

ICLIAD 56 (4), 339-455, 2015

ppi 201502ZU4667  
Esta publicación científica en formato digital  
es continuidad de la revista impresa  
ISSN 0535-5133 / Depósito legal pp 196002ZU37

Volumen 56  
N° 4  
Diciembre 2015

# Investigación Clínica



Universidad del Zulia  
Facultad de Medicina  
Instituto de Investigaciones Clínicas  
"Dr. Américo Negrette"  
Maracaibo, Venezuela



## Asociación del gen ELMO1 (snp rs1345365) con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mestiza Mexicana.

*Sergio Alberto Ramirez-Garcia<sup>1</sup> Claudia Charles-Niño<sup>2</sup>, Manuel Mazariegos-Rubí<sup>3</sup>, Luz Rosalba Topete-González<sup>4</sup>, Luis Javier Flores-Alvarado<sup>4</sup>, Jaime Leyva Santiago<sup>5</sup>, Clemente Mosso-González<sup>5</sup> y Nory Omayra Dávalos-Rodríguez<sup>2</sup>. Grupo Multidisciplinario para el Estudio Integral de las Enfermedades Metabólicas e Infecciosas en población Mexicana*

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Oaxaca, México.

<sup>2</sup> Instituto de Genética Humana, “Dr. Enrique Corona Rivera”, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>4</sup> Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>5</sup> Maestría en Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Oaxaca. México.

**Palabras clave:** Gen ELMO1; DM2; estudio de asociación; matriz extracelular; nefropatía diabética.

**Resumen.** El locus g.37190613 en 7p14.2-14.1 del gen ELMO1 presenta un polimorfismo el cual consiste en un cambio G>A(rs1345365). Esta variante, entre otras, de ELMO1, ha sido asociada con nefropatía diabética en diferentes poblaciones. En México son limitados los estudios de asociación de diabetes mellitus con genes candidatos. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue determinar la asociación del SNP rs1345365 del gen ELMO1 con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Para ello se analizaron 148 pacientes con DM2, 156 individuos sin diabetes pero con factores de riesgo cardiovascular y 269 personas sanas sin DM2. El polimorfismo se identificó por PASA (PCR AMPLIFICATION ALLELE SPECIFIC) y PAGE teñida con nitrato de plata. La asociación se estableció por diferentes modelos de epidemiología genética; el modelo dominante mostró una asociación positiva ( $p=0,0006$ ) como factor protector y el para-dominante mostró al estado heterocigoto como factor de riesgo. En conclusión el estudio reveló la asociación del SNP rs1345365 del gen ELMO1 con DM2 en una población mestiza Mexicana.

## Association of the ELMO1 gene (snp rs1345365) with development of type 2 diabetes mellitus in the Mexican mestizo population.

*Invest Clin 2015; 56(4): 341 - 355*

**Key words:** ELMO1 gen; Type 2 diabetes mellitus; association study; extracellular matrix; diabetic nephropathy.

**Abstract.** The g.37190613 locus on 7p14.2-14.1 in the ELMO1 gene has a G>A polymorphism (SNP rs1345365) that has been associated with diabetic nephropathy in different populations. The genetic-association studies in type 2 diabetes mellitus (DM2) on the Mexican population are limited. The aim of this study was to estimate whether the polymorphism G>A of ELMO1 gene is associated with the development of DM2. We included 148 DM2 individuals, 156 individuals with cardiovascular risk factors without diabetes and 269 healthy proband without DM2. The polymorphism was identified by PCR amplification specific allele (PASA), PAGE and silver staining. The association was established by genetic epidemiological models; the dominant model showed a positive association ( $p=0.0006$ ) as a protective factor, and the para-dominant model to heterozygous, as risk factor. In conclusion, this study revealed the association of the SNP rs1345365 of the ELMO1 gene in a Mexican population.

*Recibido: 9-07-2014 Aceptado: 24-09-2015*

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad multifactorial con umbral, que depende de la interacción entre genes y el medio ambiente. Dado que la DM2 es un problema de salud pública, se han identificado prioritariamente numerosos factores de riesgo. Una de las estrategias empleadas en la búsqueda de genes candidatos son los estudios epidemiológicos. En este sentido existen diferentes ejes como factores de predisposición, tales como la resistencia a la insulina, disfunción de las células beta así como defectos del sistema incretínico (1). Sin embargo, hay que considerar que la complejidad de la DM2 estriba en la sobre-posición, en una misma familia, con otras formas de diabetes. Las frecuencias de formas puras así como de co-herencia de diabetes no se han estimado, de tal manera que muchos de los estudios de asociación reportados arrojan cierto sesgo de información (2). Por otra parte, trabajos de genes asociados a DM2 en México están justificados considerando dos premisas; la primera

es la diversidad genética de la población, también teniendo en cuenta que los estudios previos no evidencian la exclusión de formas superpuestas. En una revisión que recopila los resultados de los estudios realizados de la genética en DM2 durante los últimos 15 años se muestra que, en México, los estudios de genes candidatos han sido enfocados en estudiar variantes polimórficas relacionadas con el desbalance energético, metabolismo de lípidos, resistencia a la insulina, disfunción de las células beta, así como morfogénesis del páncreas (2). Entre los genes asociados encontrados están: *CPN10* en población/cohorta de la región del norte-oeste, *APOE*, *BGLAP*, *CPN10*, *hIAPP*, *SCARB1*, así como *TNFA* que se identificaron en poblaciones de la región occidente. En la región del centro del país los genes *ABCA1*, *APOE*, *CPN10*, *LOC87761*, *MGEA5* y *TCFL2*. Mientras que en el sur están asociados *CPN10*, *INS*, *IRS1* e *INRS*; se conocen a la fecha más de 50 genes asociados(2-15). Dado el componente poligénico de la DM2 que muestra una gran heterogeneidad molecular, se requiere explorar nuevos genes relacionados con otras vías metabólicas. En este

sentido, un eje de trabajo retomado en el estudio de la DM2 son los genes candidato relacionadas con el metabolismo de la matriz extracelular (ME).

La ME está conformada por moléculas interactuantes de la membrana celular y del citoesqueleto. Algunas de ellas son: colágena tipo I, fibronectina, elastina, fibrilina, laminina A/C. La evidencia que sugiere la participación de estas proteínas en la DM2 son los reportes de variantes en *LMNA*. Estas mutaciones producen lipodistrofia congénita con resistencia a la insulina y la progeria de Hutchinson-Gilford, que cursa con rasgos del síndrome metabólico (16-18). Por lo anterior se propone al gen *ELMO1* (*engulfment and cell motility protein 1*) como candidato para DM2 por los siguientes motivos: 1. la proteína de inmersión y motilidad celular es regulada por los niveles de glucosa; 2. porque media la activación transcripcional del TGF $\beta$ 1, el cual a su vez incrementa la expresión de mas genes de la ME como colágena tipo 1, *LMNA* y fibronectina (19-20); 3. porque *ELMO1* presenta diferentes polimorfismos localizados en los intrones 13, 19, 18 y 17 (rs1345365, rs1558688, rs741301 y rs7799004), algunos de ellos identificados previamente como factores de riesgo para nefropatía diabética como el SNP rs1345365 (19-22). Sin embargo, no se ha establecido asociación de esta variante con DM2. Por ello en el presente estudio, el objetivo fue estudiar si el polimorfismo rs1345365 de *ELMO1* es un factor de susceptibilidad para el desarrollo de DM2.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**a) Selección de pacientes.** De un total de 900 pacientes masculinos diabéticos de recién diagnóstico captados en enero de 2003, con seguimiento mensual a diciembre 2013, se seleccionaron 148 diabéticos tipo 2 con los siguientes criterios: Grupo 1 (n=296 cromosomas); evolución de la diabetes de 9 años o más, edad de inicio entre los 35-55 años, manejo exclusivo con metformina (850 mg/cada 12 h, hemoglobina glucosilada A1c del 6,5%, historia familiar

negativa para DM tipo 1, DM con sordera, DM neonatal, DM latente autoinmune, así como para diabetes del adulto en jóvenes (MODY). También se consideró historia familiar negativa de lupus eritematoso, tiroiditis, endocrinopatías, DM gestacional, enfermedad renal terminal o hepatopatía crónica. En cuanto a los estudios de laboratorio, se eligieron aquellos que presentaran datos negativos o dentro del rango normal los siguientes: auto-anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), auto-anticuerpos contra el receptor de insulina y auto-anticuerpos contra la tiroperoxidasa (anti-TPO). La prueba para la detección de microalbuminuria y mucopolisacáridos (MPS) urinarios negativos durante los últimos 5 años en su control bimestral. Peso al nacimiento entre 2,8-3,5 kilogramos.

Por otra parte, para formar 2 grupos control, se incluyeron 425 pacientes con edad comprendida entre 35-55 años con los mismos antecedentes heredo familiares que el grupo anterior; un primer grupo conformado por 156 pacientes (312 cromosomas) sin diabetes pero con tres o más factores de riesgo cardiovascular (síndrome metabólico o SM) (23) durante los últimos 10 años en su historia clínica (colesterol total >220 mg/dL, triglicéridos totales >170 mg/dL, presión arterial  $\geq$ 140/90 mmHg, índice de masa corporal >25, AST (aspartato amino transferasa) y ALT (alanina amino transferasa) tres veces aumentadas sobre el valor normal). Un segundo grupo conformado por 269 (538 cromosomas) personas sanas. Ambos grupos con test negativos para anticuerpos anti-GAD65, anti-TPO, anti-receptor de insulina, microalbuminuria y MPS. Este último grupo corresponde a personas previamente enroladas en el estudio "Polimorfismo g.37190613 G>A del gen *ELMO1* en población mexicana, marcador potencial para la patología clínico-quirúrgica"

Todas las personas incluidas en el presente estudio fueron de ascendencia mestiza, nacidas en México, con un apellido de origen español y ancestros de origen mexicano tres generaciones hacia atrás. Todos firmaron la carta de consentimiento informado. Este trabajo formó

parte del proyecto Estudio de Tamizaje Poblacional para la Identificación de Factores de Riesgo Ambientales y Genéticos Asociados al Desarrollo de Enfermedades Complejas Relacionadas con la Nutrición en Población del Sur y del Occidente de México, con número de registro IISSP/BAMM/03, aprobado por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad. El presente estudio se llevó a cabo acorde a la declaración de Helsinki, revisada en el 2008.

**b) Caracterización bioquímica.** La cuantificación de colesterol, triglicéridos totales AST y ALT fueron determinados espectrofotométricamente usando los kits de Biosytem, la hemoglobina glucosilada A1c se cuantificó por turbidimetría y la microalbuminuria se detectó por tira reactiva MicroalbuPHAN. Los anticuerpos anti-GAD65 (normal 0,0-1,45 U/mL), contra el receptor de insulina (<0,5 U/mL) y anti-TPO (Normal 0,0-39U/mL) se realizaron por radioinmunoanálisis, el primero y los dos últimos por enzimo-inmuno ensayo. La identificación de MPS en orina se realizó mediante la prueba de la albúmina ácida, y el aislamiento de mucopolisacáridos se realizó por la precipitación con el cloruro de cetilpiridinio, bajo las condiciones reportadas por Pennock y Graddock (24-26).

**c) Caracterización molecular.** Se obtuvieron cinco mililitros de sangre periférica de cada probando y se transfirieron en un tubo con EDTA para posteriormente aislar el DNA mediante un kit comercial (Gene Catcher, Invitrogen). El SNP rs1345365 se determinó por *PCR amplification of specific alleles* (PASA) con los iniciadores, programa de amplificación, mezcla de reacción y electroforesis en geles de poliacrilamida (PAGE), reportadas previamente (27,28). Iniciadores: 5'CACTTCTTCCCCTACAACACTGA'3, R35'GAGGAACTTTAGAAGAATGTA-3'. En los controles, así como población general, las reacciones de PCR y electroforesis fueron realizadas por triplicado para corroborar el genotipificado. Programa de amplificación: 25 ciclos; 95°C 3 min (desnaturalización inicial), 95°C, 30 seg (desnaturalización), 52°C, 45 seg (hibridación), 72°C, 30 seg (polimerización),

extensión final de 72°C, 3 min. Mezcla de reacción: KCl 1,5 µL (1X), MgCl<sub>2</sub> 0,45 µL (1,5 mM), 0,3 µl de dNTP's (0,2 mM), 1 µL de cada iniciador (12,5 pmoles), 2 µL de templado de ADN (200ng), DNA Pol Taq 0,3 µL (1,5 U) (Invitrogen), 10,45 µL de agua. Electroforesis: Los productos de PCR se analizaron en geles de poliacrilamida, proporción 19:1 al 7%, con buffer TBE 1X, con un corrimiento de 2,5 horas a 180 volts y 66 mA. La visualización de los productos de PCR en los geles, se realizó mediante tinción con nitrato de plata 0,1 g/100 mL. Los productos se diferenciaron por los tamaños; el de 198 pb corresponde al alelo G, mientras que el de 203 pb reveló al alelo A.

**d) Análisis estadístico.** Se estimó la frecuencia alelica y genotípica en los grupos de estudio por conteo directo; su distribución en los grupos de estudio analizados se evaluó al considerar las diferencias en las frecuencias observadas así como las esperadas mediante una  $X^2 > 3,84$  y una  $p < 0,05$ . El equilibrio Hardy Weinberg (EHW) se consideró cuando las diferencias en las frecuencias genotípicas observadas y esperadas no fueron significativas, con un valor de  $X^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$  (29).

Desde el punto de vista epidemiológico se analizaron dos aspectos; por una parte, la medición de la asociación del SNP rs1345365 con el desarrollo de DM2 y, por otra, la identificación del impacto -como factor de riesgo- que tienen los alelos y/o genotipos derivados de este SNP (30).

La evaluación de la asociación se realizó bajo diferentes modelos; dominante, recesivo, sobre dominante, para-dominante, co-dominante así como aditivo para obtener la razón de riesgo (31). El grado de asociación se estableció acorde a la escala de Hanler para la razón de riesgo (ORs) (32). Para este caso, se consideraron significativos valores de  $X^2 > 9,21$ ,  $p < 0,01$  para dos colas; el intervalo de confianza aceptable fue de 99%.

El impacto del SNP rs1345365 se realizó estimando el valor relativo de la fracción prevenible en la población (FPP), fracción prevenible en expuestos (FPE), así como la tasa de desarrollo o fracción etiológica en la población o riesgo atribuible

(FEP). La FEP es un valor porcentual que permite identificar que porción de casos que aparecen en una comunidad son atribuibles a la exposición del factor de riesgo (30). La FPP es también un valor porcentual, estima cuando el factor de exposición (alelo y/o genotipo) produce una disminución en el riesgo (30). La FPE es un valor que se estima en población de expuestos en un estudio de casos y control, representando la proporción reducida en la tasa de incidencia del evento en salud (DM2) si se eliminara la exposición en los portadores de los diferentes alelos y genotipos (30).

Para obtener los valores de parámetros de asociación de impacto, anteriormente citados, se utilizó el programa estadístico Epi-Info versión 7.1.5 (<https://wwwn.cdc.gov/epiinfo/7/index.htm>). En los casos en los que se presentaban valores  $<5$  en las tablas de contingencia, la asociación e impacto se validó por la  $X^2$  con corrección de Yates.

## RESULTADOS

**a) Distribución de alelos:** Al comparar la distribución de alelos del SNP rs1345365 se encontró que el alelo G estuvo presente con una mayor frecuencia en los diabéticos (60%), mientras que el alelo A fue mayor en personas con SM (72%) y en individuos sanos (84%) (Fig. 1A). Estas diferencias en la distribuciones alelicas, al estimar la razón de riesgo, mostraron una asociación débil, siendo el alelo A un factor protector para DM2 con valores de ORs=0,7 y 0,65 respectivamente, explicando una FPE entre el 23-34,57% (Tabla I).

**b) Distribución de genotipos:** Al comparar la distribución de genotipos entre los grupos de estudio se muestra el heterocigoto con mayor frecuencia en los diabéticos (75%), así como también en controles con SM (66%). Los homocigotos A/A tienen una frecuencia menor en personas sanas (34%) (Fig. 1B). El homocigoto G/G corresponde al 2,6% del grupo de estudio así como al 1,3 % de la población total y es exclusivo de los diabéticos (Fig. 1B). La distribución genotípica se encontró en EHW en la población total;  $X^2 < 3,84$ ,  $p = 0,05$ , mientras el grupo DM2 presentó desviación del equilibrio  $X^2 6,99$ ,  $p = 0,001$ .

**c) Análisis de asociación e impacto epidemiológico entre diabéticos y controles con SM:** El análisis de asociación de genotipos del SNP rs1345365 mostró que el modelo dominante explica mejor el desarrollo de DM2 con una asociación moderada ORs=0,5768. Lo que sugiere que una única copia del alelo A es suficiente como factor protector (Tabla IA). Mientras que el modelo para-dominante explica que la presencia de un alelo G es determinante como factor de riesgo ORs=1,5 (Tabla IA). Los resultados de los modelos co-dominante y sobre-dominante mostraron una asociación moderada, siendo el genotipo homocigoto A/A protector para el desarrollo de DM2; ORs=0,5858 y 0,5976, respectivamente. La limitante para este último modelo es que no se detectaron homocigotos G/G en los controles con SM (Tabla II).

Los genotipos del SNP rs1345365 mostraron valores más significativos para el modelo dominante y para-dominante, con una FPP del 14,06% y una FPE de 42,32%, así como FPP de 36,38 y FEP 27,62%, respectivamente (Tabla IA).

**d) Análisis de asociación e impacto epidemiológico entre diabéticos y controles sanos:** La asociación de genotipos del SNP rs1345365 entre diabéticos y controles sanos mostró que el alelo A es un factor de protección para DM2 mediante los modelos dominante, sobre-dominante, co-dominante y recesivo ( $p < 0,01$ ) (Tabla IB). Mientras el modelo para-dominante mostró una tendencia como factor de predisposición ( $p = 0,05178$ ) (Tabla IB). El modelo con mayor impacto fue el modelo dominante, el cual mostró al genotipo homocigoto A/A como factor de protección con una FPP del 16,37% y una FPE de 46,74%.

**e) Análisis de asociación e impacto epidemiológico entre personas sanas y controles con SM:** Finalmente, al comparar la distribución de genotipos del SNP rs1345365 en los grupos controles (personas con SM y sanas), se encontró asociación moderada para SM mediante el modelo co-dominante en el cual el genotipo homocigoto A/A es protector  $p = 0,0225$  con un impacto de FPP del 56,10% y FPE de 58% (Tabla IC).

**TABLA I**  
**(A). ASOCIACIÓN E IMPACTO DEL SNP RS1345365 DE *ELMO1* EN FUNCIÓN DEL MODELO DE HERENCIA. COMPARACION ENTRE DIABETICOS Y CONTROLES CON SM (SIN DIABETES).**

GENOTIPO/ALELO	N=DM 2	N= Controles con SM	Valor Chi2	Valor de p con dos colas	Riesgo en expuestos	Riesgo en no expuestos	Riesgo total	ORs	Intervalo de confianza del 95%	FPP	FPE
Alelo A	177	224	9,737	0,001806	44,14%	57,49%	48,68%	0,7678	0,6538-0,97017	15,31%	23,22%
Alelo G	119	88									
<b>Modelo dominante</b>											
Genotipo AA	33	68	15,52	0,00008163	32,67%	56,65%	48,68%	0,5768	0,4253-0,7822	14,06%	42,32%
Genotipo AG+GG	115	88									
<b>Modelo paradominante</b>											
Genotipo AG	111	88	11,61	0,0006566	55,78%	35,24%	48,68%	1,5	1,188-2,11	27,62%	36,83%
Genotipo no AG	37	68									
<b>Modelo Sobredominante</b>											
Genotipo AA+GG	34	68	13,61	0,0002252	33,33%	55,70%	48,10%	0,5976	0,4423-0,8075	13,64%	40,24%
Genotipo AG	111	88									
<b>Modelo Recesivo</b>											
Genotipo AA+AG	144	156	0,9386	0,3326	48%	80%	48,52%	0,6	0,38-1,0	34%	40%
Genotipo GG	4	0									
<b>Modelo Codominante</b>											
Genotipo AA	33	68	1		33%	56%	48,00%	0,5858	0,4313-0,7955	13,95%	42,42%
Genotipo AG	111	88	14,33	0,0001534	32,67%	20%	32,08%	1,6634	0,2768-9,641	37,65%	20%
Genotipo GG	0	4	0,01038	0,9189							

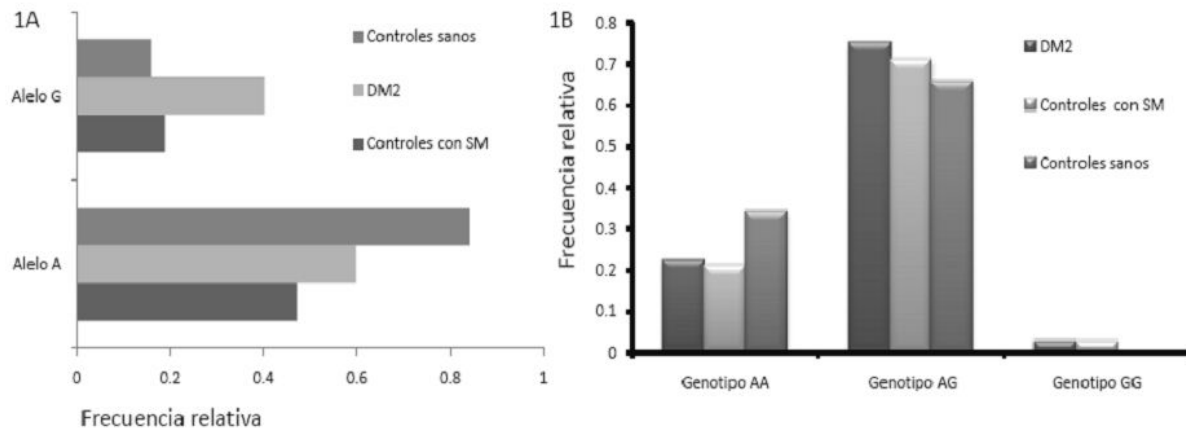
**TABLA I**  
**(B). ASOCIACIÓN E IMPACTO DEL SNP RS1345365 DE ELMO1 EN FUNCIÓN DEL MODELO DE HERENCIA. COMPARACIÓN ENTRE DIABÉTICOS Y PERSONAS SANAS.**

GENOTIPO/ALELO	N=DM 2	N= Controles sanos	Valor chi2	Valor de p con dos colas	Riesgo en expuestos	Riesgo en no expuestos	Riesgo total	ORs	Intervalo de confianza del 95%	FPP	FPE
Alelo A	177	361	21,33	0,000003867	32,90%	50,42%	38,24%	0,6525	0,5478- 0,7771	24,16%	34,75%
Alelo G	119	177									
<b>Modelo dominante</b>											
Genotipo AA	33	92	17,97	0,00002248	26,40%	49,57%	41,46%	0,5326	0,3867- 0,7336	16,37%	46,74%
Genotipo AG+GG	115	177									
<b>Modelo recesivo</b>											
Genotipo AG	111	177	3,783	0,05178	38,54%	28,68%	35,49%	1,344	0,9868- 1,83	19,19%	25,58%
Genotipo no AG	37	92									
<b>Modelo Sobredominante</b>											
Genotipo AA+GG	34	92	5,145	0,02332	26,98%	38,54%	35,02%	0,7001	0,5073- 0,9662	9,13%	29,99%
Genotipo AG	111	177									
<b>Modelo Recessivo</b>											
Genotipo AA+AG	144	269	4,771	0,02894	35%	100%	35,49%	0,3487	0,3056- 0,3978	65%	65%
Genotipo GG	4	0									
<b>Modelo-Codominante</b>											
Genotipo AA	33	92									
Genotipo AG	111	177	16,6	0,00004615	26%	49%	40,79%	0,5423	0,3931- 0,748	16,21%	45,77%
Genotipo GG	4	0	6,981	0,008236	26,40%	100%	28,68%	0,264	0,197- 0,3538	71,32%	74%



**TABLA I**  
 (C). ASOCIACIÓN E IMPACTO DEL SNP RS1345365 DE *ELMO1* EN FUNCIÓN DEL MODELO DE HERENCIA.  
 COMPARACIÓN PERSONAS SANAS Y PERSONAS CON SM.

GENOTIPO/ALELO	N= Control con SM	N= Control sanos	Valor chi2	Valor de p con dos colas	Riesgo en expuestos	Riesgo en no expuestos	Riesgo total	ORs	Intervalo de confianza del 95%	FPP	FPE
Alelo A	224	361	2,028	0,1545	38,29%	33,21%	36,71%	1,153	0,944-1,407	9,53%	13,27%
Alelo G	88	177									
<b>Modelo dominante</b>											
Genotipo AA	68	92	3,708	0,05416	42,50%	33,21%	36,71%	1,28	0,9985-1,64	9,53%	21,86%
Genotipo AG±GG	88	177									
<b>Modelo paradominante</b>											
Genotipo AG	88	177	3,708	0,05416	33,21%	42,50%	36,71%	0,7814	0,6096-1,002	13,63%	21,86%
Genotipo no AG	68	92									
<b>Modelo Sobredominante</b>											
Genotipo AA±GG	68	92	3,708	0,05416	42,50%	33,21%	36,71%	1,28	0,9985-1,64	9,53%	21,86%
Genotipo AG	88	177									
Modelo Recesivo											
Genotipo AA+AG	156	269	1,717	0,1903	37%	100%	36,85%	0,3671	0,324-0,4159	63%	63%
Genotipo GG	0	0									
<b>Modelo Codominante</b>											
Genotipo AA	68	92									
Genotipo AG	88	177	3,708	0,05416	42,50%	33,21%	36,71%	1,28	0,9985-1,64	9,53%	21,86%
Genotipo GG	4	0	5,239	0,0225	42,50%	100%	43,90%	0,425	0,3549-0,5089	56,10%	58%



**Fig. 1A:** Frecuencias alelicas del SNP rs1345365 de *ELMO1*.

**Fig. 1B:** Frecuencias de los genotipos del SNP rs1345365 de *ELMO1*.

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que sugiere asociación, así como impacto epidemiológico del SNP rs1345365 del gen *ELMO1* con el desarrollo de DM2. Encontramos, por el modelo dominante, que el alelo silvestre (A) es un factor de protección, mientras que el alelo ancestral (G) es un factor de predisposición. Por otra parte, el modelo para-dominante mostró que cuando se pierde una copia del alelo silvestre (A), como en el caso de los portadores heterocigotos, aumenta el riesgo. Un efecto similar se observó en el desarrollo de SM, (Tabla IA y IB), resultando el genotipo homocigoto A un factor protector. Estos resultados sugieren que el alelo ancestral (G) es un factor de predisposición para DM2 y SM.

En afroamericanos, el alelo A del SNP rs1345365 es un factor protector para la nefropatía en pacientes diabéticos; sin embargo, en esta población no se encontró asociación con DM2 (21). En otros estudios se ha reportado pérdida de la asociación del SNP con nefropatía diabética (19, 21,22). Estas diferencias están relacionadas con la diversidad genética, la heterogeneidad molecular y con la naturaleza multifactorial de la DM2 (1). Esto es lo esperado, considerando que el efecto aditivo entre genes y factores ambientales es lo que determina el umbral para el desarrollo de DM2 (2).

Los resultados sugieren una posible asociación del SNP rs1345365 como factor de susceptibilidad para DM2 y para SM, dado que se eligieron controles sin daño renal sub-clínico o clínico, validado por la prueba negativa de microalbuminuria, así como los ensayos negativos para los mucopolisacáridos y niveles bajos de hemoglobina glucosilada A1c, que son indicadores del grado de control metabólico (26,33). Aunque el genotipo homocigoto G/G es exclusivo en los diabéticos, no se puede aseverar que la doble dosis del alelo G aumente el riesgo, ya que está ausente en los grupos control. En dos reportes previos de población sana en México, no se encontraron homocigotos G/G. Datos similares se han reportado en residentes de Los Ángeles con ascendencia mexicana, así como en poblaciones asiática, toscana italiana y residentes de Utah del norte y occidente con ascendencia europea (Tabla II) (27,28).

Por lo anterior se propone que la baja frecuencia del genotipo homocigoto G/G en la población mexicana, puede estar relacionada con los efectos del mestizaje que se dio entre amerindios, españoles y africanos durante la conquista. Los heterocigotos aumentaron y conservaron la frecuencia de genotipos y alelos, como en algunas poblaciones con ascendencia africana (Tabla II). Esto sugiere un efecto fundador en África para el polimorfismo SNP rs1345365 (28).

**TABLA II**  
**GENOTIPOS Y ALELOS DEL SNP RS1345365 EN OTRAS POBLACIONES.**

Población	Número de cromosomas	GENOTIPOS			ALELOS	
		AA	AG	GG	A	G
<b>Grupos étnicos en Estados Unidos de Norte América</b>						
Indios Gujarati en Houston, Texas	176	0,477	0,375	0,148	0,665	0,335
Residentes del sureste de Estados Unidos de Norte América con ancestría africana	98	0,082	0,49	0,429	0,237	0,763
Residentes de Utah con ancestría del norte y occidente de Europa	226	0,451	0,487	0,062	0,695	0,305
<b>Poblaciones Europeas</b>						
Toscana italiana	176	0,5	0,464	0,091	0,705	0,295
Muestras de pacientes Europeos del Instituto de Células Respiratorias Coriell	48	0,5	0,375	0,125	0,688	0,312
<b>Poblaciones o grupos étnicos africanos</b>						
Muestras de pacientes con ancestría africana del Instituto de Células Respiratorias Coriell	46	0,174	0,522	0,304	0,435	0,565
Luhya, Kenia África	178	0,079	0,371	0,551	0,264	0,736
Masáis, Kinyawa Kenia	286	0,084	0,538	0,378	0,353	0,647
Yoruba in Ibadán, Nigeria, Sub-Sahara África	224	0,062	0,348	0,589	0,237	0,763
<b>Poblaciones o grupos étnicos Asiáticos</b>						
Asiáticos de la tribu Han de Beijín China, no relacionados genéticamente.	84	0,548	0,333	0,119	0,714	0,286
Asiáticos de la tribu Han de Beijín, China	92	0,537	0,415	0,049	0,744	0,256
Asiáticos de Tokio Japón	172	0,581	0,36	0,058	0,762	0,238
Chinos en Metropolitan Denver, Colorado	170	0,506	0,435	0,059	0,724	0,276
Muestras de descendientes Chinos del Instituto de Células Respiratorias Coriell	48	0,458	0,5	0,042	0,708	0,292
<b>Poblaciones o grupos étnicos con ancestría mexicana</b>						
Residentes de los Ángeles con ancestría Mexicana	100	0,54	0,36	0,1	0,72	0,28
Estudio en población Mestiza Mexicana	644	0,36	0,64	0	0,32	0,678
Mestizos del noroccidente de México	538	0,34	0,66	0	0,33	0,67
Mestizos con ancestría Zapoteca y Yoruba	106	0,453	0,547	0	0,27	0,73
<b>Este estudio en personas con SM sin DM2</b>	312	0,44	0,56	0	0,72	0,28
<b>Este estudio pacientes con DM2</b>	296	0,23	0,75	0,02	0,66	0,4

Nota. Datos tomados del SNPdatabase.

En estudios de casos y controles es común que se reporten valores de la prueba equilibrio Hardy Weinberg (EHW), pero el sesgo de información estriba en que se consideran los controles como población general, lo cual es erróneo porque es una población seleccionada y, por lo tanto, de entrada el EHW está desviado (29-31). En el presente trabajo no hay sesgo informativo ya que el EHW se estimó en la muestra total de probandos incluidos, considerando que los tres grupos de estudio pertenecen a una misma población. Además, en este trabajo se incluyeron probandos enrolados en estudios previos realizados en México, en los cuales ya se había reportado el equilibrio EHW para SNP rs1345365 (26,27). Estos estudios, en su conjunto, muestran que el marcador polimórfico tiene una alta verosimilitud para estudios de asociación, descartándose también errores de genotipificación. Del mismo modo en esta investigación se reportan las frecuencias de alelos así como de genotipos en pacientes con SM y DM2 de población mexicana (Tablas I A, B y C), lo cual no se había investigado previamente (Tabla II). El grupo con DM2 presentó una desviación EHW que permitió inferir el efecto que tiene un SNP en la enfermedad, incrementando o disminuyendo el número de heterocigotos (Fig. 1B).

Hay que considerar que el SNP rs1345365 está en desequilibrio de ligamiento con otros SNP en el intrón 13 de *ELMO1*, región altamente conservada por lo que es posible que contenga elementos regulatorios transcripcionales (21). Esto podría llevar a un sesgo, ya que la DM2 podría estar no solamente asociada al SNP analizado, sino también a un haplotipo conformado con alelos de otros marcadores del mismo intrón con los cuales segregan en bloque. Sin embargo, esta hipótesis en población mexicana necesita ser explorada con análisis funcional de las secuencias conservadas durante la evolución.

Para evitar sesgos de información en estudios de asociación en diabetes, se deben considerar los elementos de la complejidad en el diseño metodológico, como los múltiples ejes metabólicos, la co-existencia de diferentes tipos de diabetes en una misma familia y la impronta genética (2). Desde el punto de vista epidemiológico, este estudio es el primero en el que solo fueron considerados para

el análisis probandos cuyo componente fuera la resistencia a la insulina (DM2 puros). El hecho que se considere solo probandos para el análisis cuyo componente sea la resistencia a la insulina (DM2 puros), esto permite sugerir que el SNP rs1345365 es un factor de predisposición, tal como se ha reportado para las variantes en *LMNA* (16-18). La inclusión de probandos entre los 35-55 años nos permitió excluir a la diabetes MODY y la diabetes de inicio en el adulto mayor, eliminando los sesgos de confusión así como de información (31).

El bajo peso al nacimiento está relacionado con una disminución de la masa de células beta e impronta como factores en la génesis de la DM2 (34). En el presente trabajo se pudo descartar parcialmente este efecto, ya que se excluyeron pacientes con bajo peso al nacimiento (35). Por otra parte, el sesgo del recuerdo está eliminado ya que el peso al nacimiento fue verificado en el certificado de nacimiento (31).

Acorde con la escala Hanler, la asociación moderada con DM2 del SNP rs1345365 de *ELMO1* deberá ser corroborada en otras poblaciones y replicada en México por otros estudios de seguimiento a largo plazo (32). Si se considera el componente poligénico y la baja penetrancia de la DM2, un solo marcador genético no puede explicar por completo todos los casos como se observó en el presente trabajo (2). El análisis de impacto, para el modelo dominante y para dominante al comparar DM2 y los controles con SM arrojó valores de FPP del 14,06% y una FPE de 42,32% así como, FPP de 36,38 y FEP 27,62%.

El hecho que el SNP de *ELMO1* analizado esté asociado con DM no permite concluir contundentemente que es un agente causal que modifica el riesgo, pero sí es sugestivo (31). Tres estudios apoyan tal sugerencia; uno realizado en mestizos Mexicanos de la ciudad de México en los que se analizaron 24 genes asociados a DM2 en diferentes poblaciones europeas, en el cual se encontró correlación con los SNP rs13266634 (*SLC30A8*), rs7923837 (*HHEX*), rs10811661 (*CDKN2A/2B*), rs4402960 (*IGF2BP2*), rs12779790 (*CDC123/CAMK1D*) y rs2237892 (*KCNQ1*)(36). El segundo, del tipo de búsqueda

exhaustiva del genoma, realizado en 8214 Mexicanos y Latinos con 9,2 millones de polimorfismos reveló otros dos genes, *SLC16A11* y *SLC16A13*. Este último gen candidato está relacionado con el metabolismo de lípidos (37). El tercer estudio, llevado a cabo en probandos de la Ciudad de México, con variantes en 14 genes candidato para síndrome metabólico, mostró que las variantes en *TCF7L2* estaban fuertemente correlacionadas con la DM2 y otro nuevo marcador asociado; el SNP rs4994 del gen *ADRB3* (38).

Considerando las anteriores premisas y la diversidad de la población mexicana, se requiere hacer más estudios de réplica de genes asociados, como el realizado en diabéticos de las ciudades de Guerrero y México en el que solo se encontró asociación para variantes en *IRS1* y *TCF7L2* (39). Sin embargo, también serán necesarios estudios funcionales *in vivo* así como *in vitro* que demuestren un efecto biológico diferente de la variante ancestral en comparación con el alelo más frecuente, no solo para el polimorfismo rs1345365 de *ELMO1* sino también para los otros SNP que se han encontrado asociados a la DM2 en los mexicanos.

Finalmente, hay que considerar que la mala alimentación así como la pobreza son factores de riesgo, en las sociedades postcoloniales como la mexicana, para el desarrollo de enfermedades complejas, incluyendo la DM2. Estas se caracterizan por la mala alimentación, abundancia de comidas con alto contenido energético y resistencia a la insulina (RI). La hipótesis del genotipo ahorrador postula que los genes responsables de la RI protegieron a los individuos durante períodos prolongados de ayuno en la cuarta glaciación, al almacenar energía en forma de grasa en vez de glucógeno en el tejido muscular. Esto permitió la selección positiva de los pobladores migrantes. Este genotipo, heredado en las sociedades postcoloniales actuales, se convierte en un mecanismo de daño porque estos individuos no están diseñados para la ingesta abundante, lo cual se refleja en el aumento de la incidencia de obesidad, sobrepeso, dislipidemias, e hipertensión arterial; el gen *ELMO1* podría ser parte de este genotipo (2,40).

Por las mismas consideraciones, el alelo ancestral G podría ser también un factor de riesgo

para el desarrollo de SM (Tabla II). Sin embargo, se requieren estudios que amplíen la muestra poblacional de personas sanas y con SM (18).

En conclusión, el presente estudio sugiere la asociación del SNP rs1345365 del gen *ELMO1* con el desarrollo de DM2 clínicamente pura, cuyo fenotipo principal por más de 10 años ha sido la resistencia a la insulina, independientemente de la susceptibilidad genética a la nefropatía diabética. Además apunta al estado homocigoto A/A como protector para el desarrollo de SM.

## REFERENCIAS

1. Rosales-Gómez RC, López-Jiménez J de J, Núñez-Reveles NY, González-Santiago AE, Ramírez-García SA. Type 2 diabetes nephropathy: a thresholds complex trait and chromosomal morbid map. Rev Med Inst Mex Seguro Social 2010; 48: 521-530
2. Ramirez-Garcia SA, Cabrera-Pivaral CE, Huacuja-Ruiz L, Flores-Alvarado LJ, Pérez-García G, González-Rico JL, López-Velázquez A, Topete-González LR, Rosales-Gómez RC, Candelario-Mejía G, Villa-Ruano N. Implications in primary health care of medical genetics and genomic in type 2 diabetes mellitus. Rev Med Inst Mex Seguro Social 2013; 51: e6-e26.
3. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, Huertas-Vazquez A, Menjivar M, Romero-Hidalgo S, Wachter NH, Tusie-Luna MT, Cruz M, Aguilar-Salinas CA. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. Diabetes 2008;57(2): 509-513.
4. Del Bosque-Plata L, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT, Ramírez-Jiménez S, Rodríguez-Torres M, Aurón-Gómez M, Ramírez E, Velasco-Pérez ML, Ramírez-Silva A, Gómez-Pérez

- F, Hanis CL, Tsuchiya T, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI. Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Mol Genet Metab* 2004;81(2): 122-126.
5. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, Wachter N, Kumate J, Kittles R, Cruz M. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 2007; 71(4): 359-566.
  6. Cameron EA, Martínez-Marignac VL, Chan A, Valladares A, Simmonds LV, Wachter N, Kumate J, McKeigue P, Shriver MD, Kittles R, Cruz M, Parra EJ. MGEA5-14 polymorphism and type 2 diabetes in Mexico City. *Am J Hum Biol* 2007;19(4): 593-596.
  7. Gutiérrez-Vidal R, Rodríguez-Trejo A, Canizales-Quinteros S, Herrera-Cornejo M, Granados-Silvestre MA, Montúfar-Robles I, Ortiz-López MG, Menjívar M. LOC387761 polymorphism is associated with type 2 diabetes in the Mexican population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011;15(1-2): 79-83.8.-
  8. Canizales-Quinteros S, Tusié-Luna MT. Role of the allelic E4 variant of apolipoprotein E in lipid concentrations in a Mexican rural indigenous population predisposed to type 2 diabetes mellitus. *Rev Invest Clin* 2000;52(3): 314-317.
  9. Ruiz B, Godínez SA, Nuño GP, Panduro A. Genetic polymorphism of apolipoprotein E associated to type 2 diabetes mellitus in Mexican population. *Diabetologia* 2001; 44: A91.
  10. Guzmán-Flores J.M, Muñoz-Valle J.F, Sánchez-Corona J, Cobián JG, Medina-Carrillo L, García-Zapién AG, Cruz-Quevedo EG, Flores-Martínez SE. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter -308G/A and -238G/A polymorphisms in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers* 2011; 30(1):19-24.
  11. Martín-Marquez BT, Herón PM, Sánchez-Hernández PE, Enciso-Amorós E, Sandoval-García F, Corona-Sánchez E, Vázquez del Mercado-Espinosa Monica. Asociación del polimorfismo T188G en el gen del transportador lipídico CD36 con diabetes mellitus tipo 2 en mestizos mexicanos del occidente de México. *Archivos de Ciencia* 2011; 3(1): 21.
  12. Villafán-Bernal JR, Sánchez-Enríquez S, Llamas-Cobarrubias M, Guzmán P, Muñoz-Valle JF. El polimorfismo Hind III-180 C/T, nuevo marcador de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2. *Archivos de Ciencia* 2011; 3(1): 53.
  13. Sánchez-Corona J, Flores-Martínez SE, Machorro-Lazo MV, Galaviz-Hernández C, Morán-Moguel MC, Perea FJ, Mújica-López KI, Vargas-Ancona L, Laviada-Molina HA, Fernández V, Pardío J, Arroyo P, Barrera H, Hanson RL. Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(1): 47-55.
  14. Domínguez-López A, Miliar-García A, Segura-Kato YX, Riba L, Esparza-López R, Ramírez-Jiménez S, Rodríguez-Torres M, Canizales-Quinteros S, Cabrera-Vásquez S, Fragoso-Ontiveros V, Aguilar-Salinas CA, Altamirano-Bustamante N, Calzada-León R, Robles-Valdés C, Bravo-Ríos LE, Tusié-Luna MT. Mutations in MODY genes are not common cause of early-onset type 2 diabetes in Mexican families. *JOP [Internet]* 2005; 6(3): 238-245.
  15. Burguete-García AI, Cruz-López M, Madrid-Marina V, López-Ridaura R, Hernández-Avila M, Cortina B, Gómez RE, Velasco-Mondragón E. Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of a national health survey in Mexico: a candidate gene study. *Metabolism* 2010;59(1): 38-45

16. **Pérez G, Órnelas ML, Sedano A.** Lamininas nucleares, envejecimiento y progeria de Hutchinson-Gilford. En: Bioquímica; casos clínicos, correlación clínica, bioquímica y genética. Pérez G, Órnelas ML, Martínez N, Pérez M, Eds. México: Gráficos de México; 2005: 208-217.
17. **Steinle NI, Kazlauskaitė R, Imumorin IG, Hsueh WC, Pollin TI, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR.** Variation in the lamin A/C gene: associations with metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1708-1713.
18. **Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, Schmidt H, Brabant G, Kumar S, Durrington PN, Gregory S, O'Rahilly S, Trembath RC.** LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000; 24: 153-156.
19. **Pezzolesi MG, Katavetin P, Kure M, Poznik GD, Skupien J, Mychaleckyj JC, Rich SS, Warram JH, Krolewski AS.** Confirmation of genetic associations at ELMO1 in the GoKinD Collection supports its role as a susceptibility gene in diabetes nephropathy. *Diabetes* 2009; 58: 2698-2702.
20. **Shimazaki A, Tanaka Y, Shinosaki T, Ikeda M, Watada H, Hirose T, Kawamori R, Maeda S.** ELMO1 increases expression of extracellular matrix proteins and inhibits cell adhesion to ECMs. *Kidney Int* 2006; 70: 1769-1776.
21. **Leak TS, Perlegas PS, Smith SG, Keene KL, Hicks PJ, Langefeld CD, Mychaleckyj JC, Rich SS, Kirk JK, Freedman BI, Bowden DW, Sale MM.** Variants in intron 13 of the ELMO1 gene are associated with diabetic nephropathy in African American. *Ann Hum Genet* 2009; 73: 152-159.
22. **Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, Koya D, Babazono T, Tanaka Y, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Imanishi M, Shinosaki T, Yanagimoto T, Ikeda M, Omachi S, Kashiwagi A, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakajima M, Nakamura Y, Maeda S.** Genetic variation in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54: 1171-1178.
23. **Ramírez VE, Arnaud M del R, Delisle H.** Prevalence of the metabolic syndrome and associated lifestyles in adult males from Oaxaca, México. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 94-102.
24. **Pennock CA, Mott MG, Batstone GF.** Screening for mucopolysaccharidosis. *Clin Chim Acta* 1970; 27:93.
25. **Pncok CA, White F, Wharton BA.** CPC precipitable uronic acid: creatinine ratio in random urine samples collected from normal children. *Acta Paediatr Scand* 1972; 61: 125.
26. **Graddock JG Jr, Kerby GP.** Urinary excretion of acid mucopolysaccharides by diabetic patients. *J Lab Clin Med* 1955; 46: 193-198.
27. **Topete-González LR, Ramirez-Garcia SA, Mazariegos MA, Charles-Niño C, Davalos-Rodríguez IP, Rincón AR, Cortes-Sanabria L, Villa-Runano N, Mosso-González C, Ramón CL, García-Cruz D, Dávalos Rodríguez NO.** Polimorfismo G>A en el intrón 13 del gen *ELMO1* relacionado con nefropatía diabética en población mexicana. *Archivos de Ciencia* 2013; 5: 15.
28. **Topete-González LR, Ramirez-Garcia SA, Charles-Niño C, Villa-Ruano N, Mosso-González C, Dávalos Rodríguez NO.** Polimorfismo g.37190613 G>A del gen ELMO1 en población Mexicana, marcador potencial para la patología clínico-quirúrgica. *Cir Cir* 2014; 82 (4): 403-412.
29. **Khuory MJ, Beaty TH, Cohen BH.** En *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1993
30. **Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A.** Principales medidas en epidemiología. *Salud Publica Mex* 2007; 42: 337-348.
31. **Flores AE, Burgete AI, Salazar ME.** Diseños

- de Investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública*. 2012; 31: 88-94
32. **Hanler A, Rosenberg D, Monahan C.** En *Analytic Methods in Maternal and Child Health*. Washington D.C: HARSA-MCHB-UIC, 1998.
  33. **Van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA, Aten J, Rutjes N, Roestenberg P, Goldschmeding R, Zcharia E, Vlodavsky I, van der Vlag J, Berden JH.** Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 2100-2108.
  34. **Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, Brøns C, Pilgaard K, Grunnet L, Vielwerth S, Alibegovic A.** Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65: 137-143.
  35. **Millis RM.** Epigenetics and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 21-28.
  36. **Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Vázquez-Cárdenas P, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Guillén R, Riba L, Rodríguez-Torres M, Guerra-García MT, Guillén-Pineda LE, Choudhry S, Del Bosque-Plata L, Canizales-Quinteros S, Pérez-Ortiz G, Escobedo-Aguirre F, Parra A, Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT.** Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes* 2012; 61: 3314-3321.
  37. **SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Márquez-Luna C, García-Ortíz H, Gómez-Vázquez MJ, Burt NP, Aguilar-Salinas CA, González-Villalpando C, Florez JC, Orozco L, Haiman CA, Tusié-Luna T, Altshuler D.** Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 2014; 506: 97-101.
  38. **Cruz M, Valladares-Salgado A, Garcia-Mena J, Ross K, Edwards M, Angeles-Martinez J, Ortega-Camarillo C, de la Peña JE, Burguete-Garcia AI, Wachter-Rodarte N, Ambriz R, Rivera R, D'artote AL, Peralta J, Parra EJ, Kumate J.** Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 261-270.
  39. **Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, Espinoza-Rojo M, Estrada-Velasco BI, Piza-Roman LF, Aguilera P, Burguete-García AI.** A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet* 2011; 75(5): 612-620.
  40. **Baschetti R.** Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J R Soc Med* 1998; 91: 622-625.





# Investigación Clínica

Vol. 56. N°4 \_\_\_\_\_

*Esta revista fue editada en formato digital y publicada en diciembre de 2015, por el **Fondo Editorial Serbiluz**, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela*

[www.luz.edu.ve](http://www.luz.edu.ve)  
[www.serbi.luz.edu.ve](http://www.serbi.luz.edu.ve)  
[produccioncientifica.luz.edu.ve](http://produccioncientifica.luz.edu.ve)