22.6	61 (681)	42.9(852)
TAD	71.6±10.7	67.8±9.5	7(61)	81.5±12.5	75.8±11.8	26.9(300)	18.2(361)
HTA	-	-	21.8(190)	-	-	68.5(764)	48(954)
CC	89.2±8.4	85.6±10.4	21.1(184)	97.8±10.3	95.7±10.3	70.5(787)	48.9(971)
C-HDL	41.2±13.3	44.9±13.2	58.7(511)	32.4±8.7	37.5±10.2	90.5(1010)	76.5(1521)
Tgl	157.6±99.2	138.6±72.1	31.6(275)	252.9±129	226.3±109.9	81.8(913)	59.8(1188)
Glucosa	91.9±27.1	88.2±31.7	10(87)	120.8±56.7	121±64.2	54.7(611)	35.1(698)
Edad	54.8±17.3	42.8±15.7	-	55.9±13.9	53.7±14.1	-	-
IMC	25.3±3.6	26±4.8	-	28.3±4.2	29.4±5	-	-

SMet: síndrome metabólico, TAS: tensión arterial sistólica (mmHg), TAD: tensión arterial diastólica (mmHg), TA: tensión arterial (mmHg), CC: circunferencia de cintura (cm), C-HDL: colesterol presente en la lipoproteínas de alta densidad (mg/dL), Tgl: triglicéridos (mg/dL), IMC: índice de masa corporal. Los resultados se expresan en media y ± desviación estándar.

8.1 Frecuencias alélicas

En mestizos la frecuencia del alelo de riesgo del rs2237892 fue estadísticamente significativa más alta comparados con los amerindios (0.64 vs 0.57, $P= 2.917E-06$). En contraste con el rs2237895 en donde se observó una frecuencia más baja en mestizos que en amerindios (0.47 vs 0.51, $P=0.011$). Como se muestran en las figuras 10 y 11, en ambos SNPs los Totonacas de los estados de Puebla y Veracruz presentaron las frecuencias más elevadas, mientras que los Tarahumaras de Chihuahua presentaron las frecuencias más bajas.

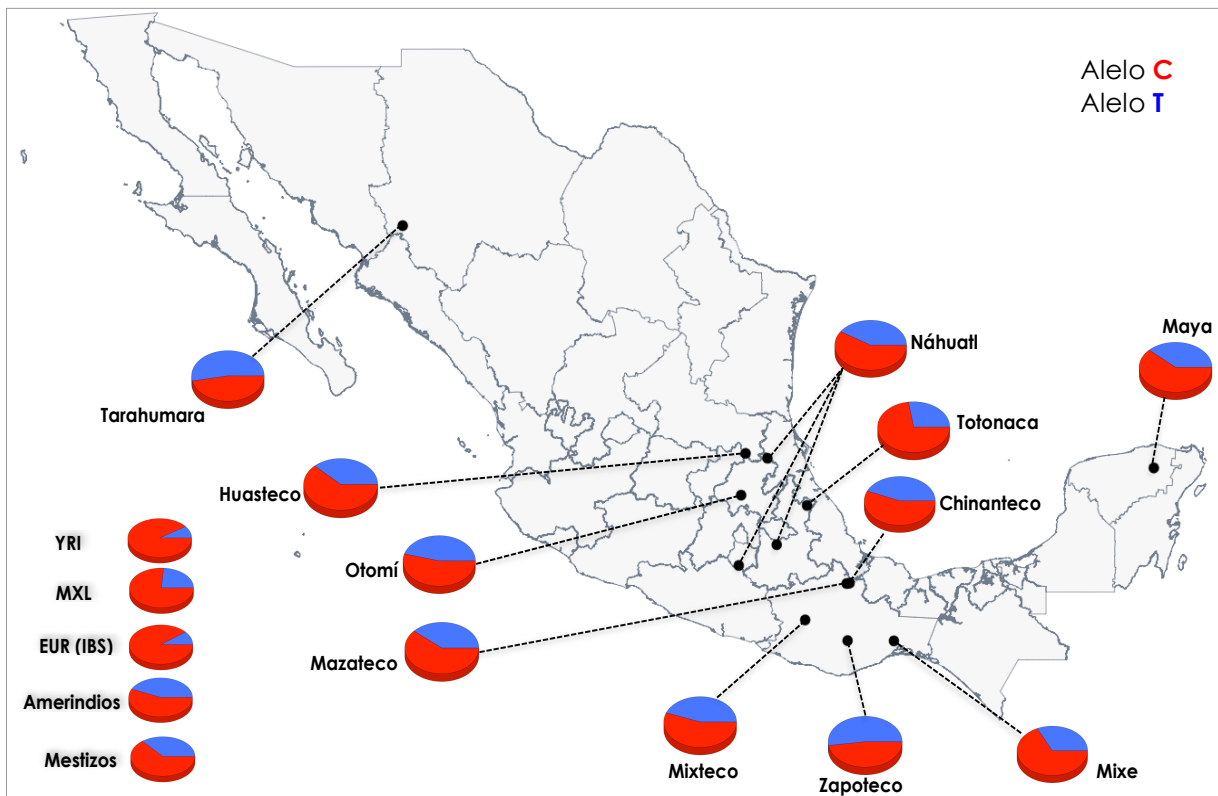


Figura 10. Frecuencias alélicas del rs2237892 en mestizos y diferentes grupos indígenas. El alelo de riesgo se muestra en rojo. Poblaciones de referencia: Yoruba (YRI), Europea (EUR), Mexicanos de Los Ángeles (MXL). Fuente: (<http://www.1000genomes.org>).

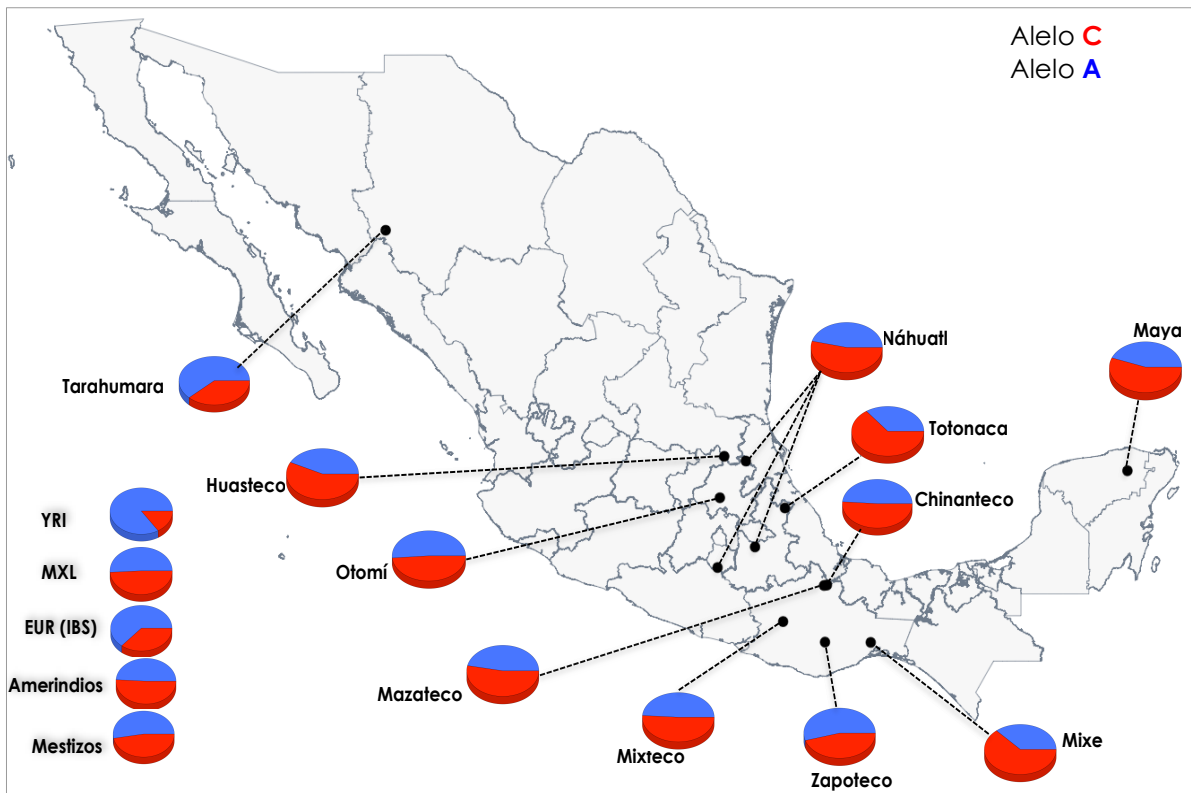


Figura 11. Frecuencias alélicas del rs2237895 en mestizos y diferentes grupos indígenas. El alelo de riesgo se muestra en rojo. Poblaciones de referencia: Yoruba (YRI), Europea (EUR), Mexicanos de Los Ángeles (MXL). Fuente: (<http://www.1000genomes.org>).

Por otro lado, la frecuencia más alta del alelo de riesgo del rs2237897 se observó en los mestizos (0.67) en comparación con los amerindios (0.55) ($P=5.645E-15$). Los Mixes del estado de Oaxaca presentaron la mayor frecuencia (0.67) y los Zapotecos (Chiapas, Distrito Federal, Oaxaca y Veracruz) la menor frecuencia (0.44) (Figura 12).

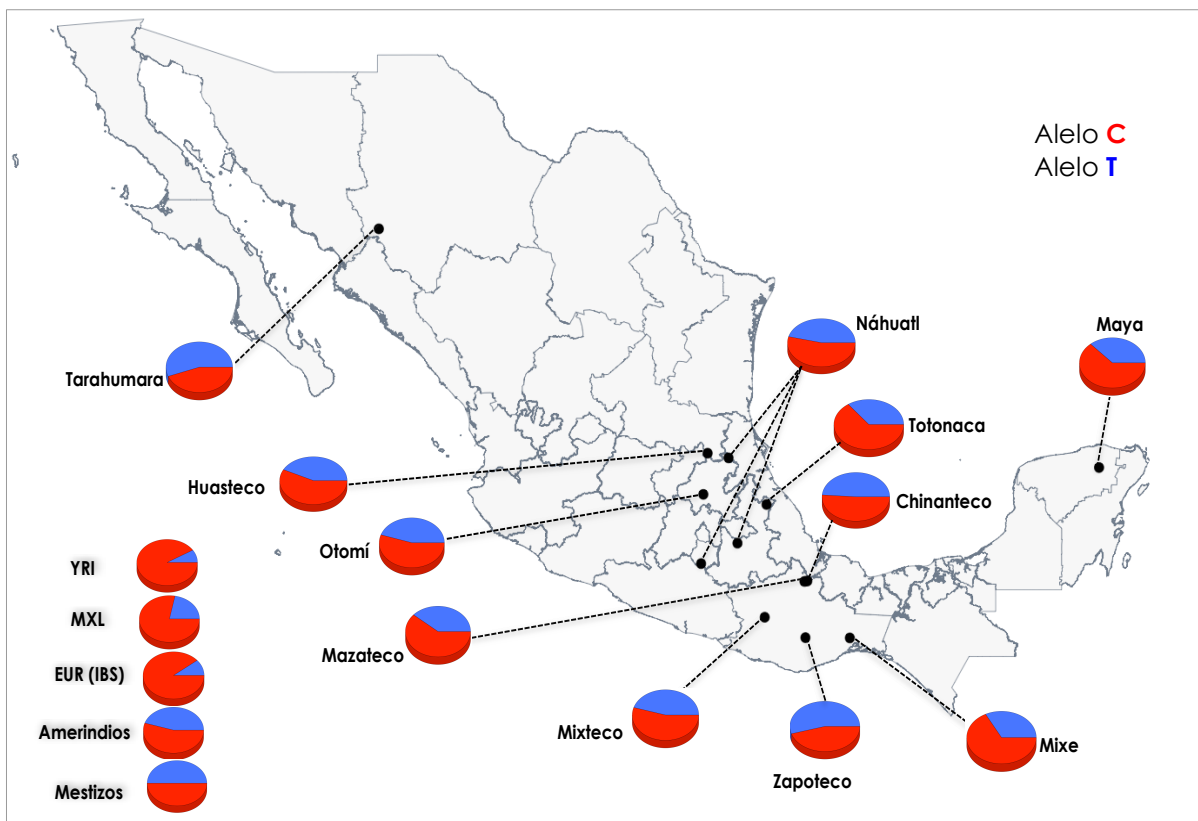


Figura 12. Frecuencias alélicas del rs2237897 en mestizos y diferentes grupos indígena. El alelo de riesgo se muestra en rojo. Poblaciones de referencia: Yoruba (YRI), Europea (EUR), Mexicanos de Los Ángeles (MXL) Fuente: (<http://www.1000genomes.org>)

Finalmente, el rs231362 presentó una frecuencia de 0.55 en mestizos y 0.84 en la población amerindia ($P=1.641E-12$). La frecuencia del alelo de riesgo en los diferentes grupos indígenas se observó en un rango de 0.78 a 0.90. Los Totonacos y Zapotecos mostraron las mayores frecuencias en contraste con los Mazatecos de los estados de Oaxaca y Puebla (Figura 13).

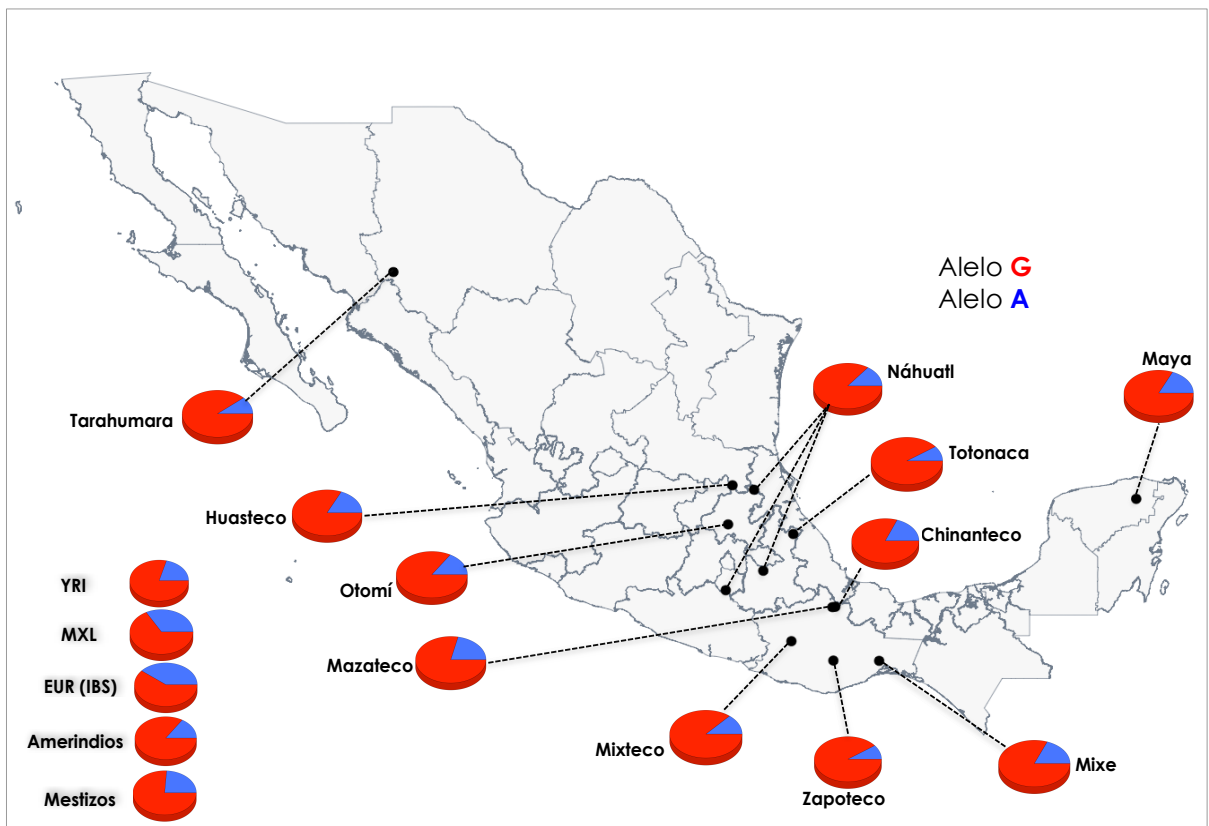


Figura 13. Frecuencias alélicas del rs231362 en mestizos y diferentes grupos indígenas. El alelo de riesgo se muestra en rojo. Poblaciones de referencia: Yoruba (YRI), Europea (EUR), Mexicanos de Los Ángeles (MXL). Fuente: (<http://www.1000genomes.org>).

8.2 Análisis de asociación de los 4 SNPs en el gen *KCNQ1* con SMet, sus componentes y DT2.

Después de ajustar por género, IMC y edad en ambas poblaciones, únicamente se observó en la población amerindia que los SNPs rs2237892 (OR=1.3 [IC:1.16-1.51], $P=9.10E-05$), rs2237895 (OR=1.3 [IC: 1.13-1.48], $P=0.0006$) y rs2237897 (OR= 1.4 [IC: 1.21-1.58], $P=1.20E-05$) mostraron un riesgo para tener niveles elevados de glucosa (≥ 100 mg/dL). El rs231362 no mostró algún riesgo con SMet, sus componentes y DT2 en ambas poblaciones (Tabla 8). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los individuos con SMet y sin SMet en las poblaciones estudiadas.

Cuando se compararon a los individuos con DT2 (≥ 126 mg/dl) con los individuos no diabéticos (controles), se observó en amerindios nuevamente que existe riesgo asociado a la presencia de DT2 (rs2237892 OR=1.3 [IC:1.11-1.50], $P=0.008$; rs2237895 OR= 1.3 [IC: 1.14-1.54], $P=0.002$; y rs2237897 OR= 1.4 [IC: 1.23-1.68], $P= 6.10E-05$) (Tabla 8).

Tabla 8. Asociación de los rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1* con SMet, sus componentes y DT2.

	Amerindios			Mestizos		
	Frecuencia	OR	P	Frecuencia	OR	P
	Casos/Controles	(95% IC)		Casos/Controles	(95% IC)	
rs2237892 (C*)						
SMet	0.58/0.56	1.1 (0.94-1.23)	1	0.66/0.62	1.2 (0.93-1.43)	0.2
TA	0.58/0.56	1.1(0.96-1.26)	0.62	0.66/0.64	1.1 (0.81-1.42)	0.62
Glucosa	0.62/0.55	1.3 (1.16-1.51)	9.10E-05	0.65/0.63	1.1 (0.86-1.33)	0.53
C-HDL	0.57/0.57	1 (0.86-1.16)	1	0.64/0.66	0.9 (0.74-1.21)	0.64
Tgl	0.57/0.56	1.1(0.94-1.20)	1	0.65/0.63	1.1 (0.88-1.36)	0.43
CC	0.57/0.58	0.9(0.81-1.05)	0.88	0.64/0.64	1 (0.80-1.26)	0.95
DT2	0.62/0.55	1.3 (1.11-1.50)	0.008	0.66/0.64	1.2 (0.73-1.84)	0.53
rs2237895 (C*)						
SMet	0.52/0.49	1.1(0.97-1.29)	0.44	0.48/0.47	1.1 (0.87-1.33)	0.51
TA	0.52/0.50	1.1(0.97-1.28)	0.54	0.46/0.47	1 (0.74-1.26)	0.8
Glucosa	0.55/0.49	1.3(1.13-1.48)	0.0006	0.48/0.46	1.1(0.88-1.34)	0.45
C-HDL	0.51/0.50	1.1 (0.91-1.23)	0.4	0.48/0.46	1.1(0.84-1.35)	0.61
Tgl	0.52/0.49	1.1 (1.01-1.30)	0.14	0.47/0.47	1 (0.83-1.26)	0.84
CC	0.51/0.52	0.89(0.78-1.02)	0.37	0.49/0.46	1.1(0.87-1.36)	0.47
DT2	0.57/0.49	1.3 (1.14-1.54)	0.002	0.45/0.44	1 (0.63-1.52)	0.93
rs2237897 (C*)						
SMet	0.57/0.54	1.1(0.99-1.31)	0.31	0.67/0.67	1 (0.80-1.44)	0.96
TA	0.57/0.54	1.2(1.01-1.34)	0.14	0.67/0.67	1 (0.74-1.30)	0.89
Glucosa	0.62/0.53	1.4 (1.21-1.58)	1.20E-05	0.67/0.66	1.1(0.86-1.32)	0.57
C-HDL	0.56/0.54	1.1 (0.92-1.24)	0.4	0.67/0.67	1 (0.78-1.28)	1
Tgl	0.56/0.54	1.1(0.97-1.25)	0.6	0.66/0.68	0.9 (0.75-1.17)	0.57
CC	0.56/0.55	0.94 (0.83-1.1)	1	0.64/0.69	0.8 (0.66-1.05)	0.11
DT2	0.62/0.53	1.4 (1.23-1.68)	6.10E-05	0.70/0.66	1.3 (0.82-2.07)	0.29
rs231362 (G*)						
SMet	0.83/0.84	0.9 (0.74-1.09)	0.28	0.76/0.75	1.1 (0.89-1.44)	0.3
TA	0.83/0.84	1(0.81-1.18)	0.83	0.73/0.76	0.9 (0.65-1.18)	0.38
Glucosa	0.83/0.84	1(0.81-1.16)	0.72	0.75/0.77	0.9 (0.72-1.16)	0.45
C-HDL	0.84/0.85	0.9 0.75-1.15)	0.52	0.73/0.76	1.2 (0.89-1.51)	0.28
Tgl	0.83/0.85	0.9(0.76-1.08)	0.26	0.77/0.73	1.3 (1.01-1.61)	0.17
CC	0.83/0.84	0.9 (0.78-1.14)	0.55	0.77/0.74	1.2 (0.94-1.56)	0.14
DT2	0.83/0.84	1 (0.78-1.19)	0.72	0.74/0.77	1 (0.50-1.60)	0.91

SMet: síndrome metabólico, TA: tensión arterial, C-HDL: colesterol presente en la lipoproteínas de alta densidad, Tgl: triglicéridos, CC: circunferencia de cintura, DT2: diabetes tipo 2 (≥ 126 mg/dl). Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. *Alelo de riesgo. OR: *odds ratio*. En negritas se muestran las asociaciones significativas.

8.3 Análisis de haplotipos entre las variantes analizadas con SMet y DT2

En la figura 14-a, se muestra el haplotipo que se formó en la población amerindia con una $r^2 = \geq 63$. El análisis de asociación mostró que el haplotipo CCC que contiene los alelos de riesgo de los 3 SNPs, con una frecuencia de 0.48 presentó riesgo con los niveles elevados de glucosa (OR= 1.3, $P=4.8E-05$) y con DT2 (OR= 1.3, $P=0.00022$). El haplotipo TAT con una frecuencia de 0.40 mostró una protección para hiperglucemia (OR= 0.7, $P=1.8E-05$) y DT2 (OR=0.8, $P=0.00024$) en amerindios (Tabla 9).

En los mestizos únicamente se formó un haplotipo con los rs2237892 y rs2237897 ($r^2=66$) (Figura 14-b) y el análisis de asociación no mostró diferencias significativas con SMet, sus componentes y DT2.

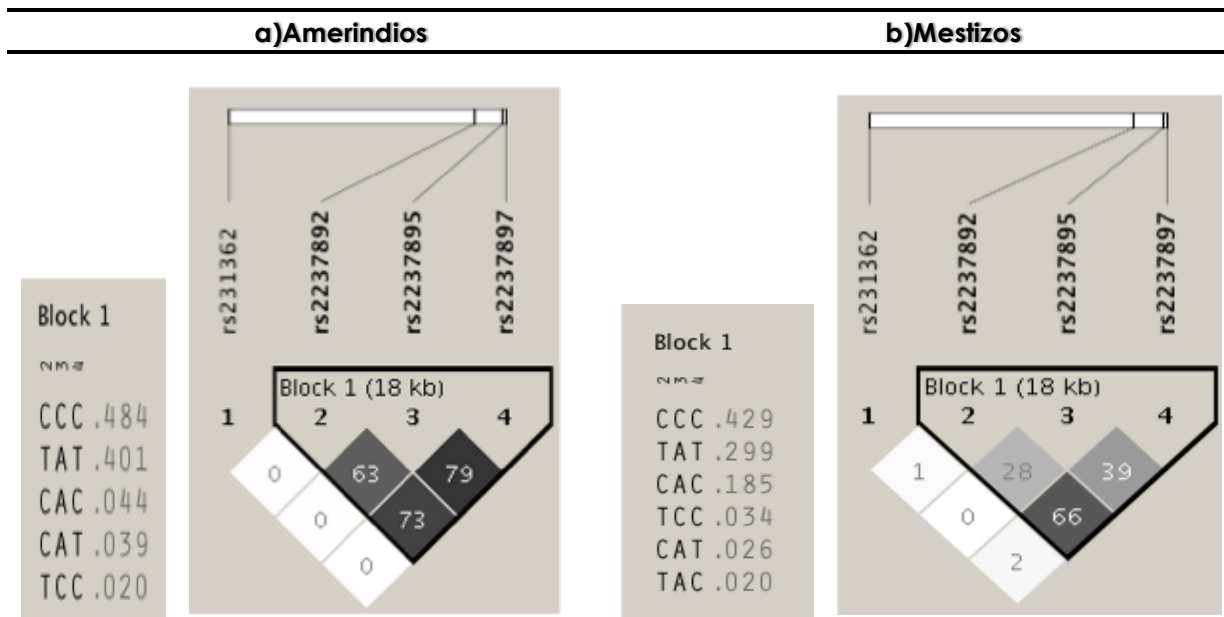


Figura 14. Haplotipos y sus frecuencias en población amerindia (a) y mestiza (b).

Tabla 9. Haplotipos formados con los SNPs rs2237892, rs2237895 y rs2237897 en el gen *KCNQ1* y su asociación con niveles elevados de glucosa y DT2.

Haplotipo	Amerindios			Mestizos		
	Frecuencia Casos/Controles	OR	P	Frecuencia Casos/Controles	OR	P
Glucosa						
TAT	0.35/0.43	0.7	1.8E-05	0.30/0.30	1.0	0.90
CAT	0.04/0.04	0.9	0.54	0.03/0.03	0.9	0.77
CAC	0.05/0.04	1.3	0.12	0.18/0.19	0.9	0.46
TCC	0.02/0.02	0.8	0.43	0.03/0.04	0.7	0.30
<u>CCC</u>	0.53/0.46	1.3	4.8E-05	0.44/0.41	1.2	0.15
TAC	-	-	-	0.02/0.02	0.9	0.87
DT2						
TAT	0.34/0.42	0.8	0.00024	0.28/0.29	0.8	0.47
CAT	0.03/0.04	0.7	0.09	0.02/0.03	1.0	1.00
CAC	0.05/0.04	1.3	0.22	0.21/0.22	1.0	0.92
TCC	0.02/0.02	1.0	0.94	0.02/0.04	0.5	0.41
<u>CCC</u>	0.54/0.47	1.3	0.00022	0.43/0.38	1.2	0.44
TAC	-	-	-	0.04/0.02	2.9	0.15

DT2: diabetes tipo 2 (≥ 126 mg/dL). OR: *odds ratio*. En negritas se muestran las asociaciones significativas. Subrayado se muestra el haplotipo con los alelos de riesgo.

9 Discusión

El SMet es una enfermedad compleja y multifactorial integrada por un grupo de componentes (hipocolesterolemia HDL, circunferencia de cintura elevada, niveles altos de glucosa, Tgl y TA) que aumentan directamente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y DT2, unas de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y en México. En éste estudio, se observó una elevada prevalencia del SMet en mestizos y en amerindios. Los parámetros más frecuentes en ambas poblaciones fueron la hipocolesterolemia HDL seguido de la hipertrigliceridemia. Estos resultados son similares a los de la evaluación múltiple del factor de riesgo cardiovascular en América Latina (CARMELA), en la que se evaluó la prevalencia de dislipidemias en siete ciudades de Latinoamérica (Barquisimeto, Bogotá, Buenos Aires, Lima, Ciudad de México y Quito) y se encontró que del 36% al 68% presenta dislipidemia, siendo la hipocolesterolemia HDL y la hipertrigliceridemia las anomalías más frecuentes (Vinueza *et al.*, 2010). En hispanos de los EE.UU, los niveles elevados de triglicéridos son los más frecuentes a diferencia de lo observado en caucásicos y afroamericanos (Christian *et al.*, 2011). Respecto a lo anterior, se ha propuesto que la elevada prevalencia de anormalidades metabólicas en las poblaciones con ancestría amerindia, se debe a que éstos últimos han sufrido infecciones, guerras y hambrunas, que han transformado su medio ambiente, estilo de vida y el tamaño de la población. Como consecuencia, se han seleccionado variantes genéticas específicas en las poblaciones indígenas que en un ambiente como el actual pueden conferir susceptibilidad para el desarrollo de anormalidades metabólicas (Aguilar *et al.*, 2014), aunado a una alimentación inadecuada con un alto consumo de grasas saturadas e hidratos de carbono simples (Parks y Hellerstein,

2000).

Ya que el SMet y la DT2 tienen un importante componente genético, se ha propuesto que los polimorfismos rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1*, pueden asociarse con la presencia de algunos componentes del SMet y DT2 (Chen *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2013).

En relación a las frecuencias observadas en nuestras poblaciones mestiza y amerindia, las frecuencias del rs2237892 fueron más bajas, comparadas con lo reportado para los mexicanos de Los Ángeles (0.75) y los yorubas (0.89) (<http://www.1000genomes.org>). Los alemanes (0.96) (van Vliet-Ostaptchouk *et al.*, 2012) y los españoles (0.95) (Tavira *et al.*, 2011) presentaron las frecuencias más elevadas. Por el contrario, en poblaciones de Korea (0.66) (Shin *et al.*, 2010) y Japón (0.64) (Hotta *et al.*, 2012), los resultados fueron similares a lo observado en los mestizos (0.64) de éste trabajo. En población indígena solo se ha reportado la frecuencia de éste alelo en Pimas de Arizona (0.52) y fue similar a la que mostró la población amerindia de nuestro estudio (0.57) (Hanson *et al.*, 2013).

El rs2237897 mostró las frecuencias más bajas en amerindios y mestizos al compararlos con los yorubas (0.91), europeos (0.96) y mexicanos de Los Ángeles (0.77) (<http://www.1000genomes.org>), sin embargo la frecuencia de los mestizos fue similar a lo reportado en la población china (Chang *et al.*, 2012). Este es el primer estudio que muestra las frecuencias del rs2237897 en población amerindia, por lo que no existen reportes previos para compararlos.

Respecto a la variante rs2237895, ésta mostró las frecuencias más altas en amerindios y mestizos en comparación con lo reportado en individuos de origen europeo (0.36), yoruba (0.16) (<http://www.1000genomes.org>), alemán (0.43) (van

Vliet-Ostaptchouk et al., 2012a), español (0.44) (Tavira *et al.*, 2011) y asiático (Korea: 0.35) (Shin *et al.*, 2010). Sin embargo, la frecuencia en mestizos fue similar a la reportada por los mexicanos de Los Ángeles (0.49) (<http://www.1000genomes.org>).

Por último, en amerindios y mestizos las frecuencias del rs231362 fueron las más altas al compararlas con otras poblaciones (mexicanos de Los Ángeles:0.68, europeos:0.50, yorubas:0.81) (<http://www.1000genomes.org>). En amerindios la frecuencia es muy similar a lo observado en Pimas (0.90) (Hanson *et al.*, 2013), por lo que se sugiere que esté polimorfismo fue aportado a los mestizos principalmente por el componente indígena.

Los GWAS que se han llevado a cabo en poblaciones de distintas partes del mundo, han relacionado a los polimorfismos rs2237892, rs2237895, rs2237897 y rs231362 en el gen *KCNQ1* con susceptibilidad a algunos componentes del SMet y con el riesgo para el desarrollo de DT2 (X. Chen et al., 2012; Yu et al., 2012; van Vliet-Ostaptchouk et al., 2012b; Liu et al., 2013). En este estudio no se observaron diferencias al comparar a los individuos con SMet vs. sin SMet, éste resultado fue similar a un reporte para la población china en donde tampoco encontraron alguna asociación (Yang *et al.*, 2014).

Cuando se analizaron cada uno de los componentes y DT2 con los 4 SNPs, únicamente se observó un riesgo a tener niveles elevados de glucosa y DT2 en población amerindia con los SNPs rs2237892, rs2237895 y rs2237897. Estos resultados concuerdan con lo observado en individuos de origen indígena de Colombia y Pimas de Arizona, donde la variante rs2237892 también mostró asociación con DT2 (Campbell *et al.*, 2012; Hanson *et al.*, 2013). En contraste el SNP rs231362, también fue analizado en los indígenas Pimas y no mostró asociación, al

igual que en nuestras poblaciones (amerindia y mestiza) (Hanson *et al.*, 2013), a diferencia de lo reportado en asiáticos (China y Japón) en donde si se observó una asociación con DT2 (Lu *et al.*, 2012; Ohshige *et al.*, 2011).

En mestizos, no se encontró asociación entre las variantes analizadas y DT2, lo que difiere con lo observado en otro estudio con individuos mestizos de la ciudad de México y la variante rs2237892, en donde si encontraron un riesgo con el desarrollo de DT2 (Gamboa *et al.*, 2012). Es probable que esta diferencia se deba al número de individuos analizados en cada estudio o a la diferente composición genética, ya que a pesar de que ambos estudios son mestizos se ha mostrado que los componentes genéticos pueden variar (Moreno *et al.*, 2014). A nivel mundial los resultados son similares a lo reportado con las variantes rs2237892, rs2237895 y rs2237897 con susceptibilidad a DT2 en japoneses, chinos, coreanos, suecos y población danesa (Yasuda *et al.*, 2008; Unoki *et al.*, 2008; Voight *et al.*, 2010).

Finalmente, el gen *KCNQ1* participa en la repolarización de la membrana durante la SI en las células β pancreáticas (Hu *et al.*, 2009) y se ha visto que fallas en la señalización de la insulina contribuyen en el desarrollo del SMet provocando enfermedades cardiovasculares indirectamente a través de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, HTA, un estado proinflamatorio o niveles anormales de glucosa (Rask y Kahn, 2012). La asociación observada en este trabajo únicamente en población amerindia puede ser explicada posiblemente por el mecanismo anterior. En mestizos no se observó ésta asociación posiblemente por el tamaño de muestra por lo que sería importante incrementar el número de individuos para verificar este hallazgo.

Por otro lado, es importante considerar que las variantes analizadas (rs2237892,

rs2237895, rs2237897 y rs231362) son intrónicas y los efectos que pudieran tener sobre la proteína aún son desconocidos, sin embargo se ha propuesto que variantes intrónicas pueden afectar el *splicing*, la traducción o modificaciones postraduccionales y afectar a la proteína (Jonsson et al., 2009). Otra posibilidad es que los SNPs estudiados sean marcadores genéticos que se encuentran en LD con otra variante aún no descrita (Liu *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2009).

A pesar de que hasta la fecha no se conocen los mecanismos exactos de estas variantes en el riesgo a tener niveles elevados de glucosa y DT2, es un primer paso para generar una nutrición personalizada, ya que al conocer su genotipo y mejorar los estilos de vida, podemos empezar a contribuir en la prevención o en un buen manejo de los pacientes con SMet y DT2 (Doo y Kim, 2015).

10 Conclusiones

- Los alelos de riesgo de los SNPs rs2237892 y rs2237897 se presentaron con mayor frecuencia en los mestizos, caso contrario de los rs2237895 y rs231362 donde los alelos de riesgo mostraron las frecuencias más altas en la población de origen amerindio.
- Los SNPs rs2237892, rs2237895 y rs2237897 mostraron asociación de riesgo al desarrollo de DT2 y al componente de hiperglucemia del SMet en amerindios.
- En mestizos los SNPs estudiados en este trabajo no participan en el riesgo a desarrollar SMet, sus componentes y DT2.
- En la población amerindia los SNPs rs2237892, rs2237895 y rs2237897 formaron un haplotipo (CCC) que está asociado con el riesgo a tener niveles elevados de glucosa y DT2 .
- Este estudio profundiza en las características genéticas de las poblaciones mexicanas y contribuye al conocimiento de una nutrición personalizada en los pacientes con EMet.

11 Bibliografía

- Abbott, G.W. 2014. Biology of the *KCNQ1* Potassium Channel. *New Journal of Science*. 2014(1) : 1-26.
- Abete, I., Goyenechea, E., Zulet, M. A., y Martínez, J. A. 2011. Obesity and Metabolic syndrome: Potential benefit from specific nutritional components. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 21(2): 1–15.
- Acevedo, M. 2006. Resistencia insulínica e hipertensión arterial I: mecanismos. *Medwave*. 6(6): 1-6.
- Aguilar, S. C. A., Tusie, L. T., y Pajukanta, P. 2014. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 63(7): 887–894.
- Athyros, V. G., Bouloukos, V. I., Pehlivanidis, A. N., Papageorgiou, A. A., Dionysopoulou, S. G., Symeonidis, A. N., et al. 2005. MetS-greece collaborative group. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-greece multicentre study. *Diabetes Obes. Metab.* 7(4): 397–405.
- Atlas de la Diabetes de la FID (6.a edición. Actualización de 2014). Consultada: 018/04/2015. Disponible en internet:
<http://www.fundaciondiabetes.org/general/material/61/atlas-de-la-diabetes-de-la-fid-6-edicion--actualizacion-de-2014-1>
- Báez, D. B. G., Sánchez, G. M. D., Pérez, F. R., Zamora, G. I., León, C. B. A., Revilla, M. C., e Islas, A. S. 2010. β -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 3: 301–309.
- Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J. 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. Disponible en internet:
<http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>
- Been, L. F., Ralhan, S., Wander, G. S., Mehra, N. K., Singh, J., Mulvihill, J. J., et al. 2011. Variants in *KCNQ1* increase type II diabetes susceptibility in South Asians: A study of 3,310 subjects from India and the US. *BMC Medical Genetics*. 12 (18): 1-10 .
- Belfki, H., Ali, S. B., Aounallah-Skhiri, H., Traissac, P., Bougatef, S., Maire, B., et al. 2013. Prevalence and determinants of the metabolic syndrome among Tunisian adults: results of the Transition and Health Impact in North Africa (TAHINA) project. *Public Health Nutrition*. 16(04): 582–590.

- Beltrán, S. H., Harhay, M. O., Harhay, M. M., y McElligott, S. 2013. Prevalence and trends of Metabolic Syndrome in the adult US population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 62(8): 697–703.
- Campbell, D. D., Parra, M. V., Duque, C., Gallego, N., Franco, L., Tandon, A., et al. 2012. Amerind Ancestry, Socioeconomic Status and the Genetics of Type 2 Diabetes in a Colombian Population. *PLoS ONE*. 7(4): 2-7.
- Castelán, M. O. D., Hoyo, V. C., Sandoval, G. E., Sandoval, R. L., González, I. M., Solano, S. G., et al. 2013. Allele frequency distribution of *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* polymorphisms in six Mexican populations. *Gene*. 523(2): 167–172.
- Chang, Y. C., Chiu, Y. F., Liu, P. H., Shih, K. C., Lin, M. W., Sheu, W. H.-H., et al. 2012. Replication of genome-wide association signals of type 2 diabetes in Han Chinese in a prospective cohort. *Clinical Endocrinology*. 76(3): 365–372.
- Chávez, T. N. C. 2002. Síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol*. 13(1): 4-30
- Chen, X., Yang, Y., Li, S., Peng, Q., Zheng, L., Jin, L., y Wang, X. 2012. Several Polymorphisms of *KCNQ1* Gene Are Associated with Plasma Lipid Levels in General Chinese Populations. *PLoS ONE*. 7(3): 1-5
- Chen, Z., Yin, Q., Ma, G., y Qian, Q. 2010. *KCNQ1* gene polymorphisms are associated with lipid parameters in a Chinese Han population. *Cardiovascular Diabetology*. 9(1): 35.
- Christian, J. B., Bourgeois, N., Snipes, R., y Lowe, K. A. 2011. Prevalence of Severe (500 to 2,000 mg/dl) Hypertriglyceridemia in United States Adults. *The American Journal of Cardiology*. 107(6): 891–897.
- Corbatón, A. A., Martínez, L. M. T., Fernández, P. C., Vega, Q. S., Ibarra, R. J. M., Serrano, R. M., y Segovia. 2013. Metabolic syndrome, adiponectin, and cardiovascular risk in Spain (the Segovia study): impact of consensus societies criteria. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 11(5): 309–318.
- De Busk, R. 2013. Clínica: genómica nutricional. En: Nutrición y dietoterapia de Krause. 13 Edition. McGraw-Hill Interamericana, Barcelona, España pp: 144-159.
- Doo, M., y Kim, Y. 2015. Obesity: Interactions of Genome and Nutrients Intake. *Preventive Nutrition and Food Science*. 20(1): 1–7.
- Dumortier, M., Brandou, F., Pérez, M. A., Fedou, C., Mercier, J., y Brun, J. F. 2003. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism*. 29(5): 509–518.

- Florez, H., Silva, E., Fernández, V., Ryder, E., Sulbarán, T., Campos, G., et al. 2005. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 69(1): 63–77.
- Fonseca, M. J., Gaio, R., Lopes, C., y Santos, A. C. 2012. Association between dietary patterns and metabolic syndrome in a sample of portuguese adults. *Nutrition Journal*. 11(1): 64.
- Gamboa, M. M. A., Huerta, C. A., Moreno, M. H., Vázquez, C. P., Ordóñez, S. M. L., Rodríguez, G. R. et al. 2012. Contribution of Common Genetic Variation to the Risk of Type 2 Diabetes in the Mexican Mestizo Population. *Diabetes*. 61(12): 3314–3321.
- Gardner, L. I., Stern, M. P., Haffner, S. M., Gaskill, S. P., Hazuda, H. P., Relethford, J. H., & Eifler, C. W. (1984). Prevalence of diabetes in Mexican Americans. Relationship to percent of gene pool derived from native American sources. *Diabetes*. 33(1), 86–92.
- Gupta, A. K., Menon, A., Brashear, M., & Johnson, W. D. (2012). Chapter 5 - Prediabetes: Prevalence, Pathogenesis, and Recognition of Enhanced Risk. In D. B. Sreejayan (Ed.), *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome* (pp. 57–75). San Diego: Academic Press. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012385083600005X>
- González, S. J. L., y Serrano, R. M. 2005. Nutrigenómica y síndrome metabólico. *Humanitas: Humanidades Médicas*. (9): 169–196.
- Gregory, C. O., McCullough, M. L., Ramirez-Zea, M., y Stein, A. D. 2009. Diet scores and cardio-metabolic risk factors among Guatemalan young adults. *The British Journal of Nutrition*. 101(12):1805–1811.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., et al. 2005. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 112(17): 2735–2752.
- Hanson, R. L., Guo, T., Muller, Y. L., Fleming, J., Knowler, W. C., Kobes, S., et al. 2013. Strong Parent-of-Origin Effects in the Association of *KCNQ1* Variants With Type 2 Diabetes in American Indians. *Diabetes*. 62(8): 2984–2991.
- Hotta, K., Kitamoto, A., Kitamoto, T., Mizusawa, S., Teranishi, H., So, R., et al. 2012. Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography. *Journal of Human Genetics*. 57(5): 305–310.

- Hu, C., Wang, C., Zhang, R., Ma, X., Wang, J., Lu, J., et al. 2009. Variations in *KCNQ1* are associated with type 2 diabetes and beta cell function in a Chinese population. *Diabetologia*. 52(7): 1322–1325.
- Ilanne, P. P., Eriksson, J. G., Lindström, J., Hämäläinen, H., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., et al. 2004. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Components Findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care*. 27(9): 2135–2140. ‘
- Iniesta, R., Guinó, E., y Moreno, V. 2005. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*. 19(4): 333–341.
- Jiménez, C., A., Aguilar, S., C., A., Rojas, M., R., y Hernández, Á., M. 2013. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Pública de México*. 55: S137–S143.
- Johnson, N. A., Coram, M. A., Shriver, M. D., Romieu, I., Barsh, G. S., London, S. J., y Tang, H. 2011. Ancestral Components of Admixed Genomes in a Mexican Cohort. *PLoS Genet*. 7(12): 1-12.
- Jonsson, A., Isomaa, B., Tuomi, T., Taneera, J., Salehi, A., Nilsson, P., et al. 2009. A Variant in the *KCNQ1* Gene Predicts Future Type 2 Diabetes and Mediates Impaired Insulin Secretion. *Diabetes*. 58(10): 2409–2413.
- Katzmarzyk, P. T., Leon, A. S., Wilmore, J. H., Skinner, J. S., Rao, D. C., Rankinen, T., y Bouchard, C. 2003. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 35(10): 1703–1709.
- Kaur, J. 2014. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*. 2014: e943162.
- Kozan, O., Oguz, A., Abaci, A., Erol, C., Ongen, Z., Temizhan, A., y Celik, S. 2007. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European Journal of Clinical Nutrition*. 61(4): 548–553.
- Liu, J., Wang, F., Wu, Y., Huang, X., Sheng, L., Xu, J., et al. 2013. Meta-analysis of the effect of *KCNQ1* gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *Molecular Biology Reports*. 40(5): 3557–3567.
- Lin, Y., Qian, Y., Dong, M., Lu, F., Shen, C., Jin, G., et al. 2013. Association of polymorphisms of potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1 and type 2 diabetes in Jiangsu province, China. *Chinese Journal of Preventive Medicine*. 47(6): 538–541.
- Lu, S., Xie, Y., Lin, K., Li, S., Zhou, Y., Ma, P., et al. 2012. Genome-wide association studies-derived susceptibility loci in type 2 diabetes: confirmation in a Chinese

- population. *Clinical and Investigative Medicine. Médecine Clinique Et Experimentale*. 35(5): 327.
- Long, J., Edwards, T., Signorello, L. B., Cai, Q., Zheng, W., Shu, X. O., y Blot, W. J. 2012. Evaluation of Genome-wide Association Study-identified Type 2 Diabetes Loci in African Americans. *American Journal of Epidemiology*. 176(11): 995–1001.
- Márquez, S. F., Macedo O. G., Viramontes H. D., Fernández B. J., Salas S., J., Vizmanos, B. 2011. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition*. 14(10): 1702–1713.
- Marquezzine, G. F., Oliveira, C. M., Pereira, A. C., Krieger, J. E., y Mill, J. G. 2008. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *International Journal of Cardiology*. 129(2): 259–265.
- Martinez, F. M. L., Beuten, J., Leach, R. J., Parra, E. J., Cruz, L. M., Rangel, V. H., et al. 2009. Ancestry informative markers and admixture proportions in northeastern Mexico. *Journal of Human Genetics*. 54(9): 504–509.
- Massó, F. J. T., y Jiménez, T. M., Escobar. 2014. La Diabetes en la Práctica Clínica (eBook). Ed. Médica Panamericana. Disponible en internet: <https://books.google.com.mx/books?id=m8dcQYBF3UQC&pg=PA53&dq=diabetes+tipo+2+fisiopatologia&hl=es&sa=X&ei=GpFjVc2hloieyATE-IOQAQ&ved=0CCoQ6AEwAg#v=onepage&q=diabetes%20tipo%20%20fisiopatologia&f=false>
- Medina L., J., Zea-Díaz, H., Morey-Vargas, O. L., Bolaños-Salazar, J. F., Muñoz-Atahualpa, E., Postigo-MacDowall, M., et al. 2007. Prevalence of the metabolic syndrome in Peruvian Andean hispanics: The PREVENCIÓN study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 78(2): 270–281.
- Miccoli, R., Bianchi, C., Odoguardi, L., Penno, G., Caricato, F., Giovannitti, M. G., et al. 2005. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 15(4): 250–254.
- Moreno E., A., Gignoux, C. R., Fernández-López, J. C., Zakharia, F., Sikora, M., Contreras, A. V., et al. 2014. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*. 344(6189): 1280–1285.
- Mujica, V., Leiva, E., Icaza, G., Díaz, N., Arredondo, M., Moore, C. R., et al. 2008. Evaluation of metabolic syndrome in adults of Talca city, Chile. *Nutrition Journal*. 7(14): 1-16.

- Navarrete L., F. 2008. Los pueblos indígenas de México: Los Pueblos Indígenas del México Contemporáneo. México: CDI. 141p.
- Neel, J. V. 1962. Diabetes Mellitus: A "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"? *American Journal of Human Genetics*.14(4): 353–362.
- Odgerel, Z., Lee, H. S., Erdenebileg, N., Gandbold, S., Luvsanjamba, M., Sambuughin, N., et al. 2012. Genetic variants in potassium channels are associated with type 2 diabetes in Mongolian population. *Journal of Diabetes*. 4(3): 238–242.
- Ohshige, T., Iwata, M., Omori, S., Tanaka, Y., Hirose, H., Kaku, K., et al. 2011. Association of New Loci Identified in European Genome-Wide Association Studies with Susceptibility to Type 2 Diabetes in the Japanese. *PLoS ONE*. 6(10): e26911.
- Orantes, C. M., Herrera, R., Almaguer, M., Brizuela, E. G., Hernández, C. E., Bayarre, H., et al. 2011. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Review*. 13(4): 14–22.
- Orozco, L., Martínez, A. G., Barajas, O F. M. 2014. "Genómica de las enfermedades metabólicas" Revista Digital Universitaria. 15(6). Consultada: 02/07/2014. Disponible en internet: <http://www.revista.unam.mx/vol.15/num6/art44/index.html>> ISSN: 1607-6079
- Parks, E. J., y Hellerstein, M. K. 2000. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 71(2): 412–433.
- Pérez, C. M., Guzmán, M., Ortiz, A. P., Estrella, M., Valle, Y., Pérez, N., et al. 2008. Prevalence of the Metabolic Syndrome in San Juan, Puerto Rico. *Ethnicity & Disease*. 18(4): 434–441.
- Pierce, B. A. 2009. Genética: Un enfoque conceptual. Ed. Médica Panamericana.
- Pinzón, J. B., Serrano, N. C., Díaz, L. A., Mantilla, G., Velasco, H. M., Martínez, L. X., et al. 2007. Impact of the new definitions in the prevalence of the metabolic syndrome in an adult population at Bucaramanga, Colombia. *Biomédica*. 27(2): 172–179.
- Prasad, D. S., Kabir, Z., Dash, A. K., y Das, B. C. 2012. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Asian Indians: A community study from urban Eastern India. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 3(3): 204–211.
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R., Bender D., Maller J., Sklar P., et al. 2007. PLINK: a toolset for whole-genome association and

- population-based linkage analysis. *Am J Hum Genet.* 81(3):559–575. URL <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>;
- R Core Team. 2013. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
- Rankinen, T., Sarzynski, M. A., Ghosh, S., & Bouchard, C. (2015). Are There Genetic Paths Common to Obesity, Cardiovascular Disease Outcomes, and Cardiovascular Risk Factors?. *Circulation Research.* 116(5): 909–922.
- Rask, M., C., y Kahn, C. R. 2012. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 32(9): 2052–2059.
- Ramírez, B. J., Vargas, A. G., Tovilla, Z. C., y Fragoso, J. M. 2013. Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases. *Gaceta Médica De México.* 149(2): 220–228.
- Rojas, R., Aguilar, S. C. A., Jiménez, C. A., Shamah, L. T., Rauda, J., Ávila, B. L., et al. 2010. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México.* 52(1): S11–S18.
- Salas, R., Bibiloni, M. del M., Ramos, E., Villarreal, J. Z., Pons, A., Tur, J. A., y Sureda, A. 2014. Metabolic Syndrome Prevalence among Northern Mexican Adult Population. *PLoS ONE.* 9(8): 1-8.
- Samuel, V. T., y Shulman, G. I. 2012. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 148(5), 852–871.
- Schnell, M., Dominguez, Z. A., y Carrera, C. 2007. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. *Anales Venezolanos de Nutrición.* 20(2): 92–98.
- Secretaria de salud. 2000. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Consultada: 02/07/2014. Disponible en internet: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/030ssa29.html>
- Shin, H. D., Park, B. L., Shin, H. J., Kim, J. Y., Park, S., Kim, B., y Kim, S.-H. 2010. Association of *KCNQ1* polymorphisms with the gestational diabetes mellitus in Korean women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 95(1): 445–449.
- Sivaprasad, S., Gupta, B., Gulliford, M. C., Dodhia, H., Mohamed, M., Nagi, D., y Evans, J. R. 2012. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in

- people with diabetes attending screening in the United Kingdom (DRIVE UK). *PloS One*. 7(3): e32182.
- Stančáková, A., y Laakso, M. 2014. Genetics of metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* .1–10.
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., y van Haeften, T. W. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 365(9467): 1333–1346.
- Sun, Q., Song, K., Shen, X., y Cai, Y. 2012. The association between *KCNQ1* gene polymorphism and type 2 diabetes risk: a meta-analysis. *PloS One*. 7(11): 1-9.
- Szabo, E. F., Goumidi, L., Bertrais, S., Phillips, C., MacManus, R., Roche, H., et al. 2008. Prediction of the metabolic syndrome status based on dietary and genetic parameters, using Random Forest. *Genes & Nutrition*. 3(3-4): 173–176.
- Tan, J. T., Nurbaya, S., Gardner, D., Ye, S., Tai, E. S., y Ng, D. P. K. 2009. Genetic Variation in *KCNQ1* Associates With Fasting Glucose and β -Cell Function. *Diabetes*. 58(6): 1445–1449.
- Tavira, B., Coto, E., Díaz-Corte, C., Ortega, F., Arias, M., Torres, A., et al. 2011. *KCNQ1* gene variants and risk of new-onset diabetes in tacrolimus-treated renal-transplanted patients. *Clinical Transplantation*. 25(3): 284–291.
- Unoki, H., Takahashi, A., Kawaguchi, T., Hara, K., Horikoshi, M., Andersen, G., et al. (2008). SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nature Genetics*. 40(9): 1098–1102.
- Van Vliet-Ostaptchouk, J. V., van Haeften, T. W., Landman, G. W. D., Reiling, E., Kleefstra, N., Bilo, H. J. G., et al. 2012. Common Variants in the Type 2 Diabetes *KCNQ1* Gene Are Associated with Impairments in Insulin Secretion During Hyperglycaemic Glucose Clamp. *PLoS ONE*. 7(3): 1-8.
- Vinueza, R., Boissonnet, C. P., Acevedo, M., Uriza, F., Benitez, F. J., Silva, H., et al CARMELA Study Investigators. 2010. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Preventive Medicine*. 50(3): 106–111.
- Virgili, R. O., y Taboada, J. M. V. 2006. Genoma humano: nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona. Consultada: 06/08/2014. Disponible en Internet: <http://books.google.com.mx/books?id=y4LARbhrGXwC>
- Villalpando, S., de la Cruz, V., Rojas, R., Shamah L., T., Avila, M. A., Gaona, B., et al. 2010. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Pública De México*. 52 Suppl 1: S19–26.

- Voight, B. F., Scott, L. J., Steinthorsdottir, V., Morris, A. P., Dina, C., Welch, R. P., et al. 2010. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics*. 42(7): 579–589.
- Wang, G. R., Li, L., Pan, Y. H., Tian, G. D., Lin, W. L., Li, Z., et al. 2013. Prevalence of metabolic syndrome among urban community residents in China. *BMC Public Health*.13(1): 1-9.
- Yang, J., Liu, J., Liu, J., Li, W., Li, X., He, Y., y Ye, L. 2014. Genetic Association Study with Metabolic Syndrome and Metabolic-Related Traits in a Cross-Sectional Sample and a 10-Year Longitudinal Sample of Chinese Elderly Population. *PLoS ONE*. 9(6): 1-8.
- Yasuda, K., Miyake, K., Horikawa, Y., Hara, K., Osawa, H., Furuta, H., et al. 2008. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*. 40(9): 1092–1097.
- Yu, W., Ma, R. C., Hu, C., So, W. Y., Zhang, R., Wang, C., et al. 2012. Association between *KCNQ1* genetic variants and obesity in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 55(10): 2655–2659.

12 Anexos

Anexo 1 Carta de consentimiento informado aprobada por la comisión de ética en investigación del INMEGEN.



Carta de consentimiento informado

Nos gustaría invitarlo a participar en un proyecto de investigación llamado:

Diversidad genómica y variantes raras que contribuyen al desarrollo de las enfermedades crónico-degenerativas en los grupos indígenas del territorio mexicano.

Los responsables de este proyecto son: Dra. Lorena Orozco, la Dra. Angélica Martínez y la Dra. Elvia Mendoza, todas ellas del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)

Objetivos del estudio

El propósito de este estudio es tener la lectura de todo el ADN de indígenas mexicanos pertenecientes a un grupo étnico nacional. Esto permitirá, conocer a profundidad las características genéticas de los indígenas e identificar algunos de los factores genéticos asociadas a la susceptibilidad o protección de desarrollar enfermedades, lo que permitirá desarrollar en el futuro mejores formas para prevenir, detectar y tratar enfermedades en México. Este proyecto se está llevando a cabo en el INMEGEN.

Participarán en este estudio entre 4,000 y 6,000 personas de diferentes grupos de indígenas de México.

Los tejidos y órganos del cuerpo están hechos de células. Cada una de éstas contienen Ácido desoxirribonucleico (ADN) (en inglés DNA), que constituye la información genética que contiene las instrucciones para que su cuerpo se desarrolle y funcione adecuadamente. Por ello, la información del ADN proporciona muchas de las características únicas que lo definen físicamente y por lo tanto constituye una marca única para cada persona.

Las células en el cuerpo humano contienen cerca de 22,000 genes, los cuales tienen la información que determina nuestras características, por ejemplo el color de nuestros ojos, pero también contiene los factores genéticos que nos hacen susceptibles o nos protegen de padecer ciertas enfermedades. Los genes se encuentran guardados en los cromosomas (tenemos 23 pares de cromosomas), cada cromosoma puede tener miles de genes. Cada gen tiene un trabajo específico y tiene la información para hacer proteínas.





permitan relacionarlos específicamente con usted, estarán disponibles solamente para otros investigadores interesados que hayan recibido aprobación por parte de los responsables del estudio y nunca con fines comerciales.

¿Seré contactado(a) de nuevo en el futuro?

Si se requiere obtener información adicional acerca de su estado de salud las Doctoras Lorena Orozco y / o Elvia Mendoza del INMEGEN lo contactarán para preguntarle acerca de su estado de salud.

¿Tiene algún costo participar en el estudio? ¿Se me pagará por participar?

No tiene ningún costo su participación en el estudio.

No recibirá ningún pago por su participación.

Las muestras de sangre y suero, así como, su información serán utilizadas únicamente para fines de investigación y en ningún momento serán utilizadas con fines preponderantemente comerciales. El uso de los resultados obtenidos del estudio puede dar como resultado invenciones y descubrimientos que pueden convertirse en la base de nuevos procedimientos de diagnóstico o de agentes terapéuticos. En algunos casos, estas invenciones y descubrimientos pueden tener un valor comercial y pueden ser patentados para desarrollar nuevos productos médicos que estarían disponibles comercialmente. Sin embargo, no existe ningún plan para que los donadores de muestras se beneficien de estas ganancias.

¿Cuáles son los beneficios que obtengo por participar en el estudio?

1. Usted sólo recibirá como beneficio personal colateral al estudio, el resultado de todos los análisis clínicos que se le realicen. La principal razón por la cual usted decida participar en el estudio es la de contribuir a que se tenga un conocimiento más profundo de la genética del mexicano y su relación con las enfermedades. Los resultados de este estudio podrían ser de utilidad para encontrar mejores formas de prevenir, detectar y tratar enfermedades crónicas degenerativas, por lo que su participación ayudará a otros pacientes afectados por las mismas enfermedades en México y en el resto del mundo.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
APROBATORIO

25 11 / 2014



Solamente un reducido grupo de investigadores y médicos autorizados, que se han comprometido a proteger los datos de los participantes en el estudio, tendrán acceso a la base de datos, pero no a su nombre.

¿A dónde irán mis muestras e información?

Las muestras codificadas, es decir, no identificadas por nombre, serán procesadas en el INMEGEN, que cuenta con el equipo y el personal capacitado para mantener el resguardo de sus muestras y de su información personal.

En la realización de algunos análisis, para los que no contamos con la tecnología necesaria en México, una fracción limitada de su material genético (ADN) podría ser enviada fuera del país para complementar el estudio. De ser así, este material siempre tendrá seguimiento por uno o más de los investigadores mexicanos asociados al estudio.

Su muestra de ADN podrá ser utilizada para este y otros estudios de investigación médica y antropológica futuros.

Sus muestras estarán bajo resguardo de la Dra. Lorena Orozco en el INMEGEN aunque el ADN podrá ser enviado a otros investigadores para estudios genéticos o genómicos sin identificadores ni manera de relacionarlo con usted. Usted podrá solicitar la destrucción de sus muestras en cualquier momento, si decide abandonar el proyecto.

¿En dónde se depositarán los resultados de los análisis del estudio? Este estudio puede generar grandes cantidades de datos clínicos y genéticos. Los datos obtenidos de grandes grupos de poblaciones indígenas tiene un valor muy importante para entender mejor algunas enfermedades crónico degenerativas o infecciosas en los mexicanos por lo que los resultados **científicos** del estudio serán depositados en una base de datos que estará disponible sin su nombre o identidad de manera pública a través de la Internet. Esto se hace para que los resultados del estudio estén disponibles para un mayor número de investigadores para el apoyo de otros estudios donde se analicen los patrones de ADN en mexicanas(os) y de otros países. Asimismo, se publicarán artículos científicos, en donde tampoco se le podrá identificar por nombre. Los datos personales, como nombre o dirección, **no** estarán disponibles en esta base de datos pública, ni en las publicaciones científicas. La información de su registro médico (antecedentes personales y familiares y sus resultados de perfil lipídico y de glucosa), serán codificados de tal manera que no



25 JUL 2014



Los genes pueden presentar variaciones entre los individuos, en ocasiones estas variaciones se presentan con una frecuencia muy baja y casi exclusiva de un grupo étnico a lo que se le ha considerado como variantes raras.

El estudio está diseñado para buscar en su ADN variantes en genes que predisponen o protegen a una persona de desarrollar alguna enfermedad, después esa información será comparada con el resto de los mexicanos y en general con los latinoamericanos, para saber si se comparten o no esas variantes.

Descripción de la investigación

Colecta de muestras y de información médica

Se requiere que usted se presente en ayuno de 8 hrs y tomarse dos vasos de agua 2 hrs antes.

Se le tomará una muestra de sangre (dos tubos, aproximadamente 20-30 ml (aproximadamente tres cucharadas) de una vena de su brazo.

Una parte de esta sangre se utilizará para extraer ADN, otra parte para realizar sus estudios bioquímicos, como son: glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, colesterol no-HDL, relación colesterol total/HDL. Aquellos pacientes con diagnóstico previo o durante el estudio de diabetes mellitus se les realizará también HbA1c. Usted tendrá por escrito los resultados de sus análisis bioquímicos.

También se coleccionará información personal, que incluirá su edad, origen étnico, lugar de nacimiento e historial de enfermedades, personales y de su familia y se le realizará una exploración física para conocer su presión arterial, la circunferencia de cintura y cadera, talla, peso, índice de masa corporal, estimación del porcentaje de grasa corporal y muscular y nivel de grasa visceral.

¿Cómo se manejarán mis muestras y mis registros médicos?

Las muestras de sangre y los registros serán marcados con un código para su seguimiento y con el fin de mantener su confidencialidad.

Solamente las Doctoras Lorena Orozco y Elvia Mendoza del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) tendrán la información que permita asociar este código con su nombre y datos personales.

Toda la información obtenida del cuestionario será recopilada en un programa de computación (base de datos), donde nadie, que no esté autorizado, podrá tener acceso a su información.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
APROBATORIO

25/07/2014



2. La investigación está en una fase inicial por lo que usted no recibirá reportes personales acerca de los datos genómicos derivados de este estudio. No obstante, si logramos identificar información que consideremos sea importante para su tratamiento o para su salud en general, consultaremos con la Comisión de Ética para que se resuelva si es procedente y de qué forma dar esta información a usted y a su médico tratante.

¿Cuáles son los riesgos posibles a los que me enfrento por participar en el estudio?

La toma de muestra de sangre tiene riesgos mínimos asociados a cualquier recolección de sangre, tales como una ligera molestia en el sitio donde ésta se obtiene, comezón, sangrado leve, moretón, mareo; y en raras ocasiones una infección. Por esta razón, la toma de muestra se hará con equipo totalmente nuevo y esterilizado y será realizado por personas capacitadas para ello.

Aunque los repositorios de información públicos que se desarrollarán para este proyecto no contendrán ninguna información tradicional que pueda usarse para identificar a las personas (por ejemplo, nombre, dirección, teléfono, RFC o CURP, etc) no podemos excluir totalmente la posibilidad de que en el futuro se cree alguna herramienta que le permita a alguna persona relacionar los datos genéticos o médicos a su persona o algún pariente.

Su privacidad es muy importante para nosotros por lo que la confidencialidad se hará a través de la codificación de su muestra y haremos todo lo posible para proteger esta confidencialidad. Sin embargo, a pesar de todas las medidas, no podemos garantizar que su identidad nunca se conozca. Puede haber otros riesgos de privacidad que no hemos previsto.

Aunque los riesgos conocidos para el o la participante y su familia son muy pequeños, no podemos predecir totalmente todos los riesgos que podrían presentarse. Sin embargo, creemos que los beneficios de conocer y aprender mucho más de nuestro ADN superan por mucho a estos riesgos.

¿Puedo retirar mi muestra del estudio?

1. Usted es libre de decidir si participa o no en este estudio de investigación. Si decide participar, puede cambiar de opinión y retirar su muestra del estudio. En este caso, por disposición legal, no podemos regresarle sus muestras; no obstante la sangre, ADN y suero serán destruidos.

2. Sin embargo, una vez que los resultados hayan sido ingresados a la base de datos pública, no será posible retirar estos datos, por ser de dominio público.

¿Dónde puedo acudir si requiero mayor información acerca del estudio? Para cualquier duda acerca del estudio puede usted contactar a la Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), al teléfono 53-50-11-66, al correo lorozco@inmegen.gob.mx o directamente en sus instalaciones, que son: Periférico Sur 4809, Col. Arenal Tepepan, Tlalpan, México DF, C.P. 14610. Para resolver cualquier duda en cuanto a sus derechos puede contactar a la comisión de Ética del INMEGEN al teléfono 53-50-19-00 ext. 1157.

Fue necesario utilizar lenguaje técnico en este formato de consentimiento informado. Por favor, solicite que le expliquen cualquier cosa que no entienda y contestaremos todas sus preguntas. Su participación es absolutamente voluntaria. La decisión de participar o no en este estudio mediante la donación de su sangre e información médica depende solamente de usted.

Consentimiento para participar en el estudio:

Para poder participar en el estudio, debe usted estar de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mi sangre para ser utilizada en éste y otros estudios de investigación genómica.

Estoy de acuerdo en que se recabe información personal general para ser utilizado en éste y otros estudios de investigación genómica.

Estoy de acuerdo en que los resultados de este estudio se depositen en una base de datos segura, disponible a través de internet, en la que no se dará a conocer mi nombre ni algún dato que me identifique.



Entiendo que mi información médica y genética codificada podrá ser usada para éste y para otros estudios de investigación médica y antropológica.

Entiendo que, aunque muy poco probable, existe un pequeño riesgo de que mi información genética pueda ser decodificada por otros.

Estoy consciente de que se me puede contactar en el futuro, si el estudio requiere colectar información o una muestra complementaria.

Por favor firme, escriba su nombre y la fecha si está usted de acuerdo con lo anterior.

Este documento se firma por duplicado en la Ciudad de México, a los __días de _____ del 201__.

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma Testigo 1

Nombre y Firma Testigo 2

Nombre y Firma del Investigador.

