



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**

**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS T759T DEL GEN SUR-1 y  
E23K DEL GEN Kir 6.2 EN PACIENTES MEXICANOS CON DMT2 EN  
TRATAMIENTO CON SULFONILUREAS “**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO

**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN FARMACOLOGIA**

PRESENTA:

**MCyP MARTÍN AGUILAR JUÁREZ**

DIRECTORES

DR. ÁNGEL MILIAR GARCÍA

DR. RAFAEL CAMPOS RODRÍGUEZ

ENERO 2009



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

SIP-14

*ACTA DE REVISIÓN DE TESIS*

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 12:00 horas del día 21 del mes de enero del 2009 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina para examinar la tesis de titulada:

“Caracterización de los polimorfismos T759T del gen SUR-1 y E23K del gen Kir 6.2 en pacientes mexicanos con DMT2 en tratamiento con sulfonilureas”

Presentada por el alumno:

Aguilar

Apellido paterno

Juárez

Apellido materno

Martín

Nombre(s)

Con registro: 

A	0	6	0	4	0	3
---	---	---	---	---	---	---

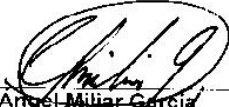
aspirante de:

Maestría en Ciencias en Farmacología

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

**LA COMISIÓN REVISORA**

Director de tesis

  
 Dr. Angel Millar García


Directora de tesis

  
 Dr. Rafael Campos Rodriguez

  
 Dr. Pedro López Sánchez

  
 Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza

  
 Dra. Rosa Adriana Jarillo Luna

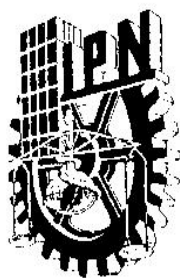
  
 Dra. María Elena Hernández Campos

EL PRESIDENTE DEL COLEGIO

  
 Dr. Eleazar Lara Padilla



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
 I.P.N.  
 SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de México, D. F. el día 20 del mes de febrero del año 2009, el que suscribe Aguilar Juárez Martín alumno del Programa de Maestría en Ciencias en Farmacología con número de registro A060403, adscrito a la Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del Dr. Ángel Miliar García y Dr. Rafael Campos Rodríguez y cede los derechos del trabajo intitulado **Caracterización de los polimorfismos T759T del gen SUR-1 y E23K del gen Kir 6.2 en pacientes mexicanos con DMT2 en tratamiento con sulfonilureas**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [avimartin@yahoo.com.mx](mailto:avimartin@yahoo.com.mx). Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
**MARTÍN AGUILAR JUÁREZ**  
Nombre y firma

“El presente trabajo de tesis se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular de la Sección de estudios de Postgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección del Dr. Ángel Miliar García y del Dr. Rafael Campos Rodríguez.”

## ÍNDICE

Resumen.....	11
Abstract.....	12
Introducción.....	13
Definición de Diabetes Mellitus.....	13
Epidemiología.....	14
Clasificación.....	16
Complicaciones de la Diabetes Mellitas.....	18
Diagnóstico.....	19
Consideraciones genéticas de la Diabetes Mellitas.....	20
Tratamiento.....	23
Sulfonilureas.....	24
Farmacocinética de las sulfonilureas.....	25
Mecanismo de acción de las sulfonilureas.....	26
Receptores de las sulfonilureas.....	27
Polimorfismos del canal de K <sup>+</sup> ATP.....	31
Justificación.....	34
Hipótesis.....	34
Objetivos.....	34
Objetivo general.....	34
Objetivos particulares.....	35
Materiales y métodos.....	35
Resultados.....	48
Discusión.....	66
Conclusión.....	73
Perspectivas.....	73
Bibliografía.....	74
Anexos.....	82

Anexo 1. Secuencia de la proteína ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8.....	83
Anexo 2. Secuencia de la proteína ATP sensitive inward rectifier potassium channel 11.....	84
Anexo 3. Hoja de consentimiento informado.....	85
Anexo 4. Historia clínica.....	86
GLOSARIO.....	111

## RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de la Diabetes Mellitus en la Republica Mexicana.....	16
Figura 2. Componente genético de la DMT2.....	21
Figura 3. Mecanismo de acción de las sulfonilureas.....	27
Figura 4. Las diferentes subunidades que conforman el canal de K <sup>+</sup> ATP.....	28
Figura 5. Estructura octamerica del canal de K <sup>+</sup> ATP de la célula β pancreática....	29
Figura 6. Estructura del receptor SUR1.....	30
Figura 7. Estructura del receptor de Sulfonilurea.....	30
Figura 8. Esquema de la proteína y secuencia del gen SUR1 y los polimorfismos asociados.....	32
Figura 9. Imagen representativa de la electroforesis en geles de agarosa para identificar DNA geonómico.....	50
Figura 10. Análisis de disociación para detectar el polimorfismo en SUR1.....	51
Figura 11. Secuencia del gen SUR1.....	52
Figura 12. Análisis de disociación para detectar el polimorfismo en kir6.2.....	52
Figura 13. Imagen representativa de la secuencia del gen Kir6.2.....	53

## RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de la DMT 2 en diferentes poblaciones.....	15
Tabla 2. Polimorfismos asociados a la DMT 2.....	23
Tabla 3. Sulfonilureas actualmente disponibles en México.....	25
Tabla 4. Mezcla de reactivos empleados en la genotipificación del gen Sur1 exón 18 .....	44
Tabla 5. Condiciones de la PCR tiempo real empleadas para la genotipificación del gen SUR1.....	44
Tabla 6. Mezcla de reactivos empleados en la genotipificación del gen Kir6.2.....	45
Tabla 7. Descripción por género de población estudiada.....	48
Tabla 8. Asociación de padecimientos en pacientes con DMT2.....	48
Tabla 9. Características clínicas, antropométricas y de laboratorio de pacientes con DMT2.....	49
Tabla 10. Características clínicas, antropométricas y de laboratorio de pacientes con DMT2 por género .....	49
Tabla 11. Descripción de porcentajes de polimorfismos de los genes SUR1 y Kir6.2 en nuestro grupo de estudio.....	53
Tabla 12. Descripción de las variantes alelicas estudiadas con relación a las variables bioquímicas y antropométricas.....	54



Tabla 13. Análisis descriptivo de proporciones de tratamiento y presencia de alelos del polimorfismo del gen SUR1.....	55
Tabla 14. Análisis descriptivo de proporciones específicas de tratamiento y presencia de polimorfismo del gen SUR1 en relación al control/descontrol de glucosa.....	56
Tabla 15. Análisis descriptivo de proporciones de tratamiento y presencia de alelos del polimorfismo E23K del gen Kir6.....	56
Tabla 16. Análisis descriptivo de proporciones específicas de tratamiento y presencia de polimorfismo del gen Kir6.2 en relación al control/descontrol de glucosa.....	57
Tabla 17. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de glucosa.....	58
Tabla 18. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de Hemoglobina Glucosilada.....	59
Tabla 19. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de colesterol.....	60
Tabla 20. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de Triglicéridos.....	61
Tabla 21. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles de Glucosa.....	62
Tabla 22. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles de hemoglobina glicosilada.....	63
Tabla 23. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles colesterol.....	64
Tabla 24. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles triglicéridos.....	65

## RELACIÓN DE GRAFICAS

Grafica 1. Análisis de regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Glucosa.....	58
Grafica 2. Análisis de regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Hemoglobina Glicosilada.....	59
Grafica 3. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Colesterol.....	60
Grafica 4. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Triglicéridos.....	61
Grafica 6. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Glucosa.....	62
Grafica 7. Asociación de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Hemoglobina glicosidasa.....	63
Grafica 8. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Colesterol.....	64
Grafica 9. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Triglicéridos.....	65

## RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad heterogénea, caracterizada por un conjunto de síndromes de etiopatogenia multifactorial cuyo nexo común es el trastorno metabólico, principalmente la hiperglucemia crónica. Dicha alteración es producida por un déficit relativo o absoluto en la secreción de insulina o bien una resistencia periférica a la acción de la insulina. Uno de los tratamientos para el control de la glucemia en DM2 es el empleo de las sulfonilureas, los cuales estimulan la secreción de insulina al unirse al receptor SUR-1 en células  $\beta$  pancreáticas, bloqueando el conducto de potasio dependiente de ATP, despolarizando la membrana e incrementando la conductancia de calcio al interior de la célula propiciando con esto la liberación de insulina. Los canales  $K^+$ ATP del páncreas están formados por un canal con rectificación entrante (Kir6.2) y un receptor con alta afinidad a las sulfonilureas (SUR1). Estos canales tienen una función primordial en la regulación de la secreción de insulina. En este estudio se identificaron dos polimorfismos (ACC→ACT) y (CGA→CAA) del gen SUR1 y Kir6.2 respectivamente; se realizó un análisis genotipo-fenotipo de los individuos estudiados en donde las variables clínicas observadas como glucosa sanguínea, hemoglobina glicosilada, triglicéridos en sangre, colesterol total y el índice de masa corporal fueron examinadas mediante pruebas estadísticas en relación a la presencia de las variantes alélicas encontradas. Los resultados mostraron que los polimorfismos estudiados, no tienen asociación significativamente estadística con casi todas las valores alterados; de las variables estudiadas, solo se encontró que los niveles de triglicéridos mostraron una asociación con la presencia del alelo homocigo para Kir6.2. Por otro lado, también se observó que los individuos estudiados, tanto los que presentaron polimorfismos como los que no, presentaron descontrol de los niveles de glucosa sanguínea y hemoglobina glicosilada, aún con tratamiento farmacológico.

## ABSTRACT

The Diabetes mellitus is a heterogeneous disease, characterized by a multifactorial etiopathogenesis of syndromes whose common bond is a metabolic disorder, mostly chronic hyperglycemia. This alteration is caused by a relative or absolute deficiency in insulin secretion or peripheral resistance to insulin action. One of the treatments for glycemic control in DM2 is the use of sulfonylureas, which stimulate insulin secretion by binding to SUR-1 receptor on pancreatic  $\beta$  cells, blocking the duct-dependent potassium ATP, the membrane depolarised and increasing the conductance of calcium inside the cell propitiating this release insulin.  $K^+$ ATP channels of the pancreas are formed by a channel with input correction (Kir6.2) and a receptor with high affinity for sulfonylureas (SUR1). These channels have a role in regulating insulin secretion. This study identified two polymorphisms (ACC→ACT) and (CAA→CGA) gene SUR1 and Kir6.2, respectively, was analyzed genotype-phenotype studies of individuals where the clinical outcome variables such as blood glucose, glycated hemoglobin , blood triglycerides, total cholesterol and body mass index were examined using statistical tests in relation to the presence of allelic variants found. The results showed that the polymorphisms studied, no significant statistical association with almost all of the values changed, the variables studied, we found that only triglyceride levels showed an association with the presence of allele homocigo for Kir6.2. It also observed that the individuals studied, while those with no polymorphisms such as those presented uncontrolled blood glucose levels and glycated hemoglobin, even with drug treatment.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) es un problema de salud a nivel mundial que se presenta en mayor proporción en los países en vías desarrollo. En México se ha observado un aumento continuo del padecimiento desde hace más de 30 años.

En 1998 ya se tenían datos que indicaban una tasa de mortalidad de 43.3 por 100,00 habitantes, así como un 9.4% del total de las defunciones. Actualmente se estima que en México existen 4.5 millones de pacientes diabéticos y que un 8.2% de la población de 20 a 69 años presenta la enfermedad, el número de nuevos casos de la DMT2 por año, en el Occidente del país es aún mayor que el promedio nacional con un aumento extraordinario en los últimos 10 años al pasar de 100 nuevos casos por 100,000 habitantes en 1998 a 460 por 100,000 habitantes en 1998. (King, et al; 1998).

Si bien actualmente la DMT2 es uno de los principales problemas epidemiológicos y emergentes en nuestro país, existen estimaciones que para el año 2025 se podría llegar a triplicar el número de casos. (Amos et al; 1997)

La DMT2 se ha asociado a una multiplicidad de condiciones donde el proceso de envejecimiento, la genética, el medio ambiente y la cultura interaccionan de una manera compleja dando como resultados un incremento impresionante de la enfermedad particularmente en grupos sociales que han mudado rápidamente del estilo de vida tradicional al moderno. De manera especial se ha señalado que la obesidad, el sedentarismo y el estrés pueden favorecer la aparición de la presentación de esta y otras enfermedades. (Patrick et al; 1986)

### Definición de Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus, es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria, y con participación de diversos factores ambientales de los cuales los más sobresalientes son la obesidad, el sedentarismo, así como factores genéticos, debido a que es una enfermedad poligénica y heterogénea cuyo nexo en común

es la hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta el metabolismo intermedio de carbohidratos, grasas y proteínas. Esta situación de hiperglucemia ocasiona complicaciones crónicas de tipo microvascular, macrovascular y/o neuropático que son comunes a todos los tipos de Diabetes Mellitus. (ADA, 2008)

## Epidemiología

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo con grandes repercusiones socio-económicas, que ha llamado la atención por el incremento masivo en el número de afectados, actualmente el 3% de la población mundial tienen DMT2 y se dice que este número se duplicará en los próximos años. En México la forma más frecuente de Diabetes Mellitus es la diabetes tipo 2 (DMT2), que representa el 90% del total y su prevalencia es del 11.3% entre edades de 18 a 65 años, una de las más altas del mundo. Hay que destacar que el 50% de los individuos con diabetes mellitus tipo 2 no han sido diagnosticados y que el 20% de los pacientes que se diagnostican de diabetes tipo 2 presentan datos de complicaciones crónicas ya en el momento del diagnóstico. El INEGI en el 2004 refiere que en México esta enfermedad es la primera causa de muerte con 13.2% de tasa  $\frac{1}{2}$  (INEGI/Secretaría de Salud 2004). (Contreras, 2002). El control de la glicemia es el objetivo prioritario del tratamiento de la DMT2, ya que con ello se busca reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes, como la neuropatía, nefropatía y retinopatía. (ADA, 1997).

Existen variaciones geográficas y étnicas en la prevalencia de la DMT2, ya en muchos estudios se ha sugerido que existe influencia genética, ello sugiere la heterogeneidad genética de la DMT2, como ejemplo se ha descrito que en países europeos como Inglaterra, la prevalencia es de aproximadamente 2%, mientras que en América del Norte es de 8%. Entre los grupos étnicos con prevalencia alta (del 24 al 50%) se encuentra el grupo micronesio de Nauru en una isla del Pacífico

Central y los indios Pima y Papago en Arizona, EUA; las prevalencias más bajas (0%) se presentan en comunidades indígenas sin mestizaje en el norte de México y menor a 3% en comunidades tradicionales de los países como Malí y Malasia. (Tabla1) (Bennet, et al; 1999).

Población	Prevalencia %	Año
Indígenas Duranguenses (México)	0.0	1996
Mali	0.9	1987
Ingléses	2.0	1997
Malais villa tradicional (Malasia)	2.8	1993
Mestizos duranguenses rurales	3.3	1991
Finlandeses	5.0	1989
Brasileños	6.0	1993
México	7.2	1993
Estadounidenses	8.0	1998
Maheis (Seychelles)	8.8	1991
Mestizos duranguenses urbanos	9.0	1991
Chinos (Taiwan)	9.1	1997
Indúes urbanos (India)	13.7	1999
Puertorriqueños	16.2	1990
Chinos (Mauricio)	16.6	1990
Aborígenes australianos	22.0	1993
Iraníes (Baherin)	23.0	1998
Micronesios (Nauru)	24.0	1993
Árabes Jaafari (Baherin)	25.0	1998
Árabes Sunni en Baherin	48.0	1998
Indios Pima	50.0	1993

Tabla 1. Prevalencia de la DMT 2 en diferentes poblaciones. (Carrillo y Panduro, 2001)

Además, algunos reportes han demostrado que la incidencia global de DMT2 en la república Mexicana en 1993 fue de 7.2% y que tiene una variación regional significativa (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 1997), mientras que en la ciudad de México la tasa cruda de frecuencia fue de 8.7% (Rull R, et al; 1995). En algunas comunidades tradicionales o rurales de los estados de Oaxaca y Durango, se ha reportado una frecuencia DMT2 de menos del 3% (Shulz-LO, 1995 y Castro, et al; 1997 y Guerrero, et al; 1996), en tanto, que el sureste de México, dicha incidencia en la población rural y la urbana parece ser hasta de 11.7% (Figura 1) (Vargas et al; 1994)

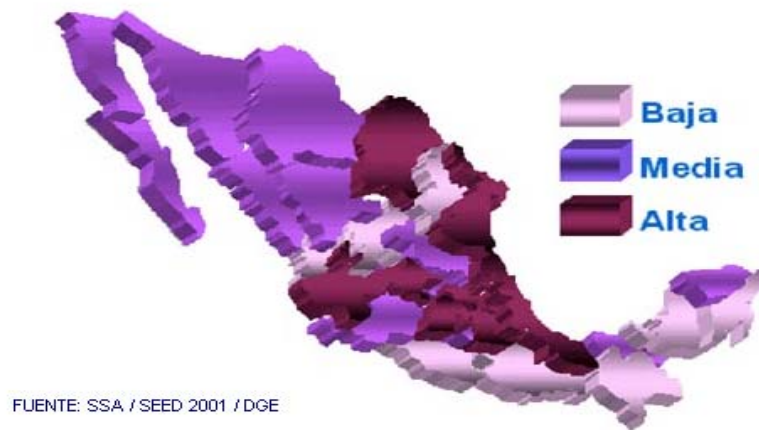


Figura 1. Incidencia de la diabetes mellitus en la república mexicana

## Clasificación

De acuerdo la NOM-015-SSA2-2001 y la ADA 2008, la Diabetes Mellitus se ha clasificado basados en su etiología con fines de diagnóstico y tratamiento en:

1 Diabetes Tipo 1.

1.1 Mediada inmunitariamente

1.2 Idiopática

2 Diabetes Tipo 2.

3. Otros tipos específicos:

3.1 Defectos genéticos en la función de las células beta, que comprende varias entidades.

3.2 Cromosoma 12, HNF-1 alfa (antes MODY 3).

3.3 Cromosoma 7, glucoquinasa (antes MODY 2).

3.4 Cromosoma 20, HNF-4 alfa (antes MODY 1).

3.5 Mutaciones puntiformes del DNA mitocondrial asociado a sordera.

3.6 Otros.

4. Defectos genéticos en la acción de la insulina

4.1 Resistencia a la insulina tipo A.

4.2 Leprecaunismo.



- 4.3 Síndrome Rabson-Mendenhall.
- 4.4 Diabetes lipoatrófica.
- 4.5 Otros.
- 5 Enfermedades del páncreas exócrino
  - 5.1 Pancreatitis.
  - 5.2 Trauma/pancreatectomía.
  - 5.3 Neoplasia.
  - 5.4 Fibrosis quística.
  - 5.5 Hemocromatosis.
  - 5.6 Pancreatopatía fibrocalculosa.
  - 5.7 Otras.
- 6. Endocrinopatías
  - 6.1 Acromegalia.
  - 6.2 Síndrome de Cushing.
  - 6.3 Glucagonoma.
  - 6.4 Feocromocitoma.
  - 6.5 Hipertiroidismo.
  - 6.6 Otras.
- 7. Diabetes inducida químicamente, o por drogas
  - 7.1 Vacor.
  - 7.2 Pentamidina.
  - 7.3 Ácido nicotínico.
  - 7.4 Glucocorticoides.
  - 7.5 Hormonas tiroideas.
  - 7.6 Diazóxido.
  - 7.7 Agonistas beta-adrenérgicos.
  - 7.8 Tiazidas.
  - 7.9 Otros.
- 8. Infecciones
  - 8.1 Rubéola congénita.
  - 8.2 Citomegalovirus.

8.3 Otros.

9. Diabetes poco común mediada inmunitariamente

9.1 Síndrome de “stiff-man”.

9.2 Anticuerpos contra el receptor de insulina.

9.3 Otros.

10. Otros síndromes genéticos, algunas veces asociados con diabetes

10.1 Síndrome Dawn.

10.2 Síndrome Klinefelter.

10.3 Síndrome Turner.

10.4 Síndrome Wolfram.

10.5 Otros.

11. Diabetes gestacional.

(NOM-015-SSA2-2001; ADA, 2008)

## Complicaciones de la Diabetes Mellitus

En la actualidad la Diabetes Mellitus es una de las principales causas de morbimortalidad en muchos países de América. (Alleyne, 1996)

Ha sido probado que los diabéticos sufren cardiopatías y otras complicaciones si se comparan con la población no diabética.

Las lesiones de los pies en el diabético o pie diabético como también se le conoce, constituyen un problema no solo médico sino también social y económico. Por lo general, aparecen en edades avanzadas y sus secuelas más graves son las amputaciones.

La experiencia ha enseñado que gran parte de las amputaciones realizadas en los diabéticos podrían evitarse con una buena atención diabetológica que incluye consejos elementales en relación con el cuidado de los pies.

Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares. Específicamente, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía (cardiopatía isquémica,

enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular). Las complicaciones no vasculares comprenden problemas como gastroparesia, disfunción sexual y afecciones de la piel. El riesgo de complicaciones crónicas aumenta con la duración de la hiperglucemia; suelen hacerse evidentes en el transcurso del segundo decenio de la hiperglucemia. Como la DM de tipo 2 puede tener un período prolongado de hiperglucemia asintomática, muchos individuos con DM de tipo 2 presentan complicaciones en el momento del diagnóstico. (Mc Cook et al, 1997, Boulton, 1998)

La DM tipo 2 se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la secreción de esta hormona. Por lo tanto, en fases iniciales, se genera una situación de hiperinsulinismo y, generalmente, hiperglucemia. Es en este momento en el que puede existir un grado de hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en diferentes receptores tisulares (macroangiopatía), pero sin causar sintomatología que permita el diagnóstico clínico. Durante este periodo asintomático es posible demostrar la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono mediante una determinación de la glucemia plasmática basal o de la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa. Por esta situación, en la DM tipo 2, los síntomas comienzan de forma más gradual que en la DM tipo 1. En fases tardías de la enfermedad, aparece el fracaso de la célula  $\beta$  con hipoinsulinismo e hiperglucemia. (ADA; 2008, OMS; 1998)

#### Diagnóstico:

Se establece el diagnóstico de diabetes, si cumple cualquiera de los siguientes criterios: presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l); glucemia plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l); o bien glucemia  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) a las dos horas después de carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, con descompensación metabólica aguda, el diagnóstico debe confirmarse repitiendo la prueba otro día.

Se establece el diagnóstico de glucosa anormal en ayuno, cuando la glucosa plasmática o en suero es  $\geq 110$  mg/dl (6,1 mmol/l) y  $< 126$  mg/dl (6,9 mmol/l).

Se establece el diagnóstico de intolerancia a la glucosa, cuando la glucosa plasmática, a las dos horas poscarga, es  $\geq 140$  mg/dl (7,8 mmol/l) y  $< 200$  mg/dl (11,1 mmol/l). (NOM-015-SSA2-2001).

#### Diabetes Gestacional.

Antes de efectuar la prueba de tolerancia a la glucosa, se deberá realizar la prueba de detección en toda embarazada entre las semanas 24 y 28 de gestación.

Si una hora después de una carga de 50 g de glucosa por vía oral, se encuentra una glucemia plasmática  $> 140$  mg/dl, se efectuará la prueba diagnóstica.

Se establece el diagnóstico de diabetes gestacional, si durante las semanas 24 a 28 del embarazo se presentan dos o más de los siguientes valores: en ayuno  $> 105$  mg/dl; y, después de una carga de glucosa en ayuno de 100 g, valores superiores a 190 mg/dl a la hora poscarga, 165 mg/dl a las dos horas poscarga y 145 mg/dl a las tres horas. (NOM-015-SSA2-2001)

#### Consideraciones genéticas de la Diabetes Mellitus Tipo 2

La búsqueda de un gen único de la DMT2 ha sido infructuosa, si bien ha habido avances importantes en la identificación de genes relacionados con la DMT2, denominados genes candidato. El procedimiento usual de la asociación consiste en relacionar uno o más genes con base su función o relación biológica, buscando variantes en la secuencia del DNA que se asocien al fenotipo de la enfermedad. Hasta ahora se conocen más de 250 genes relacionados con DMT2 (figura 2), entre los cuales destacan genes que codifican para proteínas involucradas en la señalización de la insulina, en el transporte de glucosa, en la síntesis de glucógeno, en la síntesis y absorción de ácidos grasos y en la diferenciación adipocítica. (Cruz, et al; 2005) (Tusié, 2002)



activado por proliferadores peroxisomales (PPAR $\gamma$ ), el cual juega un papel importante en la diferenciación celular de adipocitos, el metabolismo de lipoproteínas y la sensibilidad a la insulina

El gen que codifican para el receptor de insulina (IRS1), es una proteína estructural del receptor de insulina que participa activamente en la cascada de señalización inducida por este receptor, conduciendo a la activación de múltiples efectores que transmiten la señal producida por insulina a una multitud de vías intracelulares que regulan los procesos de diferenciación, crecimiento, sobrevivencia y metabolismo celular (Sesti y col, 2001). Mutaciones en este receptor puede tener importancia con respecto a la resistencia a la insulina que se produce en la DMT2, el polimorfismo más frecuente es el G972R, es el que se ha estudiado con más profundidad. Es propio de la poblaciones de raza blanca y presenta una prevalencia del 5.8% en la población normal y del 10.7% en pacientes con DMT2. Entre los individuos de raza blanca que son obesos y portadores de este polimorfismo muestran una sensibilidad reducida a la insulina cuando son sometidos a pruebas de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral. (Horikawa Y, et al 2000). La proteasa Calpaína 10 (CAPN-10) puede tener efectos específicos en el metabolismo de glucosa en tejidos blanco de insulina. CAPN10 tiene un papel importante en la supervivencia de las células  $\beta$  pancreáticas (Jonson y Col, 2004) y recientemente se ha descubierto evidencia de su papel como regulador de exocitosis de insulina en estas células (Marshall y col. 2004). El SNP 43 y SNP 44 se han asociado a un aumento en el riesgo de padecer DTM2 en población México-Americana (Horikawa y col, 2000), el receptor 1 de sulfonilurea (SUR1), para el rectificador de ingreso de potasio (Kir6.2).

Gen	polimorfismo	referencia
PPARG	Pro12Ala	Nat Genet 20:284, 1998
IRS1	Gly972Arg	J Clin Endocrinol Metab 81:1657, 1996
INS	-23A/T	Diabetes 49:126, 2000
INSR	Val985Met	J Clin Endocrinol Metab 84:1002, 1999
FABP2	Ala54Thr	J Clin Invest 95:1281, 1995
TNF $\alpha$	-238A/G	Diabetologia 41:430, 1998
ABCC8 (SUR)	C/T exon22	Diabetes 45:825, 1996
ADRB2	Gln27Glu	Diabetologia 42:98, 1999
ADRB3	Trp64Arg	N Engl J Med 333:348, 1995
KCNJ11	Glu23Lys	Diabetologia 41:1511, 1998
PON2	Ala148Gly	J Clin Endocrinol Metab 82:3373, 1997
GYS1	Met416Val	Diabetologia 40:947, 1997
GCCR	Gly40Ser	Nat Genet 9:299, 1995
IAPP	Ser20Gly	Diabetes 45:1279, 1996

Tabla 2. Polimorfismos asociados a la Diabetes Mellitus Tipo 2 (Salido; 2001)

## Tratamiento

Los pilares del tratamiento del diabético son la dieta, el ejercicio, la educación (el autocontrol) y el tratamiento farmacológico. El diabético tipo 2 cuenta hoy en día con diversos fármacos a su disposición, entre los que tenemos los hipoglucemiantes orales y entre ellos uno de los grupos más utilizados son las sulfonilureas, las cuales son utilizadas para el control de la hiperglucemia en aquellos pacientes diabéticos tipo 2 en los que no es posible lograr el control apropiado solo con la dieta y la práctica de ejercicio físico. (Contreras, et al; 2002).

El tratamiento de la diabetes tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por esta enfermedad o por sus complicaciones.

Cerca del 90% de los pacientes con DMT2 requiere tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales (Riddle MC; et al; 1999 e Inzucchi et al; 2002). En México, la NOM-015-SSA2-2001 señala que las sulfonilureas son el medicamento de primera elección para los pacientes con DMT2.

## Sulfonilureas

El descubrimiento de las sulfonilureas fue, como el de otros muchos fármacos, accidental. En 1942, Janbon y col, (Contreras, et al; 2002) observaron que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación. Estas observaciones se extendieron rápidamente y la 1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida) fue la primera sulfonilurea clínicamente útil en el tratamiento de la diabetes. Posteriormente, este compuesto dejó de utilizarse por sus efectos sobre la médula ósea, pero condujo al desarrollo de toda una clase de sulfonilureas.

Desde estas primeras observaciones un buen número de sulfonilureas de primera y segunda generación han sido sintetizadas y hoy día, una gran cantidad de ellas tienen amplia utilización clínica en el tratamiento de la DMT 2. (Johansen K. 1999) El tipo de hipoglucemiante que más se recetaba médicamente era la glibenclamida, que es una sulfonilurea de segunda generación, Moradiant (1996) menciona que los pacientes que deben recibir sulfonilureas son los que han sido diagnosticados con la enfermedad o los que tengan menos de 40 años, con un tiempo de evolución menor a los 5 años y una concentración de glucosa hasta 30 mg/dl.

A principio de los años 80 se descubrió que la acción de las sulfonilureas se debe a la ocupación de un receptor de la membrana de la célula  $\beta$  del páncreas, el SUR1. La Tolbutamina, pertenece a la primera generación de las sulfonilureas, muestra una baja afinidad hacia este receptor, mientras que la glibenclamida, glipzida y otras sulfonilureas de la segunda generación tiene una elevada afinidad. En la actualidad, se han hechos enormes avances en el conocimiento del mecanismo de acción de estos fármacos dilucidándose no solo la existencia de los receptores de sulfonilurea (SUR); sino también su funcionamiento. (Contreras, et al; 2002).



Tabla 3. Sulfonilureas actualmente disponibles en México

Droga (Marca Registrada)	Dosificación diaria (mg)	Duración de la acción (h)
Sulfonilureas de Segunda Generación		
Glibenclamida (Euglucon) Comp. 5m	2.5-20	16-24
Gliburida (Glynase)	1.5-12	12-24
Glipizida (Minidiab)* Comp. 5mg	2,5-40*	12-24
Gliclazida 80mg/ 30MR	40-320	12-15
Glimepiride (Amaryl) Comp. 2 y 4mg	1-8	16-24
Sulfonilureas de Primera Generación		
Cloropropamida (Dabinese) Tab. 250mg	100-500	60
Tolazamida	100-1000	12-24
Acetohexamida (Dymelor)	250-1500	12-18
Tolbutamida	500-3000	6-12

(NOM-015-SSA2-2001 )

### Farmacocinética de las Sulfonilureas

Las sulfonilureas se absorben en el tracto gastrointestinal, en el plasma. Aproximadamente 99% de ellas se encuentran unidas a proteínas, especialmente a la albúmina, aunque se ha informado que las de segunda y tercera generación se unen en menor grado a las proteínas plasmáticas. Los volúmenes de distribución de la mayoría de las sulfonilureas son de alrededor de 0.2 l/kg. La vía de excreción principal es la renal y raras veces biliar. Su vida media es de 3 a 36 hrs. En virtud del tiempo necesario para alcanzar una concentración óptima en el plasma, la mayoría de las sulfonilureas son más efectivas cuando se administran media hora antes de la ingesta de alimentos.

El metabolismo de la mayor parte de la sulfonilureas tiene lugar en el hígado. Así mismo, existen metabolitos con actividad biológica cuya excreción es por vía renal, lo cual implica que existe riesgo de toxicidad en general y de hipoglucemia, en particular, en pacientes con trastornos de la función hepática o renal. Además, para las sulfonilureas de primera y segunda generación, el uso concomitante de medicamentos como warfarina, cloranfenicol, trimetoprim/sulfametoxazol,

ranitidina, digitálicos o algunos beta bloqueadores, propicia interacciones medicamentosas que incrementan el riesgo de hipoglucemia.

### Mecanismo de acción de las Sulfonilureas

En condiciones normales la liberación de insulina en el páncreas esta sometida a múltiples factores de regulación, como son estímulos químicos, nerviosos y hormonales, siendo los más importantes las modificaciones de los principales sustratos energéticos (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos). El factor clave en el proceso de secreción de insulina es la existencia de unos canales específicos de  $K^+$  que son activados por ATP.

Normalmente a las concentraciones fisiológicas de ATP los canales están abiertos y contribuyen de forma sustancial a mantener el potencial de membrana en reposo de las células beta. Cuando el nivel de glucosa aumenta y penetra en la célula  $\beta$  a través del transportador GLUT2 y es metabolizada a glucosa 6-fosfato por la glucocinasa, cuyo gen es regulado por la insulina, aumenta el nivel extracelular de ATP; este aumento de ATP inhibe el canal de  $K^+$  sensible a ATP ( $K^+$ ATP de la subfamilia de Kir6.2) promueve la salida de este ión con lo que la célula  $\beta$  se despolariza que activando así a los canales  $Ca^{++}$  voltaje-dependientes y favorece la liberación de insulina (activación de Fosfolipasa  $A^2$ , formación de  $IP^3$  y diacilglicerol). Figura 3.

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por las células beta del páncreas y el aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona, siendo útiles en el tratamiento de diabéticos tipo 2. Su principal blanco es el receptor de sulfonilureas (SUR1) que es específicamente un componente ATP-sensible del canal de potasio (Aschoft, et al; 2000), se mecanismo implica el bloqueo de la salida de potasio de la célula  $\beta$  pancreática (Gribble and Reimann; 2003). Figura 3.

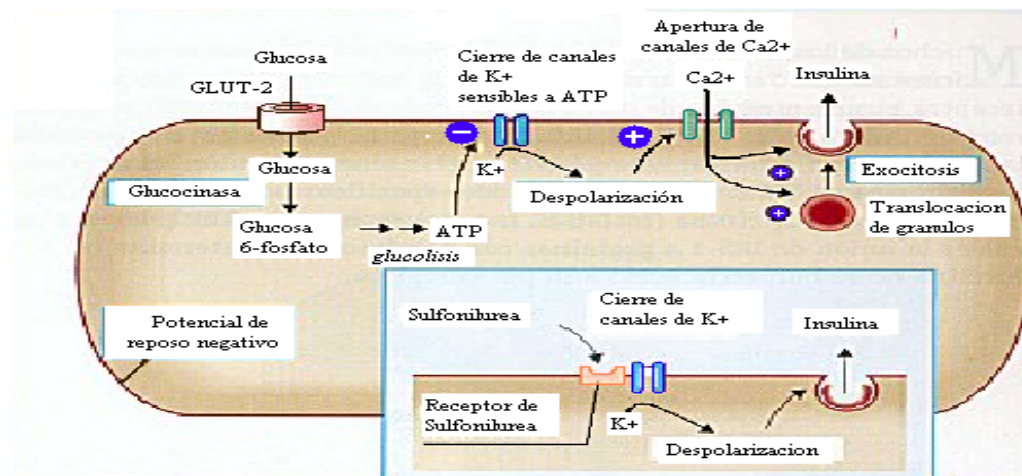


Figura 3. Mecanismo de acción de las sulfonilureas. De manera representativa se observa la fisiología normal de la célula  $\beta$  pancreática y el mecanismo de acción de las sulfonilureas. (P. Bravo, et al; 2002)

El 20% de los pacientes no responden desde el inicio del tratamiento con las sulfonilureas (fallo primario), el cual parece estar relacionado con el nivel de hiperglucemia; estos pacientes presentan una respuesta inicial pobre, es decir, una disminución del nivel de glucosa en ayunas menor de 20mg/dl, presentando también niveles menores de péptido C. Otros sujetos (3-5% por año) que responden inicialmente a tratamiento con sulfonilureas, a lo largo del tiempo normalmente entre 5 y 7 años, pueden presentar una falta de respuesta (fallo secundario), las razones no son completamente conocidas y parece ser multifactorial; así puede deberse al agotamiento de la capacidad de la célula beta para segregar insulina, mal cumplimiento dietético, obesidad o la aparición de infecciones o stress. Estudios realizados han sugerido que la disminución de la secreción basal de insulina y no la estimulada, es probablemente uno de los mayores factores asociados con la resistencia secundaria a sulfonilureas en Diabéticos tipo 2. (Rattarasarn, et al; 2002).

### Receptores de Sulfonilureas

El receptor de las sulfonilureas está constituido por dos tipos de subunidades:

La primera subunidad es una proteína que pertenece a la superfamilia de los canales K ATP con rectificación interna Kir (Jiang; 1994 y Inagaki; 1995). Estos canales Kir presentan dos subtipos Kir 6.1 y Kir 6.2, que se diferencian por su conductancia unitaria y por sus diferentes propiedades funcionales (Cui, et al; 2001). El Kir 6.2 se expresa predominantemente en las células  $\beta$  del páncreas, corazón, cerebro y músculo esquelético, y forma el poro del canal K+ATP en estos tejidos. Se ha postulado que tanto el Kir 6.1 como el Kir 6.2 forman el poro de los canales K+ATP en el músculo liso.

La segunda subunidad del canal K<sup>+</sup>ATP es un receptor para las sulfonilureas SUR, hasta la fecha, han sido reconocidos tres subtipos de receptores de las sulfonilureas el tipo pancreático SUR1 cuya inhibición facilita la secreción de insulina. El tipo cardiaco SUR2A provee protección miocárdica durante la isquemia, y el SUR2B del músculo liso vascular que participa en la tonicidad vascular (figura 4) (Aguilar-Bryan L, et al; 1995). También, se han llamado receptores de alta y de baja afinidad, encontrándose los primeros en las membranas de las células beta del páncreas y los segundos en tejido cardiaco, nervioso y muscular. (Li, et al; 2001).

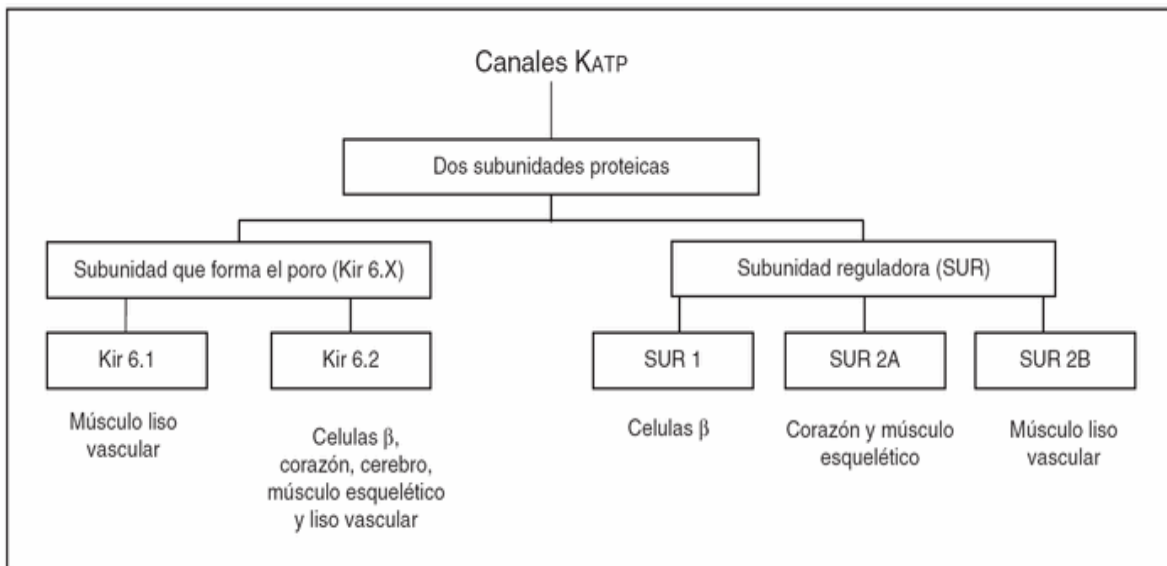


Figura 4. Las diferentes subunidades que conforman el canal de K<sup>+</sup>ATP

Los genes que codifican estas dos subunidades se localizan en el cromosoma 11p15.1 (Reis, et al; 2002).

Estos receptores son estructuras octaméricas de 4+4, constituidas por cuatro poros, formados por subunidades Kir6.2 complementadas por cuatro subunidades receptoras de sulfonilureas (figura 5); Kir6.2 forma el poro del canal, mientras que el receptor de sulfonilureas actúa como subunidad reguladora, dotando al canal con sensibilidad a la inhibición por sulfonilureas (figura 5) (Shyng, et al; 1997 y Gribble, et al; 1997).

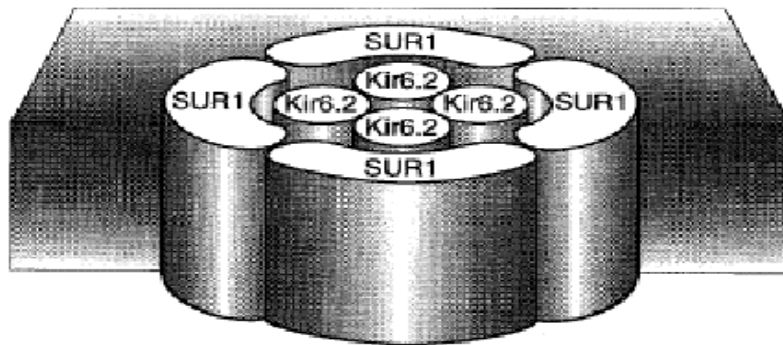


Figura 5. Estructura octamérica del canal de  $K^+$ ATP de la célula  $\beta$  del páncreas, constituida por 4 subunidades de Kir6.2 y 4 subunidades de SUR1

Se ha postulado que los receptores SUR pertenecen a la superfamilia de proteínas llamadas casetes de fijación al ATP (ATP-binding-cassette) o ABC. (Conti, et al; 2001). Proteínas que suelen tener una función transportadora o de bombeo, empleando ATP como fuente de energía. Esta superfamilia de proteínas, posee dos dominios intracelulares de unión de nucleótidos (NBF) y 17 dominios transmembrana (TMS). (Huopio, et al; 2002)

Los canales de potasio tipo Kir con rectificación hacia dentro, tienen sólo dos segmentos transmembrana, llamados M1 y M2. El segmento M1 tiene una cadena amino terminal y el M2 una cadena Carboxilo terminal orientadas hacia el espacio intracelular. Entre ambos segmentos hay un asa P que conforma la pared interior del canal (Huopio, et al; 2002) (Figura 6 y 7)

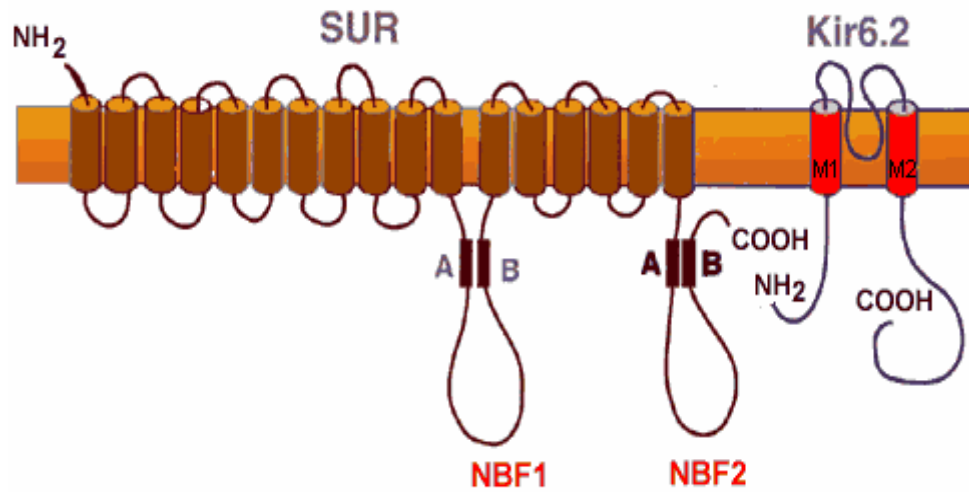


Figura 6 Imagen representativa de la estructura del receptor SUR1, con sus dos Subunidades (Sur1 y Kir6.2) y sus respectivos sitios transmembranales (Arduíno, et al; 2002)

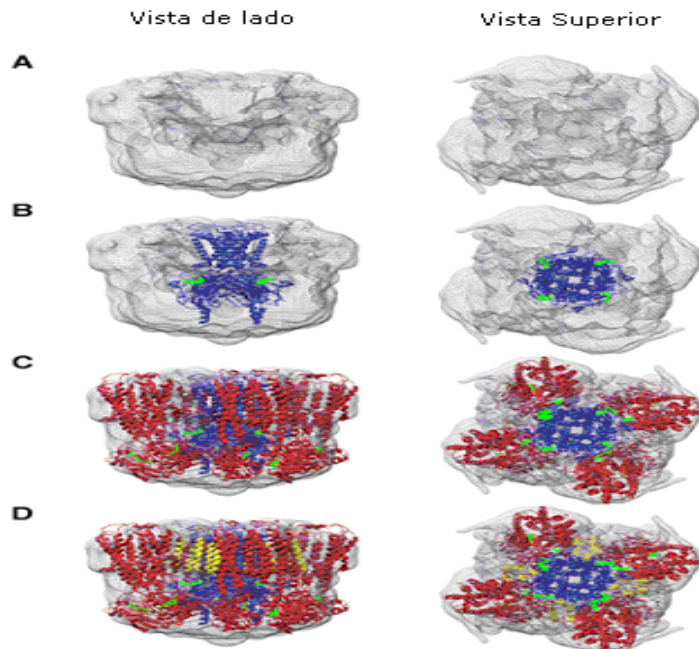


Figura 7. Estructura del receptor de Sulfonilurea. En este esquema tridimensional (A-D) se observa la estructura del receptor, de color azul se observa la subunidad Kir6.2, de color rojo, la subunidad SUR1, los sitios de unión para nucleótidos (NBF) de color amarillo y de verde las moléculas de ATP. (

Los receptores SUR han sido objeto de numerosos estudios, demostrándose su implicación en la génesis de patologías tal como la hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia (PHHI), donde una mutación en los genes del canal K-ATP de las células  $\beta$  del páncreas (SUR1 y KIR6.2) constituye la mayor causa conocida (Kassem, et al; 2001 y Otonkoski , et al; 1995)

Se ha sugerido que hay una asociación entre polimorfismos en el locus del gen del SUR1 o Kir6.2 y la diabetes de tipo 2, lo que contribuye a una susceptibilidad genética en algunas poblaciones (Reis, et al; 2002)

Por otra parte, otros autores no han identificado alteraciones en la región del cromosoma que incluye los genes del SUR1 y Kir6.2 en sujetos con diabetes de tipo 2 tanto de raza blanca como individuos japoneses (Ohta , et al; 1998) Por lo tanto, el rol de la mutación genética en el receptor SUR no se ha podido vincular de manera categórica, con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

#### Polimorfismos del canal K<sup>+</sup>ATP

En múltiples estudios el gen del receptor de las sulfonilureas SUR1, ha sido asociado con DMT2, aunque se han descritos varios polimorfismos para este gen como el del exón 18 (ACC→ACT; Tre759Tre), el exón 31 (AGG→AGA; Arg1273Arg) y el exón 33 (TCC→GCC; Ser1369Ala) entre otros, (Inoue,et al; 1996), (Hart, et al; 1999), (Hani, et al; 1998) solo uno de ellos se ha confirmado que puede tener cierta asociación a la DMT2, el del exón 18 (ACC→ACT; Tre759Tre) cuando se presenta en combinación con la variante 16(nt-3) (Hansen, et al; 1998). Otros estudios señalan que estas variantes alélicas pueden alterar la secreción de insulina (Elbein, et al; 2001), (Hart, et al; 2000) (Figura 8).





eficiencia del tratamiento con sulfonilureas y la disminución de la hipertrigliceridemia relacionada a diabetes en sujetos franceses (Meirhaeghe, et al; 2001). Portadores homócigos y heterócigos del alelo cagGCC tratados con sulfonilureas, presentaron una rápida disminución de hasta un 35% en los niveles de triglicéridos comparados con los portadores del alelo tagGCC. En contraste, estudios realizados en otras poblaciones donde presentan las variantes alélicas del intrón 15 y exón 18 para SUR-1 así como la variante Glu23Lis de Kir6.2 no pudieron ser relacionados a ninguna característica clínica en particular ni a la respuesta al tratamiento con sulfonilureas (Gloyn, et al; 2001).

Las variantes alélicas de estos genes y que son frecuentemente encontradas en varias poblaciones podrían modular los fenotipos intermedios como la secreción de insulina, sensibilidad a la insulina u obesidad y contribuir a la susceptibilidad genética para DMT2 en un contexto multifactorial y poligénico.

La mutación del gen Kir6.2, es causa de diabetes neonatal y se ha descrito la presencia de un polimorfismo, E23K (cambio de glutamato por lisina en la posición 23) asociado a un mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) en sujetos que lo portan. Este polimorfismo se ha visto muy relacionado al polimorfismo del gen ABCC8 (A1396S), que codifica para el receptor de sulfonilureas (SUR1), siendo ambos factores de riesgo para la aparición de DM2 en edad adulta.

Un solo estudio de sensibilidad de insulina para determinar la función de diferentes polimorfismos de Kir6.2 en sujetos Daneses reveló la combinación de tres genotipos para tres variantes de SNPs, homócigo para lisina Glu23Lis, homócigo para valina Ile337Val y heterócigo para Leu270Val, la presencia de estos tres SNPs mostró una aumentada sensibilidad a la insulina (62%) comparada con sujetos no portadores de estos SNPs (Hansen, et al; 1997).

En diversos estudios de la mutación E23K del gen Kir6.2 en poblaciones como República Checa, Japonés y población árabe, no mostraron asociación de esta variante genética y la asociación con Diabetes mellitus tipo 2. (Hart, et al; 2002), (Doi, et al; 2007), (Asmadi, et al; 2008)

## **JUSTIFICACIÓN**

Actualmente no se han reportado estudios que establezcan que las diferentes causas que provocan la Diabetes Mellitus Tipo 2, también modifican la respuesta a la terapia oral con hipoglucemiantes. Por tal motivo es importante determinar si variantes genéticas asociadas a Diabetes Mellitus implican al receptor de las sulfonilureas, y en consecuencia explicar si tienen asociación con la disminución o falta de efecto de este grupo de fármacos en la población mexicana. Por otro lado en la población mexicana en primer nivel de atención se conocerán las asociaciones de variable clínicas que nos permitan conocer su probable relación con la presencia de los polimorfismos y la DMT2 ya que aún no queda claro si la presencia de estos SNPs confieren susceptibilidad a padecer DMT2.

Finalmente la identificación de éstas variantes genéticas los datos clínicos y farmacológicos permitirán la caracterización genética de los pacientes y posiblemente un mejor manejo en el control de la DMT2

## **HIPÓTESIS**

La presencia de los polimorfismos T759T del gen Sur1 y E23K del gen Kir6.2 en pacientes con DMT 2, pueden provocar una respuesta distinta al tratamiento con sulfonilureas y están asociadas a la incidencia de esta enfermedad en población mexicana.

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar en un grupo de la población mexicana con DMT2 la presencia de las variantes alélicas T759T del gen SUR1 y E23K del gen Kir6.2 y su posible asociación con las características clínicas y el tratamiento farmacológico.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- 1.- Conocer el manejo farmacológico de los pacientes con DMT2, en primer nivel de atención.
- 2.- Generar un banco de sangre total y DNA genómicos, a partir de pacientes con diabetes tipo 2.
- 3.- Determinar la presencia de los polimorfismos T759T del gen SUR1 y E23K del gen Kir6.2 en pacientes DMT2 y de individuos no relacionados.
- 4.- Analizar el genotipo-fenotipo de las variantes encontradas con las distintas características clínicas encontradas
- 5.- Correlacionar la respuesta al tratamiento, con la presencia de los polimorfismos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Diseño experimental

Tipo de estudio:

Se trata de un estudio, prospectivo, comparativo, longitudinal, experimental de pacientes con DMT2

Sujetos de estudio:

Los individuos fueron captados de UMF de cuatro estados del país, La Paz (Baja California Sur), Tampico (Tamaulipas), Tabasco (Villa Hermosa) y Tlahuac (Estado de México), con el diagnóstico DMT2 en unidades de medicina familiar del IMSS y fueron seleccionadas en base a la condición de personas clínicamente sanas (grupo control) y en base a los criterios de la OMS para el diagnóstico de DMT2 y NOM-015-SSA2-2001.

Criterios de inclusión para los pacientes:

Pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticados de acuerdo a los parámetros que marca la Organización Mundial de la Salud y/o la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2001

Forma de consentimiento informado firmado por el paciente  
Que además se encuentren en tratamiento con sulfonilureas  
Edad mayor de 30 y menor 75  
Con una evolución de la enfermedad mayor a 2 años

Criterios de inclusión de sujetos control:

Pacientes sin antecedentes de DMT2  
Forma de consentimiento informado firmado por el paciente  
Edad mayor de 30 y menor de 75

Criterios de no inclusión:

Diabetes Mellitus tipo 1  
Que no puedan responder a los cuestionarios  
Que se nieguen a la toma de muestra de sangre  
Que no quieran participar en el estudio

Criterios de exclusión:

Pacientes que no completen su cuestionario  
Pacientes que durante el desarrollo del protocolo presenten enfermedades que impidan la colaboración del paciente que puedan alterar los resultados

Variables independientes

Edad

Sexo

Estado socio-económico

Variables dependientes

Colesterol total <200 mg/dl

Triglicéridos < 150 mg/dl

HDL-colesterol > 45 mg/dl

LDL-colesterol < 100 mg/dl

Normalización de la presión arterial < 130/85 mmHg

Glucemia de ayuno de 80-100 mg/dl y 2 horas postprandial 80-135 mg/dl

HbA1 < 8.5% ó HbA1c < 6.5%

IMC

Perímetro de cintura

Suspensión del tabaquismo

Consumo de alcohol

Micro albuminuria

Selección de la muestra

Tamaño de la muestra

Tamaño de muestra: 504 pacientes, para una concordancia de 70% con IC 95% de 10%.

Análisis estadístico

Se describirán los datos con medidas de tendencia central, promedio, desviación estándar y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% en tablas y gráficos.

ANOVA, Análisis de regresión logista

Paquete SPSS para Windows versión 10 SPSS Chicago Illinois.

Se considerarán significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## Descripción operativa de las variables

### Hipertensión

Se define como una presión arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg y/o presión arterial sistólica  $\leq 160$  mmHg y/o el uso de medicamentos antihipertensivos para el tratamiento de la hipertensión

### Control de la glicemia

Se define como:

Nivel sanguíneo de glucosa en ayuno de 100 a 140 mg/dL (5.6 a 7.8 mmol/L)

Nivel de glucosa en sangre postprandial de 80 a 120 mg/dL (4.4 a 6.7 mmol/L)

Niveles de glucosa postprandial (después de 2 horas)  $< 140$  mg/dL (7.8 mmol/L)

### Hemoglobina Glicosilada

Definición operacional: Para propósito de estudio se refiere a la medición en sangre a niveles normales de Hemoglobina glicosilada HbA1c de  $< 7\%$  (6.5%)

### Colesterol total

Definición operacional: Para propósito del estudio se refiere a la medición de colesterol total en sangre después de un ayuno de 12 horas.

Valor normal:  $< 200$  mg/dl

Escala: Cuantitativa de razón.

Categoría:  $< 200$  mg/dl normal

$> 200$  mg/dl elevada

### Triglicéridos

Definición operacional: Para propósito del estudio se refiere a la medición en sangre de triglicéridos en mg/dl después de un ayuno de 12 horas.

Valor normal:  $< 150$  mg/dl normal

Escala: Cuantitativa de razón.

Categoría: < 150 mg/dl normal

➤ 150 mg /dl elevada

### Índice de Masa Corporal

Definición operacional: Para propósito del estudio, se refiere a la relación del peso con respecto a la estatura, en ayunas y después de haber evacuado.

Peso normal o sano: 18.5-24.9

Sobrepeso: 25.0-29.9

Obesidad I clase: 30.0-34.9

Obesidad II: 35.0-39.9

Obesidad III:  $\geq$  40.0

### Procedimiento

Se identificaron a aquellos pacientes que cursen con DMT2 a través del expediente clínico en Unidades de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se registrará los datos demográficos y clínicos de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Los datos de las consultas de los pacientes, datos de laboratorio y de la prescripción farmacológica serán almacenados en una base de datos.

Los elementos codificados y mapeados se utilizaron de acuerdo a los códigos establecidos para las enfermedades de acuerdo a la Clasificación Internacional de las Enfermedades décima edición (ICD-10) y para los medicamentos de acuerdo a la clasificación química terapéutica anatómica (ATC). Los datos de laboratorio y los datos de los cuestionarios también fueron incluidos, estos datos se registraron por medio de un programa para las bases de datos.

Una vez identificados los pacientes se les invitó a participar en el estudio y aquellos que aceptaron previa firma del consentimiento informado se les citó a las

8:00 a las 9:00 AM con ayuno de 12 horas y con una muestra de la primera orina de la mañana.

#### Procesamiento de las muestras

Por cada paciente se extrajeron 3ml de sangre periférica, las muestras se extrajeron con jeringas de 5ml en una vena del antebrazo y se colectaron en tubos de Falcón de 15ml con 200µl de EDTA al 15% (anticoagulante). Inmediatamente después las muestras se agitaron con precaución para mezclar sangre con el anticoagulante y se guardaron a -20° C hasta su procesamiento.

Se tomó una muestra de sangre para la determinación de HbA1c, Insulina, péptido C, colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, y una muestra de orina para micro albuminuria.

#### Extracción de DNA genómico a partir de sangre periférica

Se utilizó el protocolo de extracción de DNA genómico por medio de digestión enzimática (disolventes orgánicos; fenol, cloroformo o ambos)

A la sangre obtenida de los pacientes, se le añadió SSC1X, para romper las células sanguíneas (membranas) se centrifugo y se extrajo el suero.

Se le añadió proteinasa K y SDS al 10% para desnaturalizar enzimas restantes. Se incubó por 1 hora a 50°C, con el fin de homogenizar la mezcla. Las muestras fueron tratadas con fenol-cloroformo en donde las proteínas desnaturalizadas por el se sitúan en la interfase. En la fase orgánica (inferior) quedan las membranas de los lípidos y una vez disuelto se extrae la parte acuosa que contiene DNA. Se utiliza alcohol al 100% frío para lavar el DNA y se observa el pellet.

Se le retira el líquido dejando seco el pellet y se le agrega 10:1 de TAE buffer y se incubó con el fin de disolver y mantener el DNA genómico.

El DNA genómico se almacenó a -80 °C hasta su utilización.



## Electroforesis

La electroforesis es una técnica para la separación de moléculas (proteínas o ácidos nucleicos) según la movilidad de estas en un campo eléctrico a través de una matriz porosa, la cual finalmente las separa por tamaños moleculares y carga eléctrica. Los ácidos nucleicos ya disponen de una carga eléctrica negativa, que los dirigirá al polo positivo, mientras que las proteínas se cargan con sustancias como el SDS, que incorpora cargas negativas de una manera dependiente del peso molecular. Para la separación se usa un gel de agarosa. Al poner la mezcla de moléculas y aplicar corriente eléctrica, éstas se mueven y pasaron a través del gel, por la que las pequeñas se desplazan mejor y más rápidamente, en tanto que las más grandes quedarán cerca del lugar de aplicación de la muestra

### Preparación del gel

Las condiciones que se emplearon en el Laboratorio fueron las siguientes:

En 30 ml de agua bidestilada, se añadieron 450 mg de agarosa, se añadió 600  $\mu$ l de TAE 50x, se calentó por 30 segundos hasta tener disuelto el gel, se dejó enfriar y se añadió 1.5  $\mu$ l de bromuro de etidio; se agitó hasta tener una mezcla homogénea y se incorporó a la cámara de electroforesis con una solución buffer TAE 1x por 20 minutos a 80 volts.

### Cuantificación de DNA

Para la realización de la cuantificación se utilizó un espectrofotómetro (JENWAY 6305). Las longitudes de onda utilizadas fueron a 260nm y 280nm, en donde se determinó la absorbancia en cada muestra, se prepararon con 5 $\mu$ l de DNA en 955 $\mu$ l de agua bidestilada. Una vez cuantificado el DNA se realizaron diluciones para dejar todas las muestras a una concentración de 100ng.

## Técnica del PCR tiempo real

En la reacción de PCR en tiempo real, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, mediante detección por fluorescencia se puede medir durante la amplificación la cantidad de DNA sintetizado en cada momento, ya que la emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de DNA formado. Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación. Los termocicladores para llevar a cabo la PCR a tiempo real incorporan un lector de fluorescencia y están diseñados para poder medir, en cualquier momento, la fluorescencia emitida en cada uno de los viales donde se realice la amplificación.

Las sondas frecuentemente empleadas en esta técnica, son oligonucleótidos que presentan fluorocromos en ambos extremos y tienen una secuencia complementaria a parte del fragmento de DNA que se quiere amplificar. Uno de los fluorocromos actúa como donador de fluorescencia en el extremo 5' y el otro como aceptor de esta fluorescencia en el extremo 3'. La DNA polimerasa se desplaza sobre la cadena de DNA sintetizando la cadena complementaria a partir de un fragmento de DNA que sirve de molde (cebador). Al llegar al punto en el que la sonda se ha hibridado, la hidroliza. El fluorocromo del extremo 5' de la sonda (el donador) es liberado. El fluorocromo aceptor no puede entonces absorber la fluorescencia del donador por estar alejado de él espacialmente. Un detector realiza la medida de esta emisión de fluorescencia, que es proporcional a la cantidad de DNA presente, y la representa gráficamente.

Esta técnica permite genera millones de copias de un segmento corto de DNA que requiere pequeñas secuencias de DNA sintético y que actúan como iniciadores o *primers*, que son complementarios de las regiones flanqueantes de la zona de interés. La PCR se produce mediante varios ciclos (generalmente de 25 a 35), cada uno de los cuales consta usualmente de tres pasos, efectuados mediante cambios de temperatura:

I- Desnaturalización: ruptura de los puentes de hidrógeno, quedando el DNA como simple cadena.

II- Alineamiento: de los primers u oligonucleótidos que se alinean a las zonas complementarias.

III- Extensión: se sintetiza DNA, con los nucleótidos y una DNA polimerasa que se hallan en la mezcla de reacción, generándose al final del proceso millones de copias de la región de interés.

Para realizar la técnica se necesitan:

- Desoxinucleótidos trifosfato (dNTPs), el sustrato para polimerizar nuevo DNA.
- Dos cebadores (primers), oligonucleótidos que son, cada uno, complementarios a una de las dos hebras del DNA. Son secuencias cortas, de entre seis y cuarenta nucleótidos, normalmente de 18 a 22, que son reconocidos por la polimerasa permitiendo iniciar la reacción.
- Iones divalentes. Se suele usar magnesio ( $Mg^{2+}$ ), agregado comúnmente como cloruro de magnesio ( $MgCl_2$ ), o algún otro catión divalente. También se puede emplear manganeso ( $Mn^{2+}$ ), para mutagénesis de DNA mediante PCR, ya que altas concentraciones de  $Mn^{2+}$  incrementan la tasa de error durante la síntesis de DNA. Actúan como cofactores de la polimerasa.
- Una solución tampón que mantiene el pH adecuado para el funcionamiento de la DNA polimerasa.
- DNA polimerasa o mezcla de distintas polimerasas con temperatura óptima alrededor de  $70^{\circ}C$  (la más común es la Taq polimerasa).
- DNA molde, que contiene la región de DNA que se va a amplificar.
- Termociclador, el aparato que va a mantener la temperatura necesaria en cada una de las etapas que conforman un ciclo

## Amplificación del gen Sur1 e18 con la variante Tre759Tre

La región del gen a estudiar tiene un tamaño de 257 pares de bases, y se identifico mediante el PCR en tiempo real utilizando los siguientes indicadores y sondas:

- A. Sur1e 18 F: **5'-TCTTCCTGGAGGATATGGT-3'** con una Tm 51.7°C
- B. Sur1e 18 R: **5'-GGTCCTCCCCAACACT-3'** con una Tm 55.5°C
- C. Sur1e 18 Sen: **GACAGCGACCGACTTGGATA-FL** con una Tm de 56.8°C
- D. Sur1e 18 Anc: **LC-AGGTACTGCTGCGTCCTGGAACATTG-PH** con una Tm 62.8°C

Tabla 4. Mezcla de reactivos empleados en la genotipificación del gen Sur1 e 18, para un total de 10 µl por capilar.

Mezcla	µl
H2O	7.3
F	0.25
R	0.25
Anc	0.1
Sen	0.1
Master	1
DNA	1

Tabla 5. Condiciones de la PCR tiempo real empleadas para la genotipificación del gen SUR1

FASE	TEMPERATURA	TIEMPO	CICLOS
PREINCUBACION	95°C	10 min	1
AMPLIFICACION	95°C	10 seg	45
	60°C	20 seg	
	72°C	20 seg	
MELTING CURVE	95°C	0 seg	1
	50°C	1 seg	
	80°C	0 seg	
ENFRIAMIENTO	40°C	30 seg	1

## Amplificación del gen Kir6.2 con la variante E23K

La región del gen a estudiar tiene un tamaño de 334 pares de bases, y se identifico mediante el PCR en tiempo real utilizando los siguientes indicaciones y sondas.

- A. KCNJ11 F: **5´-CCCACCGAGAGGACTCTG3´** con una Tm 55.9°C
- B. KCNJ11 R: **5´-GACATGGTGAAGATGAGCAAT-3´** con una Tm 52.7°C.
- C. KCNJ11 Sen: **TGGGCTCGGCAGGGT-FL** con una Tm de 59.3°C
- D. KCNJ11 Anc: **LC640-CTCTGCCAGGCGTGTCAGCAC** con una Tm 65.9°C

Tabla 6. Mezcla de reactivos empleados en la genotipificación del gen Kir6.2, para un total de 10 µl por capilar.

Mezcla	µl
H2O	7.3
F	0.25
R	0.25
Anc	0.1
Sen	0.1
Master	1
DNA	1

Tabla 6. Condiciones de la PCR tiempo real empleadas para la genotipificación del gen Kir6.2

FASE	TEMPERATURA	TIEMPO	CICLOS
PREINCUBACION	95°C	10 min	1
AMPLIFICACION	95°C	10 seg	45
	60°C	20 seg	
	72°C	20 seg	
MELTING CURVE	95°C	0 seg	1
	50°C	1 seg	
	80°C	0 seg	
ENFRIAMIENTO	40°C	30 seg	1

## Secuenciación

Para secuenciar un producto de PCR fue necesario realizar varios pasos previos. Una vez que fueron amplificados los polimorfismos Tre759Tre del gen Sur1 y E23K del gen Kir6.2, se tuvo que purificar el producto de la PCR para retirar el DNA no requerido, así como el resto de reactivos sobrantes (oligos, dideoxinucleótidos “dNTP’s”, DNAPolimerasa, etc.). Este proceso se lleva a cabo utilizando High Pure PCR Product Purification kits que consiste en una solución de resinas que se mezcla con el producto de PCR en una determinada proporción. A continuación, la mezcla se pasa por una columna que contiene una doble membrana de sílica donde la doble hebra de DNA queda atrapada. Los demás reactivos eliminan mediante varios lavados en una solución con alto contenido en alcohol.

A continuación, se realiza una variante de la PCR general llamada “PCR de secuencia”. En ella sólo se añadió un oligo en lugar de dos, quedando uno de los extremos de la hebra libre. En este caso se agregaron dNTP’s y dideoxinucleótidos marcados con fluorocromos. Así, la DNA polimerasa fue incorporando dNTP’s a las cadenas amplificadas hasta que se añadió un dideoxinucleótido que, como no dispone de un extremo OH 3’, impide que la polimerasa continúe uniendo más nucleótidos. De esta forma, se obtuvo un conjunto de cadenas que terminaron en un dideoxinucleótido marcado con una molécula fluorescente, el cual al ser leído por el secuenciador va a indicar de que base se trata. El programa de la PCR de secuencia es un programa especial con un primer paso de desnaturalización a 96 °C durante 10 s, hibridación a 50 °C durante 5 s y extensión a 60 °C durante 4 min.

Al terminar la PCR de secuencia fue necesario purificar el producto de PCR mediante el uso de unas columnas (CENTRISEP). Finalmente las muestras se prepararon para ser analizadas en un secuenciador automático. Para ello, se utilizaron las muestra utilizando. En el secuenciador se realiza una electroforesis capilar de manera que es capaz de separar las cadenas de DNA obtenidas en la PCR de secuencia que se diferencian en una sola base. El láser va leyendo la secuencia según la longitud de onda que van emitiendo los fluorocromos,

asociando cada longitud de onda a una determinada base nitrogenada. Los fluorocromos empleados en este protocolo fueron:

R110 (azul) asociado a Citosina

R6G (verde) asociado a Adenina

TAMRA (amarillo) asociado a Guanina

ROX (rojo) asociado a Timina

## RESULTADOS

### Descripción de la población estudiada

Dentro de los 504 pacientes con DMT2 que se emplearon para este estudio, podemos observar que el sexo femenino es el que predomina. En cuanto a las edades, hubo una diferencia promedio de casi 10 años entre ambos sexos, todos estos pacientes con 5 años aproximadamente de evolución de la enfermedad (tabla 7)

Tabla 7. Descripción por género de la población estudiada

	Mujeres	Hombres
Total	273	231
Promedio de edad	48	57

Fuente: Base de datos de Unidades de medicina familiar de la RM

También podemos observar en la tabla 8, que parte de los pacientes con DMT2 se encuentran asociados a otras patologías como Hipertensión arterial, Hipertrigliceridemia, Hipercolesteridemia, predominando la asociación de DMT2 e hipertensión arterial.

Tabla 8. Asociación de padecimientos en pacientes con DMT2

Padecimiento	Total
DMT2	123
DMT2/HTA	235
DMT2/HT	87
DMT2/HCL	59

### Descripción clínica, antropométrica y de laboratorio de la población

Con respecto a los niveles de glucemia y de la hemoglobina glicosilada, se observa que la mayoría de los pacientes presentaron valores por arriba de lo



normal, indicando un mal control de la DMT2, así mismo, los niveles de colesterol y triglicéridos, se encuentran elevados, esto confirma una de las alteraciones anteriormente descritas, también se observa que los pacientes presentan un elevado valor del IMC, observando con esto que la DMT2 tiene una alta asociación al sobrepeso y obesidad (Tabla 9)

Tabla 9. Características clínicas, antropométricas y de laboratorio de pacientes con DMT2

GLICEMIA mg/dl	HbA1c %	COLESTEROL mg/dl	TGC mg/dl	IMC Kg/m <sup>2</sup>
166 +/- 72	8.5 +/- 2.13	219 +/- 47	203 +/- 193	32.95 +/- 12.3

Fuente: Base de datos de Unidades de medicina familiar de la RM

Con la finalidad de observar cómo se comportan las características antes mencionadas por genero, se muestra en la tabla 10 que las variables se siguen presentando por arriba de los valores anormales en ambos sexos, la glicemia y la hemoglobina glicosilada predominan en varones, mientras que en el IMC, el colesterol y triglicéridos alto, predomina en las mujeres.

Tabla 10. Características clínicas, antropométricas y de laboratorio de pacientes con DMT2 por género

VARIABLES	MUJERES (273)	HOMBRES (231)
GLICEMIA mg/dl	153 +/- 55.12	166 +/- 72
HbA1c %	8.1 +/- 1.3	8.7 +/- 2.3
COLESTEROL mg/dl	244 +/- 32	212 +/- 27
TGC mg/dl	193/- 47	189 +/- 27
IMC Kg/m <sup>2</sup>	27.64 +/- 6.72	26.5 +/- 3.72

Fuente: Base de datos de Unidades de medicina familiar de la RM

## **Extracción de DNA genómico**

Se utilizó el protocolo de extracción de DNA genómico por medio de digestión enzimática descrito en materiales y métodos.

Una vez diluido el pellet, se corrió en un gel de agarosa al 1% teñido con Bromuro de Etildio. La extracción del DNA se realizó por el mismo método para todos los pacientes. En la figura 9 se muestra de manera representativa los DNAs genómicos de algunos pacientes.

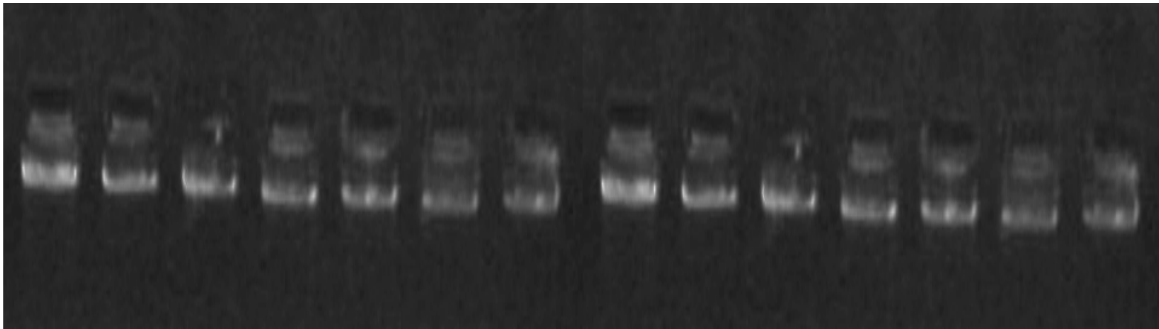


Figura 9. Imagen representativa de la electroforesis en gels de agarosa para identificar DNA genómico. En cada electroforesis se cargó 1  $\mu$ l de DNA.

En total se obtuvieron 504 muestras de DNA genómico de pacientes DMT2 y 100 muestras control de DNA genómico de individuos no relacionados (control).

Después de cuantificar cada muestra se realizaron diluciones y se iniciaron las genotipificaciones para cada gen a estudiar.

## **Identificación del polimorfismo en el gen SUR1.**

Los resultados obtenidos no mostraron variaciones alélicas para ningún caso control, sin embargo cuando se genotipificaron los pacientes con DMT2 el resultado mostró la presencia del polimorfismo de manera homociga (C/C) para 1 paciente y 13 pacientes mostraron el alelo de tipo heterociga (C/T) (Fig. 10). Los resultados obtenidos se realizaron mediante un análisis de asociación (de disociación), que se refiere básicamente a la aplicación de un gradiente de temperaturas

creciente después de la PCR para monitorizar la cinética de disociación de los fragmentos amplificados. Mediante esta aplicación se puede determinar la  $T_m$  de los amplicones para comprobar su especificidad. También permite el análisis de mutaciones puntuales, que se puede abordar de diferentes maneras. Un enfoque sencillo consiste en usar una sonda complementaria con el DNA diana de tipo salvaje, que abarque la posición del polimorfismo. El híbrido formado entre sonda y DNA de tipo salvaje tendrá una estabilidad mayor que el formado entre la sonda y el DNA mutado, puesto que en este caso la complementariedad no es absoluta. La mayor estabilidad de la unión entre la sonda y el DNA salvaje se reflejará en una  $T_m$  superior. Las diferencias en la temperatura de disociación de los híbridos nos permitirá discriminar perfectamente entre el DNA de tipo salvaje y el de tipo mutado, pudiéndose establecer además, de forma relativa, la cantidad de DNA de tipo salvaje y la de tipo mutado cuando ambos están presentes en la misma muestra.

Para corroborar el cambio detectado por PCR en tiempo real, se mandaron a secuenciar algunas muestras. Las secuencias nos confirmaron los cambios detectados (Fig. 11).

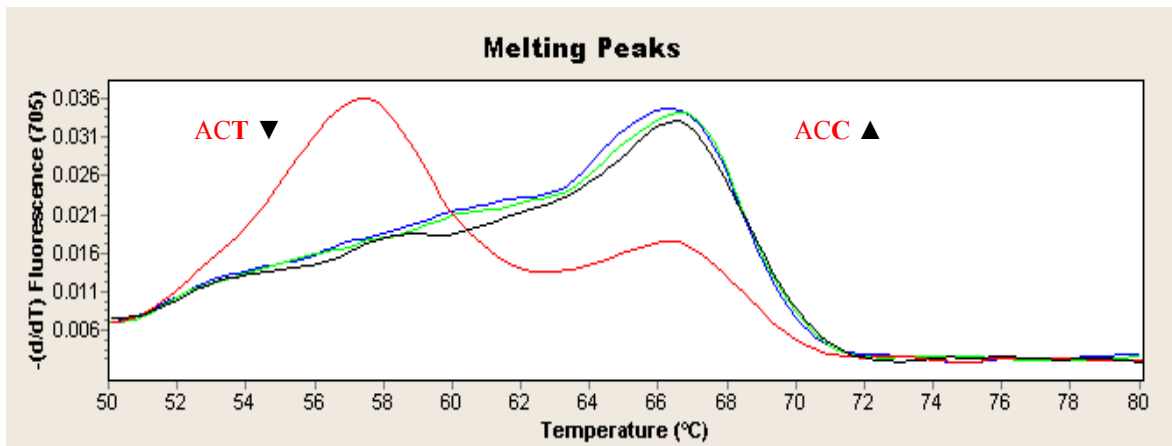


Fig. 10 Análisis de disociación para detectar el polimorfismo en SUR1. De manera representativa se muestra el resultado del análisis Melting (disociación) para detectar el polimorfismo; el tipo WT se observo a una temperatura de 66-67°C (▲) y el cambio de tipo heterocigo se observaron dos picos a temperatura 57°C y 66°C (▼).

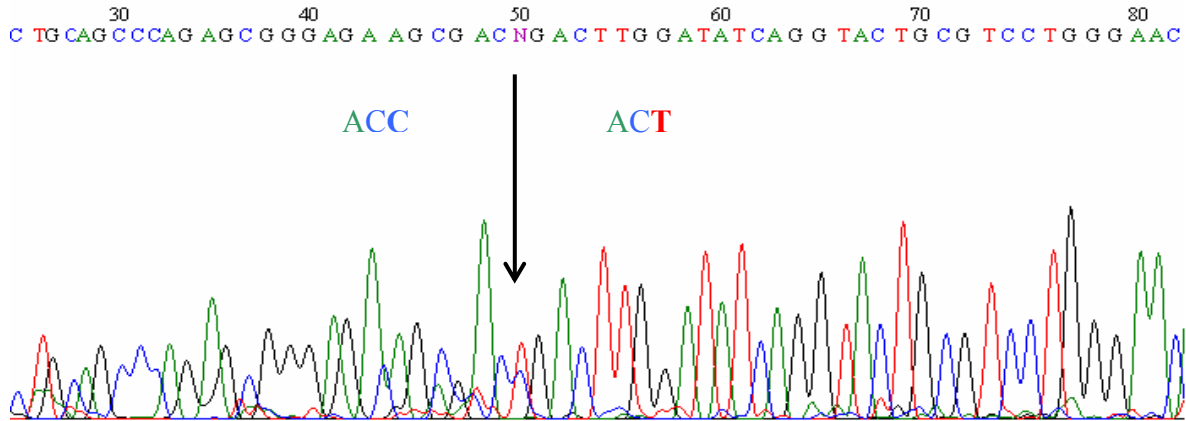


Fig 11. En esta imagen se ilustra de manera representativa la secuencia del gen SUR1 donde se observa indicada por la flecha, la presencia del cambio alélico ACC-ACT.

### Identificación del polimorfismo en el gen Kir6.2

Los resultados obtenidos mostraron variaciones alélicas para los individuos control, y cuando se realizaron las genotipificaron los resultados corroboraron la presencia del polimorfismo de manera homociga (A/A) en 23 de ellos (figura 12).

En el caso de los pacientes con DMT2 se presentó la presencia del polimorfismo homocigo (A/A) en 42 y 27 heterocigos (G/A).

Para corroborar el cambio detectado por PCR en tiempo real, se mandaron a secuenciar algunas muestras. Las secuencias nos confirmaron los cambios detectados (Fig. 13).

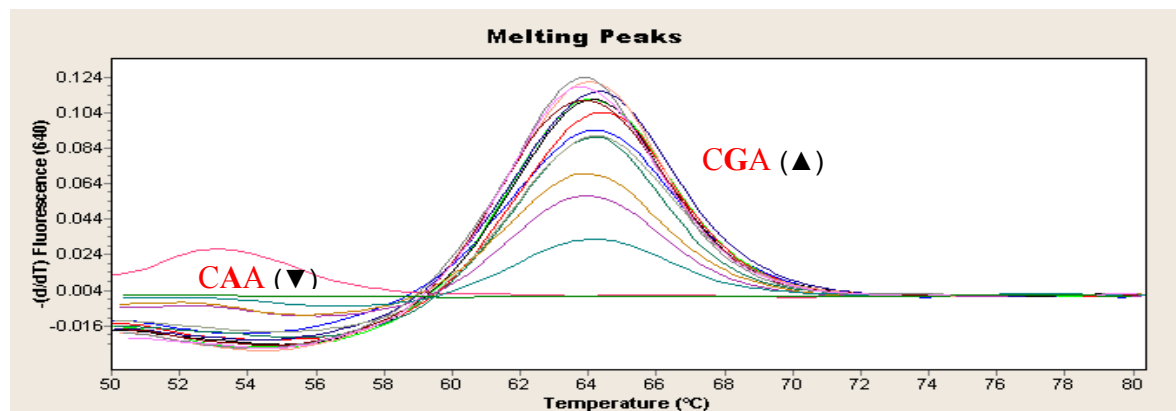


Figura 12 Análisis de disociación para detectar el polimorfismo en kir6.2. De manera representativa se muestra el resultado del análisis Melting (disociación) para detectar el polimorfismo; el tipo WT se observó a una temperatura de 63-64°C (▲) y el cambio de tipo homocigo se observa un pico a temperatura 53°C (▼).

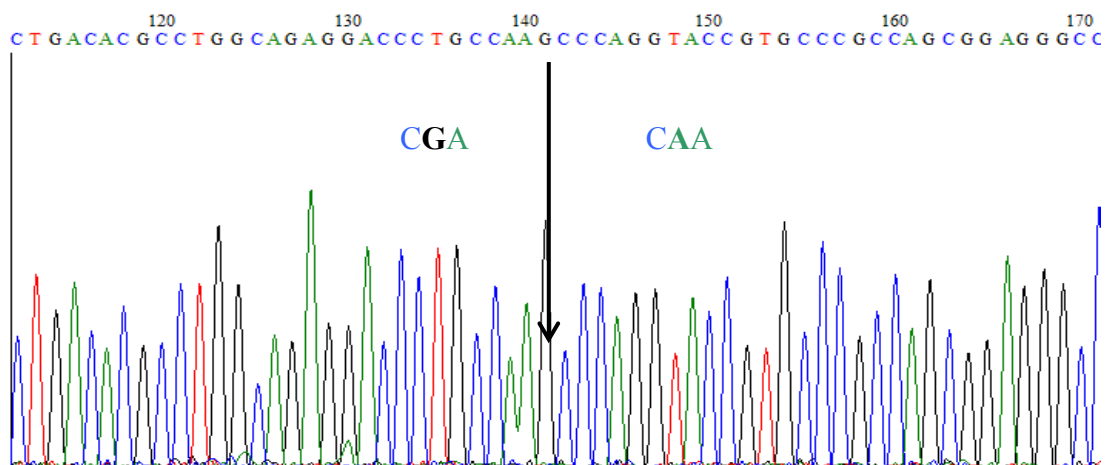


Figura 13. En esta imagen se ilustra de manera representativa la secuencia del gen Kir6.2 donde se observa indicada por la flecha confirmando el cambio alélico CGA-CAA

De manera resumida en la siguiente tabla (tabla 6) podemos observar la descripción en porcentajes de los polimorfismos identificados en 504 pacientes con DMT2. En la tabla se dividen en tres grupos: Wild Type, Heterocigo y homocigo.

**Tabla 11. Descripción de porcentajes de polimorfismos de los genes SUR1 y Kir6.2 en nuestro grupo de estudio**

	GEN SUR1		GEN Kir6.2	
Tipo	Casos	Proporción %	Casos	Proporción %
Wild Type	490	97.22	435	86.31
Heterocigo	13	2.58	27	5.36
Homocigo	1	0.20	42	8.33
Total	504	100	504	100

Fuente: Base de datos de Unidades de medicina familiar de la RM

Dependiendo del tipo de alelo reportado para cada polimorfismo, de modo que para el gen SUR1 Wild Type (C/C) con 97.22 %, heterocigoto (C/T) un 2.58 % y Homocigo (T/T) con 0.20%. Para el gen Kir 6.2 se tiene una proporción de 86.31 para Wild Type (G/G), 5.36% para Heterocigo (G/A) y 8.33 para Homocigo (A/A). Podemos observar entonces que se presenta con mayor frecuencia el polimorfismo en el gen Kir 6.2, siendo estos de predominio del tipo homocigoto.

Los resultados obtenidos para glucosa, Hemoglobina glicosilada, colesterol, triglicéridos e IMC, en relación con la presencia de las variantes alélicas, se describen a continuación..

**Tabla 12. Descripción de las variantes alélicas estudiadas con relación a las variables bioquímicas y antropométricas**

VARIABLE	GENERAL	SUR1exón18			Kir6.2		
		1	2	3 *	1	2	3
n	504	490	13	1	435	27	42
GLUCOSA mg/dl	166 +/- 72	166 +/- 73	142 +/- 54	101	164 +/- 71	178 +/- 77	170 +/- 82
HbA1c %	8.5 +/- 2.13	8.4 +/- 2.1	7.9 +/- 1.5	8.5	8.5 +/- 2.0	8.2 +/- 1.8	8.8 +/- 3.0
COLESTEROL mg/dl	219 +/- 47	220 +/- 47	204 +/- 42	264	219 +/- 45	225 +/- 54	218 +/- 61
TRIGLICERIDOS mg/dl	203 +/- 193	204 +/- 195	166 +/- 60	151	201 +/- 194	203 +/- 107	222 +/- 223
IMC Kg/m <sup>2</sup>	32.95 +/- 12.30	33.09 +/- 12.44	28.01 +/- 3.1	29.3	33.34 +/- 13.07	29.7 +/- 4.4	30.1 +/- 5.7

\* Solo se cuenta con un caso, por lo que no se obtuvo media ni desviación estandar

Fuente: Base de datos de Unidades de medicina familiar de la RM

1. Wild Type; 2. Heterocigo; 3. Homocigo

Cuando consideramos los datos cuantitativamente (tabla 12), se observa que la población estudiada en conjunto, tiende al descontrol en los niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada e Índice de Masa Corporal, así mismo se observa que las medias tienden a valores normales en las variables de Colesterol y Triglicéridos.

También observamos que dependiendo del tipo de Gen, la tendencia a niveles normales varían, por ejemplo, cuando analizamos el gen SUR1 se encuentra una tendencia a la normalidad en los niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada, colesterol triglicéridos e IMC, cuando el cambio alélico se presenta como heterocigo. Para el caso del gen Kir6.2 esta tendencia a la normalidad de las mismas variables, no se observa e incluso pudiera decirse que están un poco más descontroladas, es importante señalar que se tomaron en cuenta los valores medios del total del universo estudiado.

Otro análisis realizado fue la identificación del tratamiento farmacológico y su relación con la presencia del polimorfismo para los genes SUR1 y Kir6.2, en nuestro grupo de estudio. De esta manera, se encontraron pacientes que recibían tratamiento exclusivamente con sulfonilureas y otros con tratamiento combinado.

**Tabla 13. Análisis descriptivo de proporciones de tratamiento y presencia de alelos del polimorfismo del gen SUR1**

Tratamiento	Homocigo	%	Heterocigo	%	Wild Type	%	total
1	0	0	10	1.98	221	38.49	231
2	1	0.198	2	0.40	169	32.94	172
3	0	0	0	0.00	48	11.11	48
4	0	0	1	0.15	52	14.68	53
<b>total</b>	1	0.198	13	2.58	490	72.59	504

Fuente: Base de datos de unidades de medicina familiar de la república mexicana

Tx.1 sulfonilureas

Tx. 2 sulfonilureas/otros hipolucemiantes

Tx. 3 insulina

Tx. 4 insulina / otros hipoglucemiantes

En la tabla 13, se observa el porcentaje que hay entre la presencia de alelos para el polimorfismo del gen SUR1 y el tratamiento farmacológico de 504 pacientes con DMT2, donde el polimorfismo que predomina es el heterocigo con tratamiento a base de sulfonilureas.

Una vez analizado el tratamiento farmacológico en relación al tipo de alelo, realizamos un análisis de la presencia de los niveles de glucosa para observar si el tratamiento farmacológico tenía efecto en el control de los niveles de glucosa sanguínea.

En la tabla 14, se observa el porcentaje que hay entre la presencia de alelos para el polimorfismo del gen SUR1 y el tratamiento farmacológico de 504 pacientes DMT2 en relación al control y descontrol de los niveles de glucosa, en donde se observa que la presencia del polimorfismo no influye en el descontrol de los niveles de glucosa, ya que en pacientes sin presencia del polimorfismo también se observa un descontrol en los niveles de glucosa.

**Tabla 14. Análisis descriptivo de proporciones específicas de tratamiento y presencia de polimorfismo del gen SUR1 en relación al control/descontrol de glucosa**

	Tratamiento	Homocigo	%	Heterocigo	%	Wild Type	%	total
1	Controlado	0	0	6	1.19	113	22.42	119
	Descontrolado	0	0	4	0.79	81	16.07	85
2	Controlado	1	0.198	0	0.00	77	15.28	78
	Descontrolado	0	0	2	0	89	17.66	91
3	Controlado	0	0	0	0	19	3.77	19
	Descontrolado	0	0	0	0	37	7.34	37
4	Controlado	0	0	0	0	34	6.75	34
	Descontrolado	0	0	1	0.15	40	7.94	41
<b>total</b>		1	0.148	13	1.93	490	97.22	504

Fuente: Base de datos de unidades de medicina familiar de la república mexicana

Tx.1 sulfonilureas

Tx. 2 sulfonilureas/otros hipolucemiantes

Tx.3 insulina

Tx.4 insulina / otros hipoglucemiantes

En la tabla 15, para el caso del gen Kir6.2 se muestra la presencia de los alelos y el tipo de tratamiento farmacológico. Como vemos a diferencia del gen SUR1, aquí encontramos un número mayor de homocigos para el alelo A/A, los cuales se encuentran con tratamiento del tipo de sulfonilureas.

**Tabla 15. Análisis descriptivo de proporciones de tratamiento y presencia de alelos del polimorfismo E23K del gen Kir6.2**

Tratamiento	Homocigo	%	Heterocigo	%	Wild Type	%	total
1	29	5.75	10	1.98	192	38.10	231
2	6	1.19	15	2.98	151	29.96	172
3	3	0.60	0	0.00	45	8.93	48
4	4	0.79	2	0.40	47	9.33	53
<b>total</b>	42	8.33	27	5.36	435	86.31	504

Tx.1 sulfonilureas

Tx. 2 sulfonilureas/otros hipolucemiantes

Tx.3 insulina

Tx.4 insulina / otros hipoglucemiantes



Al igual que en el caso del gen SUR1, se analizó el control de la glicemia para ver si la presencia del polimorfismo el gen Kir6.2 tuviera una relación con el descontrol de la glicemia.

Del mismo modo que el gen SUR1, la presencia del polimorfismo Kir6.2 de manera descriptiva, no parece estar relacionado con el descontrol de la glucosa en sangre. (Tabla 16).

**Tabla 16. Análisis descriptivo de proporciones específicas de tratamiento y presencia de polimorfismo del gen Kir6.2 en relación al control/descontrol de glucosa**

	Tratamiento	Homocigo	%	Heterocigo	%	Wild Type	%	total
1	Controlado	13	2.58	6	1.19	71	14.09	90
	Descontrolado	16	3.17	4	0.79	121	24.01	141
2	Controlado	2	0.40	5	0.99	73	14.48	80
	Descontrolado	4	0.79	10	1.98	78	15.48	92
3	Controlado	0	0.00	0	0.00	20	3.97	20
	Descontrolado	3	0.60	0	0.00	25	4.96	28
4	Controlado	3	0.60	1	0.20	32	6.35	36
	Descontrolado	1	0.20	1	0.20	15	2.98	17
<b>Total</b>		42	8.33	27	5.36	435	86.31	504

Fuente: Base de datos de unidades de medicina familiar de la república mexicana

Tx.1 sulfonilureas

Tx. 2 sulfonilureas/otros hipolucemiantes

Tx.3 insulina

Tx.4 insulina / otros hipoglucemiantes

Una vez realizado el análisis descriptivo, se continuó con el análisis estadístico de tipo diferencial con la finalidad de generar inferencias y/o predicciones asociadas a las alteraciones estudiadas con los datos obtenidos en nuestra población de estudio.

### **Análisis Estadístico del gen SUR1**

En la tabla 17, se calculó la OR del gen Sur1 con su patrón de alelos encontrados, para obtener una descripción de asociación con los niveles de glucosa. Se

observa que no existe asociación de los pacientes con presencia de polimorfismo y los niveles de glucosa, ya que tenemos para el caso del polimorfismo heterocigo un OR de 0.97 y para el caso del polimorfismo homocigo un OR de 0

**Tabla 17. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de glucosa**

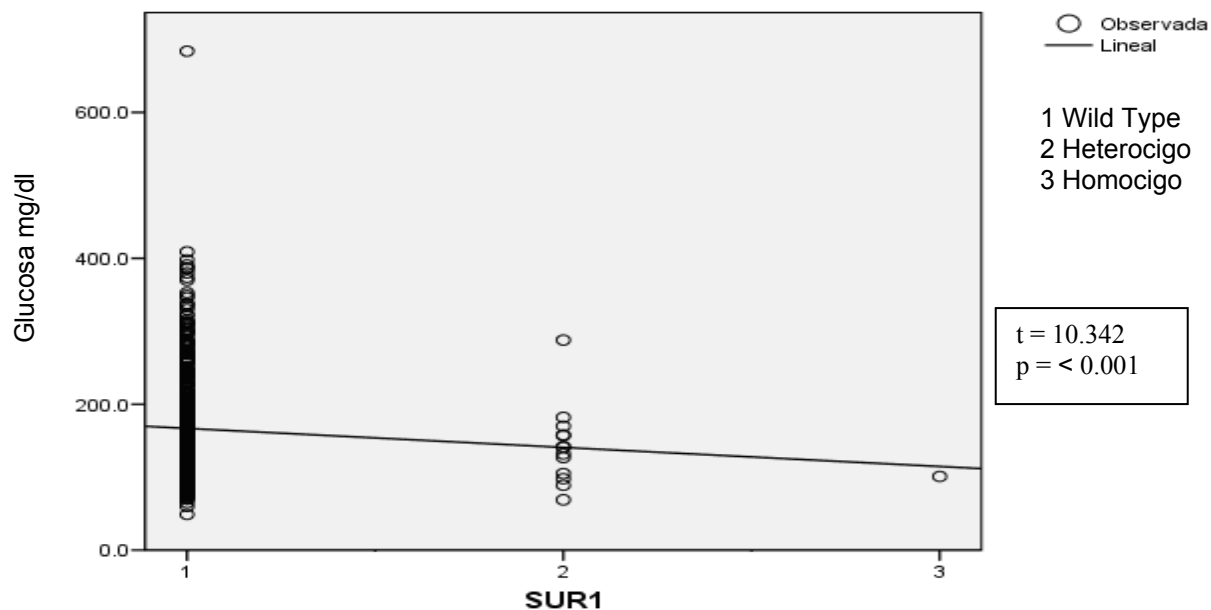
SUR1 Heterocigo			SUR1 Homocigo		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfismo	7	6	c/polimorfismo	0	1
s/polimorfismo	271	219	s/polimorfismo	271	219

OR	0.97	OR	0
I.C	.58-1.62	I.C	0
x2	0.01	x2	1.23
p	0.9	p	0.2

Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM

**Grafica 1. Análisis de regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Glucosa**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM  
Grafica obtenida a través de SPSS

En la grafica 1 la regresión lineal muestra una tendencia al control glucemico, como no se encontró asociación entre los niveles de glucosa y presencia del polimorfismo, la tendencia se puede explicar por la diferencia de medias, que es estadísticamente significativa entre los grupos.

En la tabla 18 se calculó de la OR del gen SUR1 con su patrón de alelos encontrados asociándolo con los niveles de hemoglobina glicosilada. Se observa que no existe asociación de los pacientes con presencia de polimorfismo y los niveles de hemoglobina glicosilada, ya que tenemos para el caso del polimorfismo heterocigo un OR de 0.71 y una p de 0.3 para el caso del polimorfismo homocigo un OR de 0 con una p de 0.38

**Tabla 18. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de Hemoglobina Glicosilada**

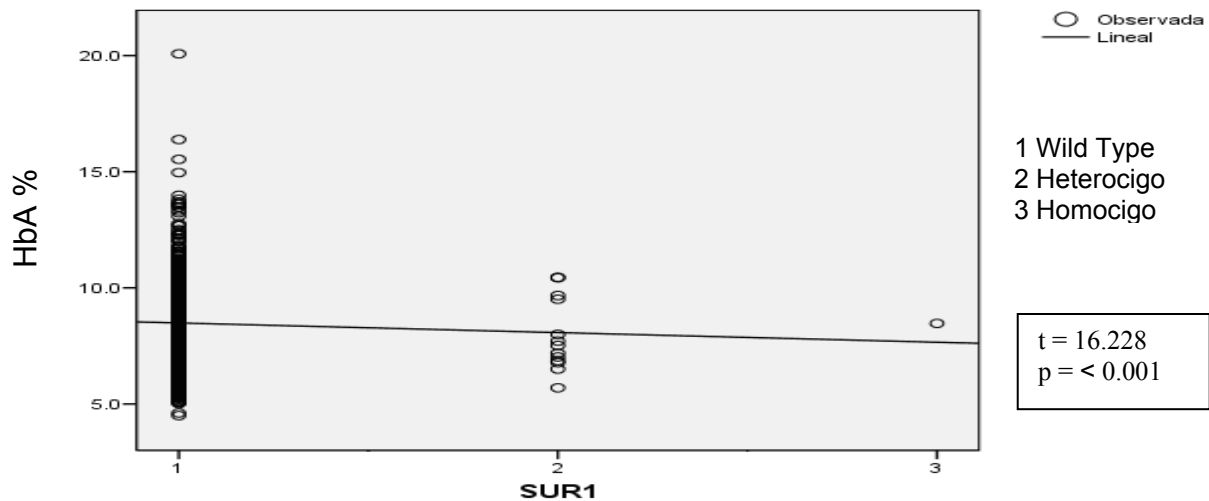
SUR1 Heterocigo			SUR1 Homocigo		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfismo	4	9	c/polimorfismo	0	1
s/polimorfismo	212	278	s/polimorfismo	271	278

OR	0.71	OR	0
I.C	.31-1.62	I.C	0
x2	0.81	x2	0.7
p	0.3	p	0.38

Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM

**Grafica 2. Análisis de regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Hemoglobina Glicosilada**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM

En la grafica 2 la regresión lineal muestra una tendencia al control de hemoglobina glicosilada, como no se encontró asociación entre los niveles de la misma y la presencia del polimorfismo, la tendencia se puede explicar por la diferencia de medias, que es estadísticamente significativa entre los grupos.

Al realizar el cálculo de la OR del gen SUR1 con su patrón de alelos (tabla 19), se observa que no hay asociación del polimorfismo del gen SUR1 con los niveles de colesterol ya que para el caso del polimorfismo heterocigo tenemos un OR de 1.09 con una p de 0.5 para el polimorfismo homocigo tenemos una OR de 1.55 con una p de 0.4

**Tabla 19. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de colesterol**

SUR1 Heterocigo			SUR1 Homocigo		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfismo	19	8	c/polimorfismo	1	0
s/polimorfismo	317	173	s/polimorfismo	317	173

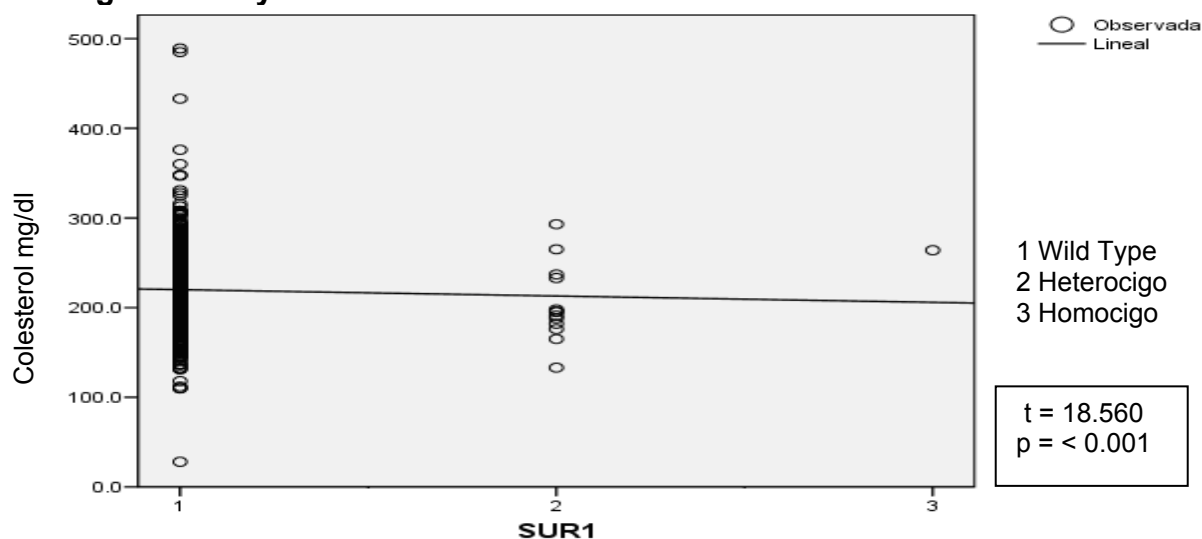
OR	1.09
I.C	0.84-1.40
x2	0.36
p	0.5

OR	1.55
I.C	1.45-1.65
x2	0.55
p	0.4

Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM

**Grafica 3. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Colesterol**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM  
Grafica obtenida a través de SPSS

En la grafica 3 la regresión lineal muestra una tendencia al control de colesterol, como no se encontró asociación entre los niveles de la misma y la presencia del polimorfismo, la tendencia se puede explicar por la diferencia de medias, que es estadísticamente significativa entre los grupos.

En la tabla 20, se observa que de la OR del gen SUR1 con su patrón de alelos, no se presenta asociación del polimorfismo el gen SUR1 con los niveles de triglicéridos ya que del polimorfismo heterocigo tenemos un OR de 0.66 con una p de 0.45 y para el caso del polimorfismo homocigo tenemos una OR de 1.77 y una p de 0.3.

**Tabla 20. Odds Ratio del gen SUR1 relacionado con niveles de Trigliceridos**

SUR1 Heterocigo			SUR1 Homocigo		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfi:	6	7	c/polimorfi:	1	0
s/polimorfi:	277	213	s/polimorfi:	277	213

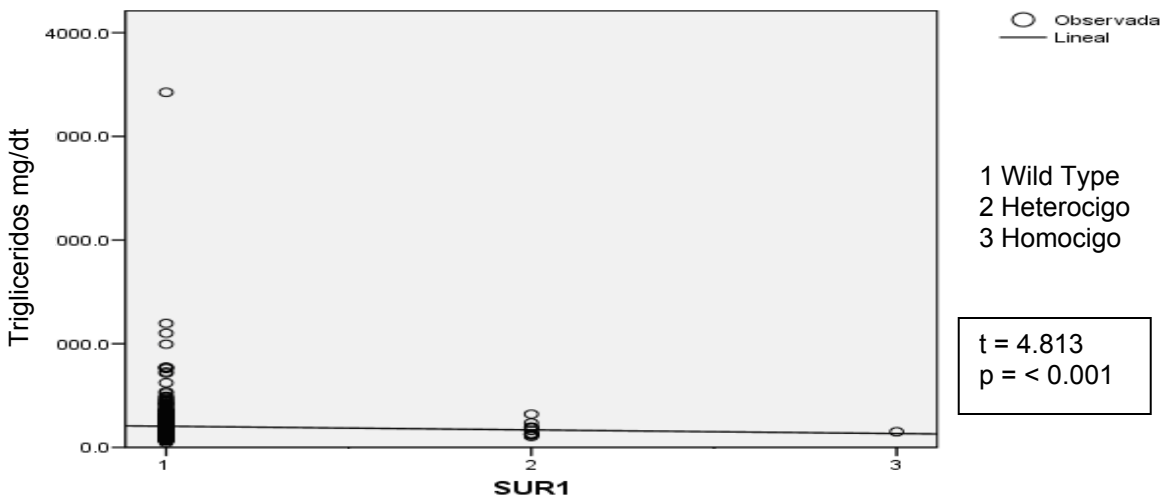
OR	0.66
I.C	0.19-2.22
x2	0.55
p	0.45

OR	1.77
I.C	1.64-1.91
x2	0.77
p	0.3

Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM

**Grafica 4. A Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen SUR1 y Triglicéridos**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM  
Grafica obtenida a través de SPSS

En la grafica 4 la regresión lineal muestra una tendencia al control de los triglicéridos, como no se encontró asociación entre los niveles de la misma y la presencia del polimorfismo, la tendencia se puede explicar por la diferencia de medias, que es estadísticamente significativa entre los grupos.

## Análisis estadístico del gen Kir6.2

Siguiendo en mismo procedimiento que se realizó con el gen SUR1, se calculó la OR del gen Kir6.2 con su patrón de alelos, (tabla 21) observando que no hay asociación del polimorfismo con los niveles de glucosa ya que para el heterocigo tenemos un OR de 1.01 y una p de 0.95 y para el homocigo tenemos una OR de 1.04 y una p de 0.78.

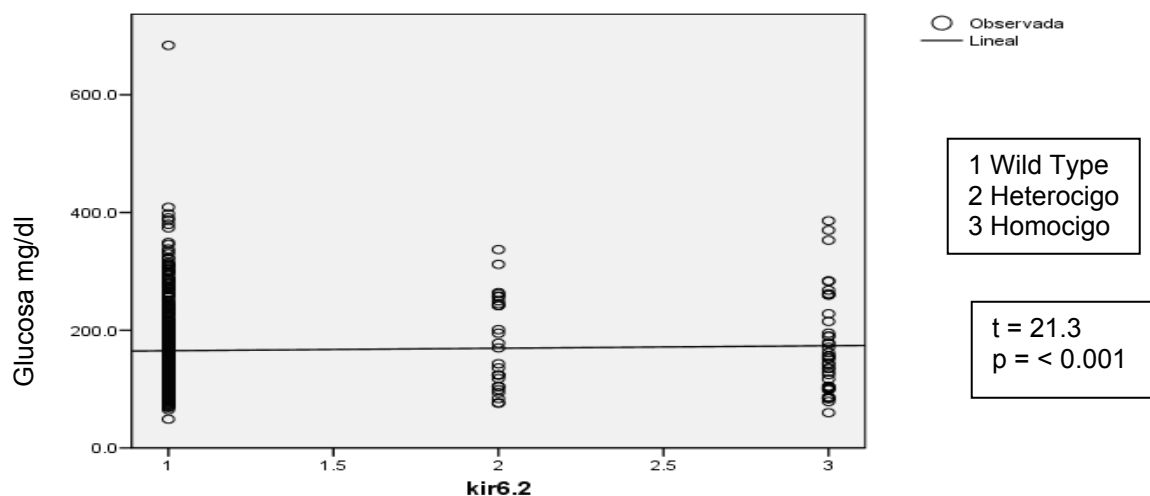
**Tabla 21. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles de Glucosa**

Kir6.2 Heterocigo			Kir6.2 Homocigo		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfismo	15	12	c/polimorfismo	24	18
s/polimorfismo	239	196	s/polimorfismo	239	196

OR	1.01	OR	1.04
I.C	.71-1.43	I.C	.79-1.37
x2	0	x2	0.07
p	0.95	p	0.78

**Grafica 6. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Glucosa**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM  
Grafica obtenida a través de SPSS

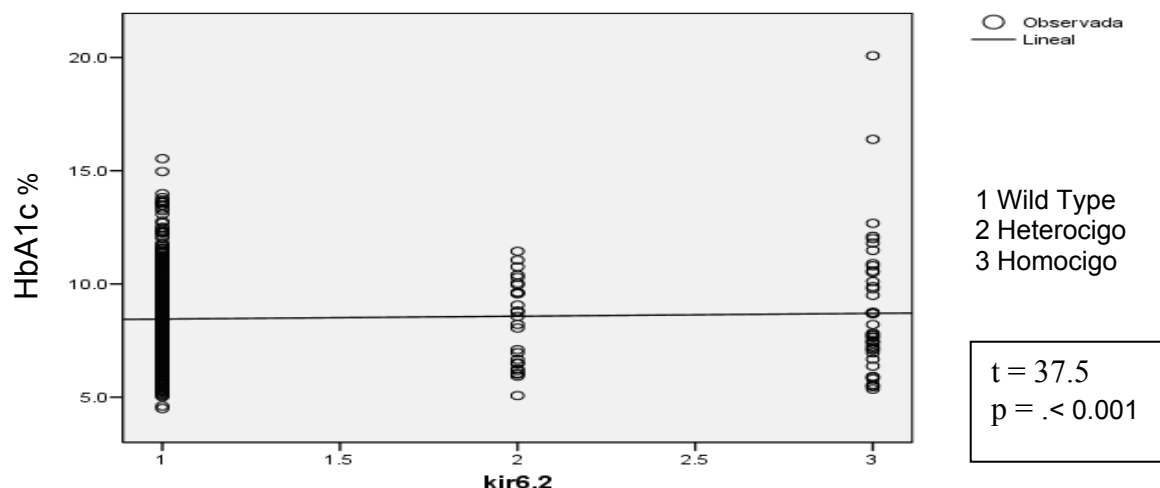
En la grafica 6, la regresión lineal se observa que la mayor parte de los pacientes están dentro del Wild Type y que los niveles de glucosa entre Wild Type, heterocigo y homocigo, presentan similitud entre los tres grupos, concluyendo con esto que la presencia de los polimorfismo del gen kir6.2 no están asociados con un control/descontrol de los niveles de glucosa.

Al realizar el cálculo de la OR del gen Kir6.2 con su patrón de alelos (tabla 22), se observa que para heterocigo presenta un RR de 1.23 y una p de 0.33, para el caso de homocigo, se observa una RR de 1.01 y una p de 0.94, existiendo no asociación de estos polimorfismos con los niveles de hemoglobina glicosilada

**Tabla 22. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles de hemoglobina glicosilada**

Kir6.2 Heterocigo			Kir6.2 Homocigo		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfismo	14	13	c/polimorfismo	18	24
s/polimorfismo	184	251	s/polimorfismo	184	251
OR	1.23		OR	1.01	
I.C	.8-1.79		I.C	.70-1.46	
x2	0.95		x2	0	
p	0.33		p	0.94	

**Grafica 7. Asociación de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Hemoglobina glicosidasa**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM  
Grafica obtenida a través de SPSS

En la grafica 7 la regresión lineal muestra que la mayor parte de los pacientes están dentro del Wild Type y que los niveles de hemoglobina glicosilada entre Wild Type, heterocigo y homocigo, presentan similitud entre los tres grupos, concluyendo con esto que la presencia de los polimorfismo del gen kir6.2 no están asociados con un control/descontrol de los niveles de hemoglobina glicosilada.

En la tabla 23 se muestra el cálculo de la OR del gen Kir6.2 con su patrón de alelos, donde se observa que para heterocigoto presenta un RR de 1.1 y una p de 0.49, para el caso de homocigoto, se observa una RR de 0.93 y una p de 0.57 existiendo no asociación de estos polimorfismos con los niveles de colesterol.

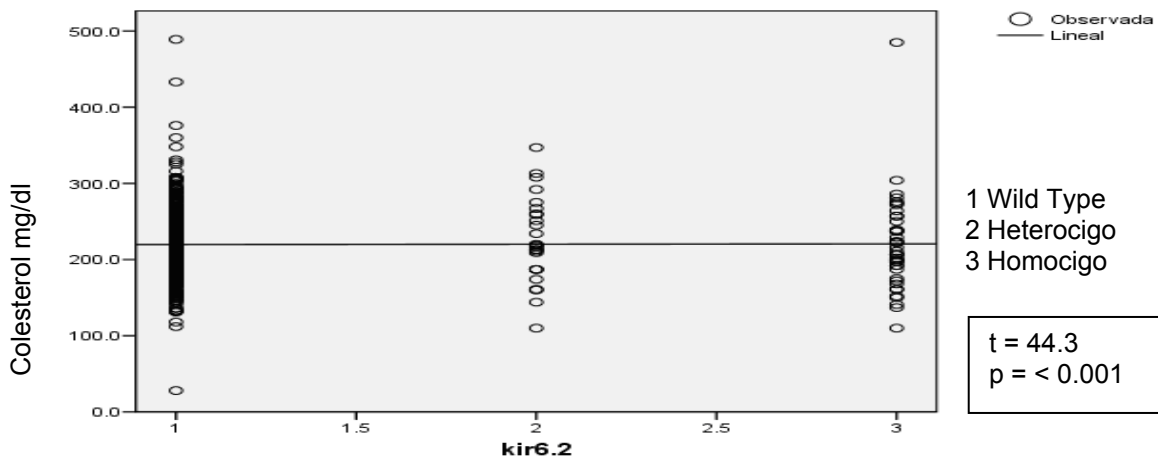
**Tabla 23. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles de colesterol**

Kir6.2 Heterocigoto			Kir6.2 Homocigoto		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfismo	19	8	c/polimorfismo	25	17
s/polimorfismo	278	157	s/polimorfismo	278	157

OR	1.1	OR	0.93
I.C	.85-1.42	I.C	.72-1.21
x2	0.46	x2	0.32
p	0.49	p	0.57

**Grafica 8. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Colesterol**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM  
Grafica obtenida a través de SPSS

En la grafica 8, la regresión lineal muestra una tendencia al control de colesterol, como no se encontró asociación entre los niveles de la misma y la presencia del polimorfismo, la tendencia se puede explicar por la diferencia de medias, que es estadísticamente significativa entre los grupos.



**Tabla 24. Odds Ratio del gen Kir6.2 relacionado con niveles trigliceridos**

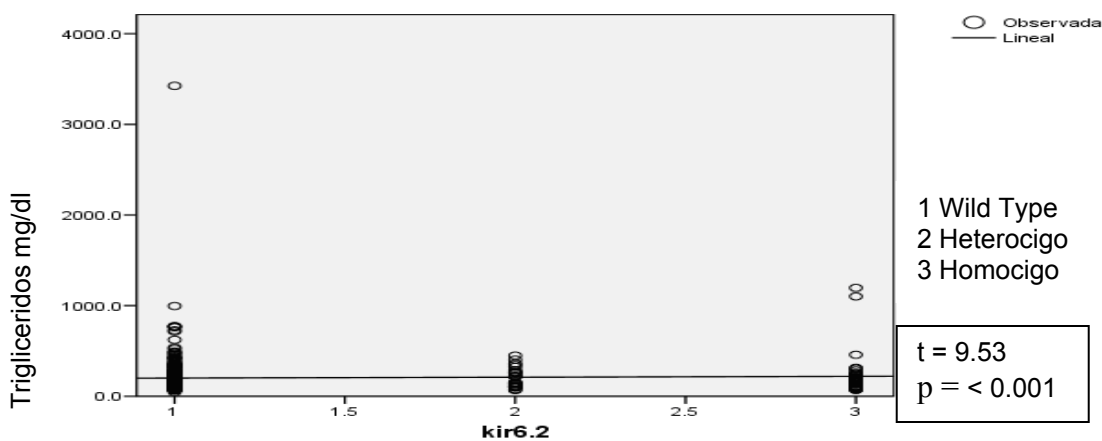
SUR1 Heterocigo			SUR1 Homocigo		
	Descontrol	Control		Descontrol	Control
c/polimorfismo	15	12	c/polimorfismo	37	15
s/polimorfismo	249	186	s/polimorfismo	249	186

OR	0.97	OR	1.24
I.C	0.69-1.38	I.C	1.03-1.50
x2	0.03	x2	3.71
p	0.8	p	0.05

En la tabla 24 se observa que la presencia del polimorfismo homocigo para el gen Kir6.2 muestra un riesgo negativo para el control de los niveles de triglicéridos ya que los datos muestra un OR de 1.24 y una p 0.05 estadísticamente significativa mientras que en el caso del polimorfismo heterocigo tenemos un OR de 0.97 y una p de 0.8 estadísticamente no significativa

**Grafica 9. Análisis de la regresión lineal de la presencia del polimorfismo en el gen Kir6.2 y Triglicéridos**



Fuente: Base de datos de pacientes DMT2 de UMF de diversas regiones de la RM  
Grafica obtenida a través de SPSS

En la grafica 9, la regresion lineal se observa una discreta elevación de la media en el grupo 3 de los niveles de trigliceridos encontrando una relación entre los niveles de la misma y la presencia del polimorfismo.

## **DISCUSION:**

En México, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores de 20 años de edad aumentó de 6.7% en 1993 a 7.5% en el 2000 y se estima que podría llegar a 12.3% en el 2025. Aproximadamente 80% de los mexicanos con diabetes se saben con la enfermedad, pero 20% no sabe que la tiene. (Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F., 1999). Factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de este padecimiento; entre los primeros se encuentra nuestra mezcla racial en la que tenemos un 41% de contribución genética de la población europea, un 56% de la población amerindia y un 3% de la africana (Lisker y col, 1996). Ello deja en claro que la etiología de la DMT2 es muy compleja y que los factores genéticos tienen un papel importante en la aparición de esta. Nuestros hábitos alimenticios actuales se caracterizan por incluir casi exclusivamente carbohidratos y grasas, lo que lleva a que DMT2 se asocie con otra enfermedad muy importante que es la obesidad. Según la OMS hay 150 millones de adultos que tienen sobrepeso u obesidad en el mundo. México ocupa el segundo lugar en obesidad después de los Estados Unidos, el 52% de las mujeres y el 22% de los hombres mexicanos presenta sobrepeso y/o obesidad (Friedman y Fanning, 2004). Por otro lado no debe olvidarse que el conocimiento preciso de acción de fármacos antidiabéticos puede facilitar el manejo no farmacológico prolongado, la identificación genética de personas asintomáticas de alto riesgo podría ayudarnos a dirigir estrategias preventivas más efectivas.

En este trabajo se identificaron genéticamente dos polimorfismos en población mexicana con DMT2; hasta ahora no existían resultados que mostraran estas variantes alélicas en población mexicana con DMT2.

Primeramente observamos que la edad promedio del padecimiento de esta enfermedad es de 52 años y al separarlo por género observamos que la edad promedio en el sexo femenino es de 48 años y en el sexo masculino es de 57 años. Se ha reportado que la DMT2 generalmente se presenta en el 95% de los casos de diabetes (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of

Diabetes Mellitus, 2003), y en México según datos de Instituto Nacional de Geografía, Estadística e Informática (INEGI, 2006) el 11.3% de la población se encuentra entre los 20 y 69 años.

Aunque en los últimos años la literatura no describe cual es el sexo en el que predomina la enfermedad (NOM-015-SSA2-2001, ADA 2008), en este estudio se mostró que en la población estudiada había un predominio del sexo femenino con DMT2, es importante remarcar que el sobre peso y/o la obesidad estuvo presente en todos los casos, así lo demuestra el IMC de 32.95 (tabla 6). En el caso del sexo femenino se ha documentado que el sobrepeso y/o la obesidad que se presenta se puede explicar a la presencia de la menopausia ya que hay alteraciones a nivel de los lípidos, y se puede presentar un aumento de los niveles de LDL y disminución de los niveles de HDL, el 50% de las mujeres menopáusicas puede haber un aumento de los niveles de colesterol por arriba de 200mg/dl, así mismo la menopausia aumenta el índice de masa corporal y grasa total. (Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 14, No. 3)

Otro dato mostrado en este estudio es la asociación de otras patologías con la DMT2 en nuestra población mexicana, del total de la población estudiada se observa muy fuertemente la presencia de hipertensión arterial (235 casos) mientras que con hipertrigliceridemia e hipercolesterinemia se observaron 87 y 59 casos respectivamente. En estudios ya realizados, donde mencionan que en el caso de individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la resistencia a la insulina, estado que precede a la diabetes tipo 2 y que suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión y factores protrombóticos, es frecuente encontrar asociación entre estos factores de riesgo dando origen a lo que hoy en día se conoce como síndrome metabólico. La evidencia clínica de resistencia a la insulina incluye la obesidad abdominal, hipertensión arterial leve, elevación ligera de los triglicéridos, disminución de HDL, elevación del colesterol LDL y, en algunos casos, hiperglucemia. (Cardiovascular diabetes and diseases May 2002)

Cuando analizamos las características clínicas y antropométricas de toda la población se nota una glicemia por encima del límite superior considerado por la ADA (166 +/- 72 mg/dl) los niveles de colesterol total (219 +/- 47 mg/dl), de triglicéridos (203 +/- 193mg/dl) y de HbA1c (8.5 +/- 2.13 %) se encuentran en por arriba del límite considerado normal, mostrando con esto que en nuestra población mexicana con DMT2 aún con tratamiento farmacológico, presentan descontrol de los parámetros bioquímicos, esto es de mucha importancia ya que estos parámetros son básicos para la evaluación y evolución del paciente diabético tipo2. Otro de los datos relevantes fue la obtención del IMC que como ya se menciona arriba este valor también fue muy elevado en nuestra población. Esta bien establecido por la ADA en su última revisión del 2008, que el sobre peso y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de DMT2. En nuestro estudio los resultados muestran que el IMC de nuestro grupo de estudio presenta una media de 32.95 +/- 12.3 kg/m<sup>2</sup> por arriba del limite superior y al individualizarlo por genero, observamos que el predominio del IMC por arriba de los limites superiores corresponde al sexo femenino 27.64 +/- 6.72 Kg/m<sup>2</sup> en comparación con el sexo masculino con un IMC de 26.5 +/- 3.72 Kg/m<sup>2</sup>. Con este resultado comprobamos que la obesidad está fuertemente ligada a la DMT2, un tema muy controversial en nuestros días si se toma en cuenta que la obesidad es un factor de riesgo para la aparición de la DMT2.

Una vez establecida la descripción clínica y antropométrica de la población mexicana con DMT2 estudiada, continuamos con la búsqueda de las variantes alélicas T759T del gen SUR1 y E23K del gen Kir6.2, el propósito de este análisis, como se menciona en el objetivo general de este trabajo, era demostrar una posible asociación de estos polimorfismos y además observar si la presencia de estas variantes alélicas pudieran influir en el efecto del tratamiento farmacológico. Existe evidencia en donde se sugiere que la susceptibilidad genética tiene un papel importante en la patogénesis de la DMT2. También se ha descrito que el número y la combinación de genes de susceptibilidad involucrados en la expresión de la diabetes tipo 2 son distintos entre distintas poblaciones. Esto se conoce

como heterogeneidad genética. Dentro de una misma población, distintas familias afectadas pueden compartir uno o más genes de susceptibilidad. Esto significa que la diabetes representa un conjunto de padecimientos con causas etiológicas distintas, es decir, distintos genes o combinación de genes pueden producir diabetes mellitus tipo 2. (Tusié, 2002).

Actualmente no se han reportado estudios que establezcan que las diferentes causas que provocan la diabetes también modifican la respuesta a la terapia oral con hipoglucemiantes. En nuestro país la Norma Oficial Mexicana modificada NOM-015-SSA2-2001 describe el manejo terapéutico del paciente con DMT2; en esta norma está muy claro que el tratamiento farmacológico debe de ser con sulfonilureas, un grupo de hipoglucemiante (Glibenclamida), que de manera general, bloquean los canales de  $K^{+}ATP$  de las células beta del páncreas, provocan despolarización de los canales de  $Ca^{++}$  sensible al voltaje, activan y aumentan la liberación de insulina (Johansen, 1999). En nuestra población como se puede observar en la tabla 7 el tratamiento farmacológico que reciben no solo es con sulfonilureas sino que incluyen biguanidas o ambos. Se ha reportado que cada año un 5-7% de pacientes con DMT2 tratados con sulfonilureas, lo sustituyen progresivamente por el uso de insulina u otro hipoglucemiante (Maatthews, et al; 1998). Nuestros resultados demuestran que un 57 % de la población con DMT2 tiene que combinar y/o sustituir el tratamiento farmacológico, ello nos hace pensar que en esta población las sulfonilureas no tienen un efecto adecuado y que tal vez la respuesta a este efecto sea la variabilidad genética. Los factores que determinan la pérdida progresiva de la función beta pancreática y que llevan al deterioro de la acción de las sulfonilureas no están bien determinados. Aunque la hiperglicemia per se puede alterar considerablemente la función de la célula beta pancreática mediante el proceso referido como toxicidad de la glucosa, la posibilidad de que los factores genéticos pueden predisponer a la falla de la acción de las sulfonilureas aún no se ha determinado. Algunos estudios indican una importante participación en la regulación de la función de la célula pancreática del sustrato del receptor de la insulina 1 (IRS-1) y al cual se le ha reportado un

polimorfismo Gli972Arg en pacientes diabéticos tipo 2 y que además causa una marcada disminución en la secreción de insulina en respuesta a las sulfonilureas (Kulkami, et al; 1999), (Giorgio, et al; 2004). Otro gen que se ha mencionado y que tiene una participación importante en la liberación de insulina en la célula beta pancreática es receptor de las sulfonilureas tipo 1 (SUR-1). Este receptor pertenece a la superfamilia de los ATP-binding cassette (ABC) y es una subunidad funcional del canal de potasio sensible al ATP de la célula beta pancreática. Este canal tiene dos componentes, Kir6.2 y SUR-1 esta última se cree que es la subunidad reguladora y censora de ATP. Los genes que codifican estas dos subunidades se localizan en el cromosoma 11p15.1 (Reis,et al; 2002), (Aguilar L., Bryan J).

En el estudio de genotipificación uno de nuestros principales objetivos fue asociar la presencia de polimorfismo a una mala respuesta al tratamiento. Para el caso del gen SUR1 en nuestra población hubo la presencia del polimorfismo Tre759Tre en 14 pacientes representando un 2.7%, en 13 de ellos predominaba el polimorfismo de tipo heterocigo (C/T), dentro de los cuales 10 de ellos se encuentran con tratamiento farmacológico exclusivamente a base de sulfonilureas, de los cuales 6 presentaban normalidad en los niveles de glucosa. En el caso del gen Kir6.2 observamos que la variación alélica en sus dos formas fueron en 69 pacientes representando el 13.7%; con polimorfismo de tipo homocigo en 29 de ellos su tratamiento es exclusivamente a base de sulfonilureas y en 13 de ellos se encuentran dentro de los niveles normales de glucosa, los pacientes con polimorfismo heterocigo G/A 10 se encuentran con tratamiento exclusivamente a base de sulfonilureas y de los cuales 6 se encuentran con glucosa dentro de la normalidad. Cuando observamos a los pacientes con uso de sulfonilureas y sin la presencia de algún polimorfismo para el caso de los dos genes, también existe población descontrolada en sus niveles de glucosa lo que nos hace pensar que la sola presencia del polimorfismo en cualquiera de sus variantes no influye en el control de los niveles de glucosa. Esta observación se comprueba al realizar el análisis estadístico y determinar la OR en relación a la presencia de los

polimorfismos y los niveles de glucosa en sangre con tratamiento farmacológico. En resumen se observa que no existe asociación de los pacientes con presencia de polimorfismo y los niveles de glucosa, ya que tenemos para el caso del polimorfismo heterocigo un OR de 0.97 y para el caso del polimorfismo homocigo un OR de 0 hablando del gen Sur1 y para el caso del gen Kir6.2 observando que no hay asociación del polimorfismo con los niveles de glucosa ya que para el heterocigo tenemos un OR de 1.01 y para el homocigo tenemos una OR de 1.04 en ningún caso se encontró una significancia estadísticamente representativa. Recientemente se ha reportado una asociación de un SNP del intrón 15 con la eficiencia del tratamiento con sulfonilureas y la disminución de la hipertrigliceridemia relacionada a diabetes en sujetos franceses con DMT2 (Meirhaeghe, et al; 2001). Portadores homócigos y heterócigos del alelo cagGCC tratados con sulfonilureas presentaron una rápida disminución de hasta un 35% en los niveles de triglicéridos comparados con los portadores del alelo tagGCC.

Una vez que comprobamos que las variantes alélicas no tienen relación con el tratamiento farmacológico, decidimos analizar estadísticamente las demás variables obtenidas en nuestra población y con ello demostrar si la presencia de los polimorfismos se encuentra asociada a algún parámetro bioquímico.

En el caso del gen Sur1 la presencia del polimorfismo T759T no presenta alguna relación estadísticamente significativa con las variables como HbA1c, colesterol, triglicéridos e IMC. Es importante señalar que en otras poblaciones como la francesa en donde este polimorfismo es frecuente, ha sido asociado a la DMT2 (Meirhaeghe, et al; 2001), además se han observado niveles altos de triglicéridos en estos pacientes (Hani EH. Et al 1997). En múltiples estudios el gen del receptor de las sulfonilureas SUR-1, ha sido asociado con DMT2, pero aunque se han descritos varios polimorfismos para este gen como el del exón 18 (ACC→ACT; Tre759Tre), el exón 31 (AGG→AGA; Arg1273Arg), el exón 33 (TCC→GCC; Ser1369Ala) entre otros, (Inoue H. et al. 1996), (Hart LM, et al. 1999), (Hani EH. Et al. 1998) solo uno de ellos se ha confirmado que puede tener cierta asociación a la DMT2 (ACC→ACT; Tre759Tre) cuando se presenta en

combinación con la variante 16(nt -3) (Hansen, et al; 1998). Otros estudios señalan que estas variantes alélicas pueden alterar la secreción de insulina (Elbein, et al; 2001), (Hart, et al; 2000). Nuestros resultados demuestran hasta hoy que en la población mexicana no existe asociación de esta variante alélica con la DMT2. En contraste, estudios realizados en otras poblaciones donde presentan las variantes alélicas del intrón 15 y exón 18 para SUR-1 así como la variante Glu23Lis de Kir6.2 no pudieron ser relacionados a ninguna característica clínica en particular ni a la respuesta al tratamiento con sulfonilureas (Gloyn, et al; 2001).

Cuando analizamos la variante alélica E23K del gen Kir6.2 en sus diferentes presentaciones utilizando el mismo método estadístico sólo encontramos asociación estadísticamente significativa con los valores de triglicéridos. Además de una alta frecuencia del alelo homocigo en nuestra población comparada con otras poblaciones. Un dato recientemente publicado demuestra que en otras poblaciones como la japonesa (Tabara, et al; 2008) el polimorfismo del gen Kir6.2 esta asociado a la susceptibilidad de presentar DMT2. Al igual que el gen Sur1 en Kir6.2 no se encontró asociación estadísticamente significativa a la DMT2. Sin embargo aunque no hay información que indique alguna asociación del polimorfismo con triglicéridos, es interesante nuestros resultados en relación a la probable participación del gen en el metabolismo de lípidos.



## **CONCLUSIONES**

1. La presencia de los polimorfismos en SUR1 y Kir6.2 no se asocian con la DMT2 en la población estudiada.
2. Los niveles elevados de glucosa y el efecto del tratamiento farmacológico a base de sulfonilureas no se encuentran relacionados con la presencia de las variantes alélicas estudiadas.
3. La variante de tipo homocigota del gen Kir6.2 mostró una asociación estadísticamente significativa con los niveles altos de triglicéridos.
4. De la población estudiada el 45.8% utiliza exclusivamente sulfonilureas como tratamiento farmacológico.
5. En la población de estudio predominó el sexo femenino con DMT2.
6. En promedio toda la población presenta problemas de sobre peso y obesidad
7. El 75.6% de la población presentó patologías asociadas a la DMT2.

## **PERSPECTIVAS.**

Realizar más estudios del polimorfismo en kir6.2 y buscar la relación de esta variante alélica con los niveles elevados de triglicéridos.

Sabiendo que la DMT2 es una enfermedad multifactorial estos resultados podrían ser de utilidad con fines de realizar más estudios de genotipificación en otros genes candidato de DMT2 para tener un perfil más completo de nuestra población.

La mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la DMT2 permitirá la identificación de individuos de alto riesgo y la aparición de nuevos conceptos farmacológicos, la estratificación de riesgo y las medidas preventivas dirigidas. El objetivo a largo plazo señala la elaboración de drogas que restauren la normoglucemia mediante la corrección de defectos patogénicos específicos

## **BIBLIOGRAFIAS**

A. Farmer, A-L Kinmonth and S. Sutton. Measuring beliefs about taking hypoglycemic medication among people with Type 2 diabetes 2005;1464-5491

A.F. Reis, G. Velho. Sulfonylurea receptor-1 (SUR1): genetic and metabolic evidences for a role in the susceptibility to type 2 diabetes mellitus 2002; Vol 28 No. 1, 14-19.

Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. Endocrine.

American Diabetes Association 2008. Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care27: S5- S10.

Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, Al-Saud NA, Aldaghri N, Mohammad S, Meyer BF. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2008; 137-40.

Arabian Diagnostic Laboratory (ADL), Research Centre, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, and Diabetes Center, King Abdulaziz University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. oalsmadi@kfshrc.edu.sa

Bergman U. Pharmacoepidemiological perspectives. J Clin Epidemiol 1992 ; 313-317.

Carrillo C. Panderó A. Genética de la diabetes mellitus tipo 2. Investigación en salud Mexico 2001 ; 27-35

Chidum Ezenwaka, Risha Kallo, Mathias Uhlig, Robert Schwenk, Juergen Eckel. The E23K variant in the Kir6.2 subunit of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel does not

augment impaired glucose tolerance in Caribbean subjects with a family of type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology* 2005; 439-444.

Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JCY, Shah AB, and Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agent in a drug-insured US population. *Diabetes Care* 2001; 24:1411-5

Doria A, Plengvidhya N. Recent advances in the genetics of maturity onset diabetes of the young and other forms of autosomal dominant diabetes. *Curr Op Endo Diab* 2000; 7:203-210.

Duncan S, Navas M Dufort D, Rossoant J, Stoffel M. Regulation of a transcription factor network required for differentiation and metabolism 1998; 281: 692-695.

Erkens JA, Herings RMC, Stolk RP, Spoelstra JA, Grobbee DE, Leufkens HGM. Cardiovascular risk factors and diseases precede oral antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus 2002; 55: 345 -349.

Evans JM, Donnan PT, Morris AD. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 685-8.

Evidences For A Role In The Susceptibility To Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28: 14-19.

F Contreras, S Jiménez, M García, J Rocafull, E Montero, M González, N Ospino, S Rodríguez, C Fouilloux, A Bolívar, Y Lezama y M Velasco *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2001; 6-26.

Fei-Fei Yan, Jillene Casey, and Show-Ling Shyng, Sulfonylureas correct trafficking defects of disease-causing ATP-sensitive potassium channels by binding to the channel complex. *The journal of biological chemistry*. 2006.

Florez J, Jablonski K, Kahn S, Franks P, Dabelea D, Hamman R, Knowler W, Nathan DM, Altshuler D. Diabetes. 2007; 56: 531-6.

Fukui M, Nakano K, Shigeta H, Yoshimori K, Fujii M, Kitagawa Y, Mori H, Kajiyama S, Nakamura N, Abe N, Obayashi H, Fukui 1, Ohta K, Ohta M, Kondo M: Antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary failure of oral hypoglycaemic therapy. Diabe Med 1997;1.4:148-152.

Grant R, Devita N, Singer D, Meigs J. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2. 2003. Diabetes Care may 26(5):1408-1412

Garay-Sevilla Ma.E, Nava L, Malacara J, Huerta R, Diaz de Leon J, Mena A. Adherence to treatment and social support in patients with non-insulin dependent Diabetes mellitus. 1995; 9:81-86

Giorgio S, Maria A, Marina C, Angela S, Simona F, Francesco A, Concetta I., Davide I., Agostino G., Massimo F., Francesco P., Renato I. The Arg972 variant in insulin receptor substratye-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patient with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27:1394–1398.

Gloyn AL, Hashim Y, Ashcroft SJ, Ashfield R, Wiltshire S, Turner RC. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). Diabet Med 2001; 18: 206-212.

Goksel DL, Fischbach K, Duggirala R *et al.* Variant in sulfonylurea receptor-1 gene is associated with high insulin concentrations in non-diabetic Mexican Americans: SUR-1 gene variant and hyperinsulinemia. Hum Genet 1998; 103: 280-285.

Hani EH, Clément K, Velho G *et al.* Genetic studies of the sulfonylurea receptor gene locus in NIDDM and in morbid obesity among French Caucasians. Diabetes 1997; 46: 688-694.

Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, Froguel P. Missense mutations in the pancreatic islet  $\beta$  cells inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel gene (*KIR6.2/BIR*): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetology* 1998; 41:1511-1515.

Hansen L, Echwald SM, Hansen T, Urhammer SA, Clausen JO, Pedersen O. Amino acid polymorphisms in the ATP-regulatable inward rectifier Kir6.2 and their relationships to glucose- and tolbutamide-induced insulin secretion, the insulin sensitivity index, and NIDDM. *Diabetes*; 1997; 46, 508-512.

Hansen T, Echwald SM, Hansen L *et al.* Decreased tolbutamide-stimulated insulin secretion in healthy subjects with sequence variants in the high-affinity sulfonylurea receptor gene. *Diabetes* 1998; 47, 598-605.

Haiyan W, Benoit R, Kerstin A, Mariella I, Claes B. Foxa2 (HNF3 $\beta$ ) Controls multiple genes implicated in metabolism-secretion coupling of glucose-induced insulin release. *J. Biol. Chem.* 2002; 277:20, 17564-17570.

Hart IM, Dekker JM., van Haeften TW., Ruige JB., Stehouwer CD., Erkelens DW., Heine RJ., Maassen JA.: Reduced second phase insulin secretion in carriers of a sulphonylurea receptor gene variant associating with type II diabetes mellitus. *Diabetology* 2000; 43: 515-519

Hart LM, de Knijff P, Dekker JM *et al.* Variants in the sulfonylurea receptor gene: association of the exon 16-3t variant with Type II diabetes mellitus in Dutch Caucasians. *Diabetology* 1999; 42:617-620.

Hathout EH, Cockburn BN, Mace JW, Sharkey J, Chen-Daniel J, Bell GI. A case of hepatocyte nuclear factor-1 alpha diabetes/MODY3 masquerading as type I diabetes in a Mexican-American adolescent and responsive to a low dose of

sulphonylurea. *Diabetes Care* 1999; 22: 867-68.

Heiervang E, Folling I, Sovik O, et al. Maturity-onset diabetes of the young: studies in a Norwegian family. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:74-80.

Inoue H, Ferrer J, Welling CM *et al.* Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in caucasians. 1996, *Diabetes*, 45, 825-831.

I. Barroso. Genetics of Type 2 diabetes. Metabolic Disease Group. The Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, UK. 2004

Inoue H, Ferrer J, Welling CM *et al.* Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in caucasians. 1996, *Diabetes*, 45, 825-831.

Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM:meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22:33-37.

Kaestner K. The hepatocyte nuclear factor 3 (HNF3 or FOXA) family in metabolism. *Trends Endocrinol. Metab* 2000; 7: 281-285.

King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 9: 1414-31

Krista L. Gaines, Susan Hamilton and A. E. Boyd, Characterization of the Sulfonylurea Receptor on Beta Cell Membranes. *The Journal of biological Chemistry* 1998; 2589-2592.

Kristan AL., Marko ZV., John EB., Joshua RF., Franz MM., Klaus HK. Foxa2 regulate multiple pathways of insulin secretion. *The Journal of Clinical*

Investigation. 2004; 114:512-520.

Kulkarni RH., Winnay JN., Daniels M, Bruning JC., Flier SN., Hanahan D., Kahn CR.: Altered function of insulin receptor substrate-1-deficient mouse islets and cultured P-cell lines. *J. Clin Invest* 1999 104; 69-75.

Maria Teresa Tusié Luna. La genética de la diabetes. *Ciencia. Revista de la Academia Mexicana de Ciencias* 2002; 46-53.

Mason BJ, Matsuyama JR, Jue SG, Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control. *Diabetes Educator* 1995;21: 52-7.

Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC: UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over 6 years. *Diabet Med* 1998, 15:297-303.

Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D *et al.* Impact of sulfonylurea receptor 1 genetic variability on non-insulin-dependent diabetes mellitus prevalence and treatment: a population study. *Am J Med Genet* 2001; 1: 4-8.

Michael V Mikhailov, Jeff D Campbell, Heidi de Wet, Kenju Shimomura, Brittany Zadek, Richard F Collins, Mark SP Sansom, Robert C Ford and Frances M Ashcroft, 3-D structural and functional characterization of the purified Kir6.2-SUR1 channel complex. *The EMBO Journal* 2005; 4166-4175.

Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for phenocopies in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 543-45.

R, Diaz de Leon J, Mena A. Adherence to treatment and social support in patients with non-insulin dependent Diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications* 1995; 9:81-86.

Reis AF, Velho G. Sulfonylurea Receptor -1 (Sur1): Genetic And Metabolic Evidences For A Role In The Susceptibility To Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 14-19.

Reis AF, Ye WZ, Dubois D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Association of a variant in exon 31 of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) gene with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *Hum Genet* 2000; 138-144.

Rissanen J, Markkanen A, Kärkkäinen P *et al.* Sulfonylurea receptor-1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care* 2000; 70-73.

Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Alteraciones electrocardiográficas y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Salud Publica México* 1999; 41:12-17.

Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Miki T, Kohara K, Makino H. Replication study of candidate genes associated with type 2 diabetes based on genome-wide screening. *Diabetes*. 2008.

Sovik O, Njolstad P, Folling I, Sagen J, Cockburn BN, BeU GI. Hyperexdtability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetology* 1998; 41: 607-608

UK Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16-overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-258.

Van Dam RM, Hoebee B, Seidell JC, Schaap MM, de Bruin TW, Feskens EJ. Common variants in the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes KCNJ11 (Kir6.2) and



ABCC8 (SUR1) in relation to glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses. *Diabet Med.* 2005; 5:590-8.

Weisnagel SJ, Rankinen T, Nadeau A *et al.* Decreased fasting and oral glucose stimulated C-peptide in nondiabetic subjects with sequence variants in the sulfonylurea receptor 1 gene. *Diabetes* 2001; 50 697-702.

# ANEXOS

## ANEXO 1

Secuencia de la proteína ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8  
(Sulfonylurea receptor)

```
1  RSQLSPPARARAAMPLAFCGSENHSAAYRVDQGVLNNGCFVDALNVVPHVFLLFITFPI
61  LFIGWGSQSSKVHIHHSTWLHFPGHNLRWILTFMLLFVLVCEIAEGILSDGVTESHHLLHL
121 YMFGGMAFMAAVTSVVYYHNNIETSNFPKLLIALLVYWTLAFITKTIKFKKLDHAIGFSQ
181 LRFCLTGLLVILYGMLLLVEVNVIRVRRYIFFKTPREVKPPEDLQDLGVRFLQPFVNLLLS
241 KGTYWWMNAFIKTAHKKPIDLRAIGKLPIAMRALTNYQRLCEAFDAQVRKDIQGTQGARA
301 IWQALSHAFGRRLVLSSTFRILADLLGFAGPLCIFGIVDHLGKENDVFQPKTQFLGVYFV
361 SSQEFLANAYVLAVLLFLALLLQRTFLQASYVVAIETGINLRGAIQTKIYNKIMHLSTSN
421 LSMGEMTAGQICNLVAIDTNQLMWFFFLCPNLWAMPVQIIIVGVILLYIILGVSALIGAAV
481 IILLAPVQYFVATKLSQAQRSTLEYSNERLKQTNEMLRGIKLLKLYAWENIFRTRVETTR
541 RKEMTSLRAFAIYSISIFMNTAIPIAAVLITFVGHVSFFKEADFSPSVAFASLSLFHIL
601 VTPLFLLSSVVRSTVKALVSAEIREEQCAPHEPTPQGPASKYQAVPLRVNRRPAREDC
661 RGLTGPLQSLVPSADGDADNCCVQIMGGYFTWTPDGIPTLSNITIRIPRGQLTMIVGQVG
721 CGKSSLLLAALGEMQKVSGAVFWSSLPDSEIGEDPSPERETAIDLDIRKRGPVAYASQKP
781 WLLNATVEENIIFESPFNKQRYKMVIEACSLQPDIDILPHGDQTQIGERGINLSGGQRQR
841 ISVARALYQHANVVFLDDPFSALDIHLSDHLMQAGILELLRDDKRTVVLVTHKLQYLPHA
901 DWIIAMKDGTIQREGTLKDFQRSECLFEHWKTLMNRQDQELEKRRQLRARRMTTCRPCC
961 TSVLRSHGEPAPSTCPPPASCSCRCWSSHSCSSTWSWPSTTGWPSGPTAP
```

Cambio Alélico

## ANEXO 2

Secuencia de la proteína ATP sensitive inward rectifier potassium channel 11 (Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J member 11) (Inward rectifier K (+) channel Kir6.2) (IKATP)

**Cambio alélico**

```
1  ML SR KG II PEEYVLTRLAEDPAKPRYRARQRRAREVSKKGNCNVAHKNIREQGRFLQDVF
61  TTLVLDLKWPHTLLIFTMSFLCSWLLFAMAWWLI AFAHGD LAPSEGTAEP CVTSIHSFSSA
121 FLFSIEVQVTIGFGGRMVTEECPLAIIILIVQNI VGLMINAIMLGCI FMKTAQAHRAET
181 LIFS KHAVIILRHGR LCFMLRVGDLRKS MII SATIHMQVVRKTT SPEGEVVPLHQVDIPM
241 ENGVGGNSIFLVAPLI IYHVIDANSPIYDLAPSDLHHHQDLEIIVILEGVVETT GITTQA
301 RTSYLADEILWGQR FVPIVAEEDGRYSVDY SKFGNTVKVPTPLCTARQLDEDHSLLEALT
361 LASARGEPLRKR SVPM AKAKPKFSISPDSLS
```

### ANEXO 3

#### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para satisfacción de los derechos del paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos.

Yo la Sra./Sr. \_\_\_\_\_ como paciente con DMT2, en pleno uso de mis facultades mentales, libre y voluntariamente, EXPONGO:

Que he sido debidamente INFORMADO/A por \_\_\_\_\_ en entrevista personal, se me efectuó el procedimiento de toma de sangre (3 ml) para la realización de pruebas bioquímicas y extracción de material genético (DNA) para el análisis de genotipificación.

Que he recibido explicaciones verbales y escritas sobre la naturaleza y propósitos del procedimiento, beneficio, alternativas y medios con que cuenta el IMSS, habiendo tenido ocasión de aclarar dudas que me han surgido.

MANIFIESTO:

Que he tenido y estoy satisfecho/a de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas acerca del procedimiento y tratamiento.

Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO, para que se me realizara la extracción de sangre. Entiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento antes de que se me realice la prueba.

Y par que así conste, firmo este documento

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma y nombre del medico

## ANEXO 4

Este folleto tiene varios apartados, pero **USTED PROBABLEMENTE NO TENDRÁ QUE CONTESTARLOS TODOS**. Cada apartado se refiere a un aspecto diferente de la **ATENCIÓN QUE USTED** recibe en su unidad de medicina familiar. A lo largo del cuestionario le vamos a pedir que conteste solo aquellas preguntas que se refieran a los servicios y **ATENCIÓN QUE USTED HA RECIBIDO**, saltándose los apartados que no le correspondan. Al responder cada pregunta piense en la **ATENCIÓN QUE USTED HA RECIBIDO** y no otro miembro de su familia.

La información contenida en este cuestionario es **TOTALMENTE CONFIDENCIAL**.

Su participación es muy importante para mejorar la atención proporcionada en su Unidad de Medicina Familiar.



**GRACIAS**  
**AYUDENOS A MEJORAR**

## PRIMERA PARTE: Problemas de salud crónicos

Esta parte se referirá a los problemas de salud que **usted** sufre. Piense por favor en la atención que ha recibido en su Unidad de Medicina Familiar.

Marque así  la (s) respuesta (s) que **usted** considere correcta

**A-1 ¿Padece usted alguna de las enfermedades** que se mencionan a continuación?

Puede contestar más de una respuesta.

Enfermedad	SI	NO
Diabetes (demasiado azúcar en la sangre)		
Hipertensión (presión alta)		
Hiperlipidemias (demasiada grasa en la sangre o colesterol alto en la sangre)		
Obesidad (exceso de peso o mucho peso)		
Enfermedad del corazón, angina de pecho o ataque al corazón (infarto)		

**A-2 ¿Hace cuantos años padece usted** dicha enfermedad?

Puede contestar más de una respuesta.

Enfermedad	Años
Diabetes (demasiado azúcar en la sangre)	
Hipertensión (presión alta)	
Hiperlipidemias (demasiada grasa en la sangre o colesterol alto en la sangre)	
Obesidad (exceso de peso o mucho peso)	
Enfermedad del corazón, angina de pecho o ataque al corazón (infarto)	

**A -3 ¿Le dijeron qué tipo de alimento, o comida debe comer o, le dijeron si debía hacer algún cambio en lo que come?**

Puede contestar más de una respuesta

**Í SI Me dijeron que:**

- Í Evitara tomar sal
- Í Evitara comidas grasosas
- Í Evitara dulces como: postres, refrescos, chocolates, pasteles  
Comiera alimentos con mucha fibra como lechuga ó espinacas
- Í Que tenia que llevar una dieta para adelgazar
- Í Comiera mucha frutas
- Í Comiera mucha verduras
- Í Me dieron otras indicaciones  
(Por favor, escriba que otras indicaciones le dijeron)

---

¿ **NO** me dijeron que tenía que cambiar mi alimentación o mi forma de comer

**A –4** ¿Le aconsejaron que hiciera algún **tipo de ejercicio físico**?

¿ **SI** ¿Qué tipo de ejercicio le aconsejaron y cuanto tiempo al día?

Puede contestar más de una respuesta

minutos por día

- |   |   |       |
|---|---|-------|
| ¿ | Caminar o pasear  | _____ |
| ¿ | Correr  | _____ |
| ¿ | Gimnasia o aeróbicos  | _____ |
| ¿ | Bicicleta   | _____ |
| ¿ | Natación  | _____ |
| ¿ | Ejercicios de rehabilitación                                | _____ |
| ¿ | Otros ejercicios , por favor escriba cuales y cuanto tiempo |       |
- 

**NO** me dijeron que debía hacer ejercicio

**A – 5** ¿Le dieron a usted alguna indicación sobre la revisión y cuidados de sus pies?

¿ **SI** ¿Quién le dijo que tenía que hacerlo?

- ¿ El médico familiar
- ¿ Un especialista del Seguro Social
- ¿ En el Servicio de Urgencias del Seguro Social
- ¿ La enfermera de la unidad de medicina familiar
- ¿ El dependiente de la farmacia
- ¿ Se lo sugirió usted mismo a su médico
- ¿ El médico particular
- ¿ Otros (escriba quien) \_\_\_\_\_



¿Cuál fue la indicación? \_\_\_\_\_

**NO** me dijeron nada de cómo cuidarme mis pies

**A – 6** ¿Le dieron a usted alguna indicación sobre cómo medirse el azúcar en la sangre?

**SI** ¿Quién le dijo que tenía que hacerlo?

El médico familiar

Un especialista del Seguro Social

En el Servicio de Urgencias del Seguro Social

La enfermera de la unidad de medicina familiar

El dependiente de la farmacia

Se lo sugirió usted mismo a su médico

El médico particular

Otros (especifique) \_\_\_\_\_

¿Cuál fue la indicación? \_\_\_\_\_

**NO** me dieron ninguna información sobre como debía medir mi azúcar en la sangre

**A – 8** ¿Le dieron a usted alguna indicación sobre las consecuencias para su salud por fumar o las consecuencias de inhalar humo de cigarro?

**SI** ¿Quién le dio la información?

El médico familiar

Un especialista del Seguro Social

En el Servicio de Urgencias del Seguro Social

La enfermera de la unidad de medicina familiar

El dependiente de la farmacia

El médico particular

Se lo sugirió usted mismo a su médico

Otros (especifique) \_\_\_\_\_

¿Cuál fue la información que le dieron?

\_\_\_\_\_

---

**NO** me dieron información sobre el efecto del cigarro sobre mi salud.

**A – 9** ¿Le dieron a usted alguna información sobre las consecuencias para su salud sobre las bebidas alcohólicas?

**SI** ¿Quién le dio la información?

El médico familiar

Un especialista del Seguro Social

En el Servicio de Urgencias del Seguro Social

La enfermera de la unidad de medicina familiar

El dependiente de la farmacia

El médico particular

Se lo sugirió usted mismo a su médico

Otros (especifique) \_\_\_\_\_

¿Cuál fue la indicación? \_\_\_\_\_

**NO** me dieron información sobre como las bebidas alcohólicas pueden afectar mi salud

**A – 10** ¿Le dieron a usted alguna información concreta sobre qué hacer cuando se siente muy tenso o con "estrés"?

**SI** ¿Quién le dio la información?

El médico familiar

Un especialista del Seguro Social

En el Servicio de Urgencias del Seguro Social

La enfermera de la unidad de medicina familiar

El dependiente de la farmacia

- Í El médico particular
- Í Se lo sugirió usted mismo a su médico
- Í Otros (especifique) \_\_\_\_\_

¿Cuál fue la información que le dieron?

---



---

**Í NO** me dijeron que tengo qué hacer cuando siento que estoy muy tenso o con "estrés".

**A – 11** ¿Tuvo usted la oportunidad de comentar con su médico sus puntos de vista sobre su(s) enfermedad(es)?

**Í SI** escriba lo que platico con su medico acerca de su(s) enfermedad(es)

---



---

**Í NO** el doctor no me dio la oportunidad de comentar mi punto de vista sobre mi (s) enfermedad(es)

**A – 12** ¿Usted piensa que su medico familiar sabe sobre su(s) enfermedad(es)?

**Í** Creo que sí. Escriba por qué lo cree usted

---

**Í** Creo que no. Escriba por qué usted no cree que su medico familiar conoce acerca de su(s) enfermedad(es)

---



---

**Í** No sé si lo sabe o no

**A – 13** ¿Usted piensa que el médico familiar que lo atiende le brinda una atención esmerada?

1 Creo que sí. Escriba **porqué lo cree usted**

---

---

1 Creo que no. Escriba **porqué no lo cree usted**

---

---

1 No sé si lo hace

**A – 14** ¿Piensa usted que su medico familiar sabe lo referente a la(s) o las medicinas que usted necesita? Escriba **porqué lo cree usted**

1 Creo que sí mi medico familiar conoce **lo referente a la(s) o las medicinas que yo necesito?** Escriba **porqué lo cree usted**

---

---

---

1 Creo que mi medico familiar no conoce **lo referente a la(s) o las medicinas que yo necesito?** Escriba **porqué lo cree usted**

---

---

---

1 No sé si lo sabe o no

**A – 15** ¿Usted piensa que la enfermera que lo atiende en la unidad de medicina familiar conoce acerca de su(s) enfermedad(es)?

1 Creo que sí. Escriba **por qué lo cree usted**

---

---

---

1 Creo que no. Explique **por qué no lo cree usted**

---

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  No sé si lo sabe

**A – 16 ¿Usted piensa que su enfermera que lo atiende en la Unidad de Medicina Familiar, le brinda una atención esmerada?**

**Creo que sí. Escriba porqué lo cree usted**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Creo que no. Escriba porqué no lo cree usted**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No sé si lo sabe o no

**A – 17 ¿Piensa usted que su enfermera sabe lo referente a la ó las medicinas que usted necesita?**

**Creo que sí. Por qué lo cree usted**

\_\_\_\_\_

**Creo que no. Por qué no lo cree usted**

\_\_\_\_\_

No sé si lo sabe

### **SEGUNDA PARTE: Medicinas**

Esta parte se referirá a las medicinas que le han recetado a **usted** en la Unidad de Medicina Familiar, en los últimos tres meses. Las medicinas que se toma pueden ser: píldoras, tabletas, cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, suspensiones o inyecciones.

Marque así  la (s) respuesta (s) que usted considere

**B – 1 ¿Le han recetado a usted alguna medicina en los últimos tres meses?**

**SI**

**NO** (pase a la pregunta D-5)

**B – 2 ¿Surtió usted en la farmacia todas las medicinas que le recetaron?**

**SI**

**NO** ¿Por qué? (Marque sólo una casilla)

No había en la farmacia

No tuvo tiempo para surtir la receta

Había mucha gente esperando y decidió irse

Ya las tenía en su casa

Otras. Por favor, especifíquelo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**B-3** Señale de las siguientes medicinas cuales le fueron entregadas en la farmacia, y escriba para que enfermedad cree usted que se las recetaron:

Nombre de la medicina	¿Para que enfermedad cree usted que se la dieron?
<input type="checkbox"/> Insulina	
<input type="checkbox"/> Glibenclamida	
<input type="checkbox"/> Metformin	
<input type="checkbox"/> Acarbosa	
<input type="checkbox"/> Pioglitazona	
<input type="checkbox"/> Rosiglitazona	

Nombre de la medicina	¿Para que enfermedad cree usted que se la dieron?
<input type="checkbox"/> Amlodipino	
<input type="checkbox"/> Captopril	
<input type="checkbox"/> Enalapril	
<input type="checkbox"/> Felodipino	
<input type="checkbox"/> Hidralazina	
<input type="checkbox"/> Losartan	
<input type="checkbox"/> Nifedipino	
<input type="checkbox"/> Metildopa (Alfametildopa)	
<input type="checkbox"/> Prazosina	
<input type="checkbox"/> Verapamilo	

Nombre de la medicina	¿Para que enfermedad cree usted que se la dieron?
<input type="checkbox"/> Polvo de colestiramina	
<input type="checkbox"/> Policonazol	
<input type="checkbox"/> Pravastatina	
<input type="checkbox"/> Atorvastatina	
<input type="checkbox"/> Bezafibrato	
<input type="checkbox"/> Fluvastatina	

Si le dieron otras medicinas que no se encuentran en el cuadro anterior, por favor escríbalo:

---

---

---

---

---

**B -4** ¿En alguna ocasión al surtir la receta **ha tenido usted algún problema** o se ha cometido algún error con ese surtimiento?

**SI** ¿Cuál fue el problema o error? (Marque una casilla)

Me dieron una medicina equivocada

Me dieron una cantidad equivocada

Otras, por favor, escriba cual fue el problema o error:

---

---

**NO** tuve ningún problema para surtir la receta

**B -5** *¿Cual de las siguientes medicinas para su diabetes (azúcar en la sangre), le han sido indicadas por su médico?*

Inyecciones de Insulina

Tabletas de Acarbosa

Tabletas de Metformina

Tabletas de Pioglitazona

Tabletas de Glibenclamida

Grageas de Rosiglitazona

**No me han recetado ninguna medicina para el control de mi diabetes**

No me acuerdo

Otras, (escriba que otra medicina le han dado para controlar su azúcar)

---



**B –6** ¿Quién le indicó, por primera vez, que tomara esa o esas medicina (s), para el control de su diabetes (control de su azúcar en la sangre). (Marque una sola opción)

- El médico familiar
- Un especialista del Seguro Social
- En el Servicio de Urgencias del Seguro Social
- La enfermera de la unidad de medicina familiar
- El dependiente de la farmacia
- Se lo sugirió usted mismo a su médico
- El médico particular
- Otros, indique quien o quienes:

---

(anote por favor quién es esa persona)

**B –7** ¿Durante **cuanto tiempo le dijeron** que tomara esa o esas medicina(s) para el control de su diabetes (*azúcar en la sangre*)?

- Sólo cuando la necesitara
- Durante un período de tiempo concreto \_\_\_\_\_  
(anote cuanto tiempo)
- De por vida
- No me dijeron cuanto tiempo debo tomarla
- No me acuerdo

**B –8** ¿Marque en el siguiente cuadro de acuerdo al medicamento que toma para su diabetes (azúcar en la sangre), **cada cuanto tiempo tiene que tomar la medicina** por día, y cuanto toma de cada una de las medicinas

<b>Glibenclamida</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta
<input type="checkbox"/> Dos veces al día	<input type="checkbox"/> 1 tableta
<input type="checkbox"/> Tres veces al día	<input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta
<input type="checkbox"/> Cuatro veces al día	<input type="checkbox"/> 2 tabletas
<input type="checkbox"/> Cinco veces al día	<input type="checkbox"/> 3 tabletas
<input type="checkbox"/> Seis veces al día	<input type="checkbox"/> 4 tabletas
<input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Metformina</b>	
<b><i>Frecuencia</i></b>	<b><i>Dosis por toma</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>í Una vez al día</li> <li>í Dos veces al día</li> <li>í Tres veces al día</li> <li>í Cuatro veces al día</li> <li>í Cinco veces al día</li> <li>í Seis veces al día</li> <li>í Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>í 1/2 tableta</li> <li>í 1 tableta</li> <li>í 1 1/2 tableta</li> <li>í 2 tabletas</li> <li>í 3 tabletas</li> <li>í 4 tabletas</li> <li>í Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____</li> </ul>

<b>Acarbosa</b>	
<b><i>Frecuencia</i></b>	<b><i>Dosis por toma</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>í Una vez al día</li> <li>í Dos veces al día</li> <li>í Tres veces al día</li> <li>í Cuatro veces al día</li> <li>í Cinco veces al día</li> <li>í Seis veces al día</li> <li>í Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>í 1/2 tableta</li> <li>í 1 tableta</li> <li>í 1 1/2 tableta</li> <li>í 2 tabletas</li> <li>í 3 tabletas</li> <li>í 4 tabletas</li> <li>í Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____</li> </ul>

<b>Pioglitazona</b>	
<b><i>Frecuencia</i></b>	<b><i>Dosis por toma</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>í Una vez al día</li> <li>í Dos veces al día</li> <li>í Tres veces al día</li> <li>í Cuatro veces al día</li> <li>í Cinco veces al día</li> <li>í Seis veces al día</li> <li>í Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>í 1/2 tableta</li> <li>í 1 tableta</li> <li>í 1 1/2 tableta</li> <li>í 2 tabletas</li> <li>í 3 tabletas</li> <li>í 4 tabletas</li> <li>í Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____</li> </ul>

<b>Rosiglitazona</b>	
<b><i>Frecuencia</i></b>	<b><i>Dosis por toma</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>í Una vez al día</li> <li>í Dos veces al día</li> <li>í Tres veces al día</li> <li>í Cuatro veces al día</li> <li>í Cinco veces al día</li> <li>í Seis veces al día</li> <li>í Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>í 1 gragea</li> <li>í 2 grageas</li> <li>í 3 grageas</li> <li>í 4 grageas</li> <li>í Mas de 4 grageas por toma, escriba cuantas: _____</li> </ul>

**En caso de que su medico le haya dado insulina escriba por favor cuantas unidades se aplica por día y a que hora del día**

---

---

---

---

---

---

**B –9 ¿Qué recomendaciones especiales le dieron para la toma de su medicina?**

- Tomarla o aplicársela en ayunas
- Tomarla o aplicarla una hora antes de las comidas
- Tomarla o aplicarla dos horas después de las comidas
- Tomarla con alimentos o con leche
- No mezclarla con bebidas alcohólicas
- No mezclarla con leche o derivados
  - Evitar manejar maquinaria peligrosa y/o coches
  - No me dieron ninguna indicación
  - No me acuerdo si me dieron alguna indicación
  - Me dieron otras indicaciones: (por favor escriba cuales)

**B –10 ¿Cual de las siguientes **medicinas para su presión alta, le han sido indicadas** por su médico?**

- Tabletas de Amlodipino
- Tabletas de Captopril
- Tabletas de Enalapril
- Tabletas de Felodipino
- Tabletas de Hidralazina
- Grageas o comprimidos de Losartan
- Cápsulas ó comprimidos de Nifedipino
- Tabletas de Metildopa (L-Alfametildopa)
- Cápsulas o comprimidos de Prazosina
  - Grageas de Verapamilo

Otras, (escriba si le han dado alguna otra medicina)

---

**No me han recetado ninguna medicina para el control de mi presión alta**

No me acuerdo

**B –11** ¿Quién le indicó, por primera vez, que tomara esa o esas medicina (s), para el control de **su presión alta** (marque una sola opción)

El médico familiar

Un especialista del Seguro Social

En el Servicio de Urgencias del Seguro Social

La enfermera de la unidad de medicina familiar

El dependiente de la farmacia

Se lo sugirió usted mismo a su médico

El médico particular

Otros, indique quién:

---

(anote por favor quién es esa persona)

**B –12** ¿Durante **cuanto tiempo le dijeron que tomara esa o esas medicina(s)** para el control de **su presión alta**?

Sólo cuando la necesitara

Durante un período de tiempo concreto \_\_\_\_\_  
(señale el tiempo)

De por vida

No me dijeron cuanto tiempo debo tomarla

No me acuerdo

**B-13** Marque en el siguiente cuadro de acuerdo al medicamento que toma para **su presión alta**, **cada cuanto tiempo tiene que tomar la medicina por día**, y **cuanto toma de cada una de las medicinas**

<b>Amlodipino</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Captopril</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Enalapril</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Felodipino</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

--	--

<b>Hidralazina</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Losartan</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1 grageas ó comprimidos <input type="checkbox"/> 2 grageas ó comprimidos <input type="checkbox"/> 3 grageas ó comprimidos <input type="checkbox"/> 4 grageas ó comprimidos <input type="checkbox"/> Mas de 4 grageas o comprimidos por toma, escriba cuantas: _____

<b>Nifedipino</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1 cápsulas o comprimidos <input type="checkbox"/> 2 cápsulas o comprimidos <input type="checkbox"/> 3 cápsulas o comprimidos <input type="checkbox"/> 4 cápsulas o comprimidos <input type="checkbox"/> Mas de 4 cápsulas o comprimidos por toma, escriba cuantas: _____

<b>Metildopa (L-Alfametildopa)</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas

<input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____
---	---

<b>Prazosina</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1 cápsula o comprimido <input type="checkbox"/> 2 cápsulas o comprimidos <input type="checkbox"/> 3 cápsulas o comprimidos <input type="checkbox"/> 4 cápsulas o comprimidos <input type="checkbox"/> Mas de 4 cápsulas o comprimidos por toma, escriba cuantas: _____

<b>Verapamilo</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1 gragea <input type="checkbox"/> 2 grageas <input type="checkbox"/> 3 grageas <input type="checkbox"/> 4 grageas <input type="checkbox"/> Mas de 4 grageas por toma, escriba cuantas: _____

**B -14** ¿Qué **recomendaciones especiales** le dieron **para la toma de su medicina?**

- Tomarla en ayunas
- Tomarla una hora antes de las comidas
- Tomarla dos horas después de las comidas
- Tomarla con alimentos o con leche
- No mezclarla con bebidas alcohólicas
- No mezclarla con leche o derivados
  - Evitar manejar maquinaria peligrosa y/o coches
- No me dieron ninguna indicación
- Otras indicaciones

**B -15** ¿Cual de las siguientes **medicinas** para disminuir las grasas en la sangre ó para bajar el colesterol en la sangre, **le han sido indicadas por su médico?**

- Polvo de colestiramina
- Tablet de Policonazol

- Tabletas de Pravastatina
- Tabletas de Atorvastatina
- Tabletas de Bezafibrato
  - Capsulas de Fluvastatina
  - Otras. (especifique):

---
- No me acuerdo

**B –16** ¿Quién le indicó, por primera vez, que tomara esa o esas medicina (s), para la disminución de las grasas o colesterol en la sangre?.

- El médico familiar
  - Un especialista del Seguro Social
  - En el Servicio de Urgencias del Seguro Social
  - La enfermera de la unidad de medicina familiar
  - El dependiente de la farmacia
  - Se lo sugirió usted mismo a su médico
  - El médico particular
  - Otros indique quien
- 

**B –17** ¿Durante cuanto tiempo le dijeron que tomara esa o esas medicina(s) para la disminución de las grasas en su sangre?

- Sólo cuando la necesitará
- Durante un período de tiempo concreto \_\_\_\_\_  
( señale el tiempo)
- De por vida
- No me dijeron cuanto tiempo debo tomarla
- No me acuerdo



**B-18** Marque en los siguientes cuadros, de acuerdo al medicamento que toma para bajar su colesterol en la sangre (grasas en su sangre), cada cuanto tiempo tiene que tomar la medicina por día, y cuanto toma de cada una de las medicinas

<b>colestiramina</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> ½ sobre <input type="checkbox"/> 1 sobre <input type="checkbox"/> 1 1/2 sobres <input type="checkbox"/> 2 sobres <input type="checkbox"/> 3 sobres <input type="checkbox"/> 4 sobres <input type="checkbox"/> Mas de 4 sobres por toma, escriba cuantas: _____

<b>Policonazol</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Pravastatina</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Atorvastatina</b>	
<i>Frecuencia</i>	<i>Dosis por toma</i>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por día, escriba	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba

cuantas: _____	cuantas: _____
<b>Bezafibrato</b>	
<b>Frecuencia</b>	<b>Dosis por toma</b>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 1 tableta <input type="checkbox"/> 1 1/2 tableta <input type="checkbox"/> 2 tabletas <input type="checkbox"/> 3 tabletas <input type="checkbox"/> 4 tabletas <input type="checkbox"/> Mas de 4 tabletas por toma, escriba cuantas: _____

<b>Fluvastatina</b>	
<b>Frecuencia</b>	<b>Dosis por toma</b>
<input type="checkbox"/> Una vez al día <input type="checkbox"/> Dos veces al día <input type="checkbox"/> Tres veces al día <input type="checkbox"/> Cuatro veces al día <input type="checkbox"/> Cinco veces al día <input type="checkbox"/> Seis veces al día <input type="checkbox"/> Mas de 6 veces por dia, escriba cuantas: _____	<input type="checkbox"/> 1 cápsula <input type="checkbox"/> 2 cápsulas <input type="checkbox"/> 3 cápsulas <input type="checkbox"/> 4 cápsulas <input type="checkbox"/> Mas de 4 cápsulas por toma, escriba cuantas: _____

**B –19 ¿Qué recomendaciones especiales le dieron para la toma de su medicina?**

- Tomarla en ayunas
- Tomarla una hora antes de las comidas
- Tomarla dos horas después de las comidas
- Tomarla con alimentos o con leche
- No mezclarla con bebidas alcohólicas
- No mezclarla con leche o derivados
  - Evitar manejar maquinaria peligrosa y/o coches
- No me dieron ninguna indicación
- Otras indicaciones
- No me han recetado ninguna medicina para la disminución de las grasas en mi sangre**

**B –20** Refiriéndose a las medicinas que usted mencionó:

¿Cree que **le dieron información que le confundió, o que no fue clara?**

**SI** me dieron información confusa o enredosa (marque cual de los siguientes, puede señalar varias respuestas):

Sobre las indicaciones a seguir

Sobre volver a obtener la misma medicina

Sobre qué hacer al observar reacciones o efectos negativos

**NO** nunca me dieron información confusa o poco clara.

**B –21** ¿Quien le informó a usted sobre el uso de los medicamentos, (duración del tratamiento, número de tomas al día, recomendaciones especiales y precauciones a los que se ha referido anteriormente)? (puede señalar más de una opción)

El médico familiar

Un especialista del Seguro Social

En el Servicio de Urgencias del Seguro Social

La enfermera de la unidad de medicina familiar

El dependiente de la farmacia

Se lo sugirió usted mismo a su médico

El médico particular

En las indicaciones que vienen al reverso de la caja del medicamento

Otros (especifique) \_\_\_\_\_

### **TERCERA PARTE: Información General**

La siguiente parte se refiere a **la atención que usted recibe en su clínica de medicina familiar.**

Marque así  la (s) respuesta (s) que usted considere

**C – 1** Considerando ahora la atención que **usted recibe en su clínica de medicina familiar, usted piensa que en general la atención que recibe es excelente"**

**SI** , estoy de acuerdo

¿ **NO**

Por favor escriba porque no esta de acuerdo

---

---

**C- 2.** Piensa que **hay algunas cosas que se podrían mejorar en lo que se refiere a la atención que usted recibe**

¿ **SI** , estoy de acuerdo

¿ **NO**

Por favor escriba porque no esta de acuerdo

---

---

**C- 3** ¿Hace cuanto tiempo que tiene usted asignado a su medico en su clínica de medicina familiar?

- ¿ Menos de un año
- ¿ Entre uno y dos años
- ¿ Entre tres y cuatro años
- ¿ Cinco años o más
- ¿ No lo recuerdo o no lo sé

**C- 4** ¿Cuántas veces aproximadamente en los últimos seis meses **ha recibido usted atención médica** en su **clínica de medicina familiar** (no se incluyen aquí la salud mental, ni las visitas al dentista)?

- ¿ Una vez
- ¿ Dos veces
- ¿ Tres veces
- ¿ Cuatro veces

Cinco o más veces

**C-5** ¿Cuántas veces aproximadamente en los últimos seis meses, ha recibido usted atención médica con un médico particular por esta misma (s) enfermedad (es)?

- Nunca
- Una o dos veces
- De tres a cinco veces
- De seis a más veces

**C- 6.** ¿Qué tipo de atención médica prefiere y porqué?

- Atención en el Seguro Social
- Atención privada

Especificar ¿porqué prefiere ese tipo de atención?

---

#### Cuarta Parte: Información individual

Esta parte se refiere a sus datos generales.  
Marque así X la (s) respuesta (s) que usted considere correcta.

**D -1** ¿En general, diría usted que su salud es.....?

- Mala
- Regular
- Buena
- Muy Buena
- Excelente

**D- 2** ¿Qué estudios ha realizado usted?

- |  |               |    |               |
|--|---------------|----|---------------|
| <input type="checkbox"/> Ninguno                         |               |    |               |
| <input type="checkbox"/> Primaria                        | Terminada ( ) | No | terminada     |
| ( )  |               |    |               |
| <input type="checkbox"/> Secundaria                      | Terminada ( ) | No | terminada     |
| ( )  |               |    |               |
| <input type="checkbox"/> Preparatoria                    | Terminada ( ) | No | terminada ( ) |
| <input type="checkbox"/> Estudios profesionales          | Terminada ( ) | No | terminada     |
| ( )  |               |    |               |
| <input type="checkbox"/> Otros ⇒ Por favor, especifique: |               |    |               |
-

**D- 3 ¿Cuál es su estado civil?**

- Í Soltero(a)
- Í Casado(a)
- Í Unión libre
- Í Separado/a
- Í Divorciado(a)
- Í Viudo(a)

**D- 4 En la casa donde usted vive ¿con qué apoyos familiares cuenta?**

- Í Pareja/hijos
- Í Padres/hermanos
- Í Amigos
- Í Algún otro pariente o familiar
- Í Solo(a)

**D-5 En la casa donde usted vive:**

**¿Con qué apoyos económicos cuenta?**

---

---

---

**D- 6 Anote la fecha de su nacimiento:**

_____	_____	_____
<b>día</b>	<b>mes</b>	<b>año</b>
<b>D-7 ¿Cuál es su sexo?</b>	Í Hombre	Í Mujer

Si este cuestionario no ha cubierto algún aspecto de su atención médica que sea importante para usted, puede mencionarlo a continuación:

---

---

---

---

**Indique la fecha en la que ha llenado el cuestionario**

_____	_____	_____
<b>día</b>	<b>mes</b>	<b>año</b>

## GLOSARIO

**DNA:** Es la abreviatura del ácido desoxirribonucleico. Constituye el principal componente del material genético de la inmensa mayoría de los organismos. Es el componente químico primario de los cromosomas y el material en el que los genes están codificados.

**Alelo:** Cada una de las versiones alternativas de un gen en un locus determinado. Los diferentes alelos producen variaciones en los rasgos heredados, por ejemplo el color de los ojos o los grupos sanguíneos. Cada individuo tiene dos alelos de cada gen, un alelo heredado del padre y el otro de la madre.

**Aminoácidos:** Estructuras fundamentales de las proteínas y péptidos, caracterizado por una cadena de estructura variable, que tiene una función carboxílica en el carbono Terminal y una función amina en el carbono alfa.

**ATP:** También llamada adenosín-5'-trifosfato o trifosfato de adenosina, es una molécula utilizada por todos los organismos vivos para proporcionar energía en las reacciones químicas. También es el precursor de una serie de coenzimas esenciales como el NAD<sup>+</sup> o la coenzima A. El ATP es uno de los cuatro monómeros utilizados en la síntesis de ARN celular. Además, es una coenzima de transferencia de grupos fosfato que se enlaza de manera no-covalente a las enzimas quinasas (co-sustrato).

**Base nitrogenadas:** Son compuestos orgánicos cíclicos, que incluyen dos o más átomos de nitrógeno. Son parte fundamental de los nucleósidos, nucleótidos, nucleótidos cíclicos (mensajeros intracelulares), dinucleótidos (poderes reductores) y ácidos nucleicos. Biológicamente existen seis bases nitrogenadas principales (en realidad hay muchas más), que se clasifican en tres grupos, bases isoaloxazínicas (derivadas de la estructura de la isoaloxazina), bases purínicas (derivadas de la estructura de la purina) y bases pirimidínicas (derivadas de la

estructura de la pirimidina). La flavina (F) es isoaloxazínica, la adenina (A) y la guanina (G) son púricas, y la timina (T), la citosina (C) y el uracilo (U) son pirimidínicas. Por comodidad, cada una de las bases se representa por la letra indicada. Las bases A, T, G y C se encuentran en el DNA, mientras que en el RNA en lugar de timina existe el uracilo.

**Codón:** La información genética, contenida en el ARNm, se escribe a partir de cuatro letras, que corresponden a las bases nitrogenadas del ARN (A, C, G y U), las cuales van agrupadas de tres en tres. Cada grupo de tres se llama codón y lo que hace es codificar un aminoácido o un símbolo de puntuación (Comienzo, parada).

**Colesterol:** Es un lípido esteroide, molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno (o esterano), constituida por cuatro carbociclos condensados o fundidos

**Cromosoma:** Estructura física, también llamada cromatina, que consiste en una molécula de DNA compactado organizada en genes y mantenida por proteínas llamadas histonas.

**Cuerpos cetónicos:** Término dado a los productos intermedios de la degradación de los ácidos grasos.

**Diabetes tipo 2:** Se manifiesta como un desorden metabólico que resulta de la incapacidad del páncreas para producir la suficiente cantidad de insulina o como deficiencia de ésta, debido a que las células no reconocen su función, lo que se conoce como la resistencia a la insulina.

**Dieta balanceada:** Es una que incluya una variedad de alimentos de todos los principales grupos alimenticios, en cantidades apropiadas



**Estrógenos:** Hormonas sexuales predominantemente femenina que caracteriza órganos sexuales y glándulas mamarias. Afectan el metabolismo del calcio y fósforo.

**Exón:** Secuencia codificante de DNA.

**Factor de transcripción:** Proteína que facilita o da inicio a la transcripción de uno o varios genes

**Fenotipo:** Características físicas y/o bioquímicas observables de la expresión de uno o varios genes. Conjunto de rasgos clínicos de un individuo con un genotipo determinado.

**Fibrosis:** Desarrollo en un órgano un exceso de tejido fibroso

**Fosfolípido:** Lípido constituido por glicerol, dos ácidos grasos y un grupo fosfato.

**Gen:** Unidad básica de la herencia que consiste en un segmento de DNA que codifica una proteína específica o un segmento de una proteína (o una molécula de ARN) con una característica o función determinada.

**Gen candidato:** Un gen localizado en una región de un cromosoma sospechosa de estar involucrada en una enfermedad y cuyos productos proteicos sugieren que podría ser el gen de la enfermedad en cuestión

**Glucagon:** Es una hormona peptídica de 29 aminoácidos que actúa en el metabolismo de los hidratos de carbono.

**Heterocigoto:** (o híbrido) es en Genética un individuo diploide que para un gen dado (locus), tiene en cada uno de dos cromosomas homólogos un alelo distinto.

**Hiperinsulinemia:** Es la elevación excesiva de los niveles de insulina en sangre debida a la incapacidad de los tejidos para utilizarla

**Hipertensión Arterial:** Es una condición médica caracterizada por un incremento de las cifras de presión arterial por encima de 140/90 mmHg y considerada una de los problemas de salud pública en países desarrollados afectando a cerca de mil millones de personas a nivel mundial

**Hipertrigliceridemia:** Se caracteriza por el aumento de los triglicéridos plasmáticos por encima de 200 miligramos por cada decilitro de sangre.

**Homocigoto:** Con respecto a un gen específico, significa que posee dos copias idénticas de ese gen para un rasgo dado en los dos cromosomas correspondientes

**Hormonas:** Sustancias químicas de acción especializada que actuando como mensajeras, controlan tejidos y órganos situados en cualquier parte del organismo, en aquellas células que responden al estímulo que provocan.

**Insulina:** Es una hormona polipeptídica formada por 51,5 aminoácidos. Es segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, en forma de precursor inactivo (proinsulina), el cual pasa al aparato de Golgi, donde se modifica, eliminando una parte y uniendo los dos fragmentos restantes mediante puentes disulfuro. Interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el anabolismo de los hidratos de carbono. Su déficit provoca la diabetes mellitus y su exceso provoca hiperinsulinismo con hipoglucemia

**Intolerancia a la glucosa:** Se caracteriza por una respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral.

**Intrón:** Es una región del DNA que debe ser eliminada del transcrito primario de ARN; a diferencia de los exones que son regiones que codifican para una determinada proteína. Los intrones son comunes en todos los tipos de ARN eucariotas, especialmente en los ARN mensajeros (ARNm), además pueden encontrarse en algunos RNAt y RNAr de procariontes.

**Kcal:** Unidad de medida de la energía. Una kilocaloría equivale a mil calorías

**Leptina:** Es una hormona de 146 aminoácidos producida a partir de un precursor de 167 aminoácidos, cuya identificación ha revolucionado los conocimientos fisiológicos sobre la regulación del peso corporal. Tiene su origen en diversos tejidos, principalmente en el tejido adiposo y es secretada a la circulación sanguínea, por donde viaja hasta el cerebro y otros tejidos, causando pérdida de grasa, disminución del apetito u otras funciones, dependiendo de las células blanco.

**Lipoproteínas:** Son complejos macromoleculares esféricos formados por un núcleo que contiene lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) y una capa externa polar formada por fosfolípidos, colesterol libre y proteínas. Su función principal es el transporte de triglicéridos, colesterol y otros lípidos entre los tejidos a través de la sangre

**Metabolismo:** El metabolismo tiene dos propósitos fundamentales: la generación de energía para poder realizar funciones vitales para el organismo y la síntesis de moléculas biológicas.

**Mutación:** En genética y biología, la mutación es una alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.

**Nucleótidos:** Son moléculas orgánicas formadas por la unión covalente de un monosacárido de cinco carbonos pentosa, una base nitrogenada y un grupo fosfato

**Oligonucleotido:** Es una secuencia corta de DNA o RNA, con cincuenta o menos pares de bases. Tienen distintas funciones: como cebadores en reacciones de amplificación, como sondas de hibridación y en bloqueos específicos de ARN mensajero.

**Plasma:** Es la fracción líquida y acelular (matriz extracelular) de la sangre. Está compuesto por agua el 90% y múltiples sustancias disueltas en ella. De éstas las más abundantes son las proteínas. También contiene glúcidos y lípidos, así como los productos de desecho del metabolismo

**Poligénico:** Contribución combinada de uno o más genes y de factores medioambientales, generalmente desconocidos, al desarrollo de un rasgo o enfermedad determinada

**Polimorfismo:** Variaciones naturales en un gen sin efectos adversos sobre el individuo. Alcanzan al menos una frecuencia del 1% en la población general.

**Proteínas:** La unión de dos o más aminoácidos por uniones ácido-amida genera macromoléculas lineales que a partir de una longitud de cadena de aproximadamente 100 residuos de aminoácidos.

**Reacción en Cadena de la polimerasa en tiempo real:** Procedimiento que genera millones de copias de un segmento corto de DNA mediante ciclos repetidos de: 1) desnaturalización del DNA, 2) acoplamiento de los cebadores (oligonucleótidos sintéticos) y 3) extensión mediante la acción de la DNA polimerasa. La PCR es un procedimiento muy común en los estudios de genética molecular y se puede utilizar para 1) generar una cantidad suficiente de DNA que permita realizar determinadas pruebas (p. ej. análisis de la secuencia, rastreo de

mutaciones), o 2) puede ser una prueba diagnóstica en sí misma (p. ej. amplificación específica del alelo, cuantificación del número de repeticiones de trinucleótidos).

**Reesterificación:** Reutilización de ácidos grasos para formas nuevos triglicéridos.

**Resistencia a la Insulina:** Se caracteriza por la ausencia, en los tejidos periféricos, de una respuesta normal a la acción de la misma.

**Sensibilidad de la insulina:** Se refiere al aumento de la absorción de glucosa en sangre por las células musculares

**Síndrome metabólico:** Es un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial, y obesidad.

**Transducción de la señal:** Es el conjunto de procesos o etapas que ocurren de forma concatenada por el que una célula convierte una determinada señal o estímulo exterior, en otra señal o respuesta específica.

**Trastornos monogénicos:** Alteraciones en genes únicos.

**Triacilgliceroles o Triglicéridos:** son acilgliceroles, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturado.