



Universidad Nacional Autónoma de México  
Posgrado en Ciencias de Médicas, Odontológicas  
y de la Salud  
Facultad de Medicina

Impacto de la variante de riesgo del gen SLC16A11 sobre  
indicadores metabólicos relacionados con Diabetes Mellitus  
tipo 2 en una cohorte de adultos mexicanos

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

PRESENTA:  
LN. LESLIE GUZMÁN SANDOVAL

Director de tesis:  
Dra. María Teresa Tusie Luna  
Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica  
IIB UNAM – INCMNSZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Agradecimientos**

Primeramente agradezco a la Universidad Autónoma de México y a la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del INCMNSZ, por haberme permitido ser parte de ella y abrirme las puertas a su seno científico para poder formarme como Maestra en ciencias, así como también a mis grandes docentes y compañeros que me brindaron sus conocimientos y apoyo día con día.

Agradezco también a mi tutora la Dra María Teresa Tusie por haberme brindado la oportunidad de formar parte de su equipo, empaparme de su conocimiento, gran apoyo y guía durante el desarrollo de la maestría y la realización de la tesis.

Mi agradecimiento total a la cDra. Paola Vázquez por el apoyo, asesoría y evaluación de los avances de la tesis, así como todo el conocimiento, paciencia, dedicación y enseñanzas a lo largo de este tiempo. Le agradezco de corazón el haber contribuido a mi formación académica, científica, clínica, docente, profesional y personal.

Le agradezco de manera especial al Dr. Malaquias López y Dr. Ricardo Escamilla por darme la oportunidad de desarrollar mi tesis en su magnifico proyecto, formar parte de su grupo, transmitirme sus amplios conocimientos y su gran apoyo. De igual manera a la bióloga Ma. Luisa Ordoñez por todo el apoyo y asesoría técnica.

Agradezco a mis sinodales el Dr. Mario Rojas, Dra. Lilia Castillo, Dra María Teresa Tusie, Dra. Hortensia Moreno y a la cDra. Paola Vázquez por toda la asesoría, dedicación, guía y apoyo extraordinario para el desarrollo de la tesis.

## **Dedicatoria**

Dedico esta tesis con todo mi amor y cariño a mi familia que han caminado conmigo a lo largo de este exitoso camino, en especial a mi princesa Elsy Guzmán, Enrique Guzmán, Cuitláhuac Cerón, Patricia Sandoval, mis abuelitos, mis tíos, mis hermanos y mi familia Cerón. A mis amigos por permitirme aprender más de la vida a su lado en especial a Berenice, Carlos, Etna, Adrián, Ada, Julia, Macarena y Vania . Les agradezco a todos por el apoyo incondicional, confianza, impulso, aliento y amor que me dan todos los días para poder cumplir mis metas.

Gracias por todo



Msc. Leslie Guzmán Sandoval

## Índice

Lista de abreviaturas .....	1
Resumen .....	2
I. Marco teórico.....	3
II. Planteamiento del problema .....	27
III. Justificación.....	29
IV. Pregunta de investigación .....	29
V. Objetivo general .....	30
VI. Hipótesis .....	32
VII. Operalización de variables .....	33
VIII. Material y métodos .....	43
• Tipo de estudio	
• Diseño del estudio	
• Lugar de estudio	
• Marco muestral y tipo de muestreo	
• Tamaño de muestra	
• Criterios de selección de muestra	
• Esquema general del estudio	
IX. Metodología .....	43
X. Plan análisis.....	48
XI. Resultados .....	50
XII. Discusión .....	77
XIII. Conclusiones .....	89
XIV. Recomendaciones .....	91
XV. Referencias bibliográficas .....	92
XVI. Tablas suplementarias.....	100
XVII. Anexos .....	103
• <b>Anexo 1:</b> Diagrama del Marco muestral	
• <b>Anexo 2:</b> Marco conceptual	
• <b>Anexo 3:</b> Cronograma de actividades	
• <b>Anexo 4:</b> Cuestionario de recolección de datos	

### Índice de cuadros

<b>Cuadro 1.</b> Criterios para el diagnóstico de diabetes .....	4
<b>Cuadro 2.</b> Riesgos relativos para determinadas enfermedades donde el alcohol es un factor de riesgo.....	17

### Índice de esquemas

<b>Esquema 1.</b> Esquema del diseño de estudio.....	44
<b>Esquema 2.</b> Esquema general del estudio .....	45
<b>Esquema 3.</b> Esquema de la metodología experimental .....	47

### Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Estructura del gen SLC16A11 .....	21
<b>Figura 2.</b> Distribución de la población de estudio en la medición basal.....	51
<b>Figura 3.</b> Descripción de los factores de estilo de vida, en la medición basal de la población de estudio. ....	56
<b>Figura 4.</b> Consumo de alimentos durante la medición basal .....	60
<b>Figura 5.</b> Distribución de la población de estudio del seguimiento .....	60
<b>Figura 6.</b> Diferencia entre los factores de riesgo de DT2 en casos incidentes y libres de la enfermedad.....	64
<b>Figura 7.</b> Diferencia de los patrones de consumo de alimentos entre los casos incidentes de DT2 y libres de la enfermedad .....	65
<b>Figura 8.</b> Análisis de riesgo relativo de todos los factores de riesgo asociados a la incidencia de DT2 .....	73

### Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Características generales, antropométricas y bioquímicas de la población de estudio de Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal).....	53
<b>Tabla 2.</b> Características sociodemográficas de la población de estudio de Emiliano Zapata, Hidalgo en la medición basal .....	55
<b>Tabla 3.</b> Distribución porcentual de la población de estudio, según su consumo de bebidas alcohólicas por sexo .....	57
<b>Tabla 4.</b> Comparación de las características generales, antropométricas y bioquímicas entre la población con diagnóstico de DT2 (casos incidentes) y sin diagnóstico de DT2 de la comunidad de Emiliano Zapata (Medición basal) .....	62

<b>Tabla 5.</b> Comparación de los cambios entre la medición basal y seguimiento de los indicadores antropométricos, fenotipos metabólicos y marcadores de lipotoxicidad, relacionados con el desarrollo de DT2 en la población de estudio con incidencia de DT2 y libres de la enfermedad.....	66
<b>Tabla 6.</b> Análisis de modelo de regresión dinámica de $\Delta$ GLUCOSA y $\Delta$ HbA1C y las características antropométricas y bioquímicas de la medición basal.....	67
<b>Tabla 7.</b> Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs13342232 en sujetos con diabetes tipo 2 y sin diabetes tipo 2 en la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo .....	68
<b>Tabla 8.</b> Asociación de los genotipos de la variante rs13342232 del gen SLC16A11 con fenotipos relacionados con DT2 en la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo durante la medición basal.....	70
<b>Tabla 9.</b> Asociación de los individuos portadores de la variante de riesgo en rs13342232 del gen <i>SLC16A11</i> con fenotipos metabólicos, antropométricos y factores de estilo de vida de la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal). .....	72
<b>Tabla 10.</b> Riesgo relativo de DT2 y los factores antropométricos, bioquímicos, genético y de estilo de vida en la población de estudio Emiliano Zapata.....	75
<b>Tabla 11.</b> Interacción de la variante de riesgo rs13342232 A/G del gen SLC16A11 con fenotipos metabólicos, lipotoxicidad, antropométricos y estilo de vida con la incidencia de DT2, en la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo .....	76

### Índice de tablas suplementarias

<b>Tabla suplementaria 1.</b> Características generales de los individuos que continuaron y no continuaron en el estudio de la población de Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal).....	100
<b>Tabla suplementaria 2.</b> Frecuencia de bebidas alcohólicas de mayor consumo en la medición basal.....	101
<b>Tabla suplementaria 3.</b> Características generales, antropométricas y bioquímicas de las diferentes categorías de consumo de alcohol basal de la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal).....	102

## Lista de abreviaturas

<b>A:</b> Adenina	<b>LDL:</b> Lipoproteína de alta densidad
<b>ADA:</b> American Diabetes Association	<b>MAF:</b> Minor allele frequency
<b>ALT:</b> Alanino aminotransferasa	<b>NIH:</b> Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos
<b>AIM:</b> Ancestry Informative Markers	<b>OMS:</b> Organización Mundial de la Salud
<b>AST:</b> Aspartato aminotransferasa	<b>OR:</b> Odd ratio
<b>AUC:</b> Área bajo la curva	<b>PCB:</b> Pliegue cutáneo bicipital
<b>C:</b> Citosina	<b>PCT:</b> Pliegue cutáneo tricípital
<b>DT2:</b> Diabetes mellitus tipo 2	<b>PSE:</b> Pliegue cutáneo subescapular
<b>DNA:</b> Ácido desoxirribonucleico	<b>PSI:</b> Pliegue cutáneo suprailíaco
<b>DEXA:</b> Absorciometría dual de rayos X	<b>PCR:</b> Reacción en cadena de la polimerasa
<b>ENSANUT:</b> Encuesta Nacional de Nutrición	<b>RR:</b> Riesgo relativo
<b>FID:</b> Federación Internacional de Diabetes	<b>RI:</b> Resistencia a la insulina
<b>GGT:</b> gama-glutamil transferasa	<b>SNPs:</b> Single Nucleotide Polymorphisms
<b>G:</b> Guanina	<b>SIGMA:</b> Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas
<b>HbA1C:</b> Hemoglobina glucosilada	<b>T:</b> Timina
<b>HDL:</b> Lipoproteínas de alta densidad	<b>Tg:</b> Triglicéridos
<b>HOMA:</b> Homeostasis Model Assessment	<b>GWAS:</b> Genome Wide Association Study
<b>IC:</b> Intervalo de confianza	
<b>IMC:</b> Índice de Masa Corporal	
<b>IPAQ:</b> International Physical Activity Questionnaires	

## Resumen

La ENSANUT del 2012, reportó que hay 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes. La prevalencia de la DT2 en la población mexicana es casi el doble de la observada en otras poblaciones. Esta diferencia puede atribuirse a la arquitectura genética, el medio ambiente y estilo de vida. Un reciente estudio del consorcio SIGMA describió la asociación entre el haplotipo en el gen *SLC16A11* y la DT2 en población mexicana. Una de las variantes de riesgo para DT2 en *SLC16A11* mostró una frecuencia del 40% en la población latinoamericana.

**Objetivo:** Analizar la asociación de la variante de riesgo rs13342232 en el gen *SLC16A11* y las potenciales interacciones gen-ambiente sobre los indicadores metabólicos relacionados con la contribución al desarrollo de diabetes tipo 2 en adultos mexicanos de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo.

**Método:** Se realizó un estudio de asociación genética, prospectivo y comparativo. En la comunidad de Emiliano Zapata Hidalgo, la muestra total es de 379 individuos. Se realizaron dos mediciones (basal en 2013 y seguimiento a dos años en 2015), con el fin de encontrar casos incidentes de DT2. En ambas mediciones se recolectaron datos generales, clínicos y de estilo de vida, medidas antropométricas y toma de muestra para determinaciones bioquímicas y extracción de DNA.

**Resultados:** Se encontró una incidencia de DT2 de 16.3% (n=62). El 43% de los individuos del estudio tenían un estado pre-diabético y el 31% tenían RI por HOMA IR y 74% por la relación Tg/cHDL. El 90% de los individuos del estudio que tenían un estado pre-diabético en la medición basal desarrollaron DT2. La frecuencia alélica de la variante de riesgo rs13342232 (representante del haplotipo), del gen *SLC16A11* en los casos de DT2 fue de 36.2% y en individuos sin DT2 de 34.1%. La variante de riesgo no mostró asociaciones estadísticamente significativas en los casos incidentes de DT2. De igual manera, la interacción de la variable genética y de los factores de estilo de vida no mostró asociaciones significativas. Los factores de riesgo asociados a la conversión a DT2 fueron, cintura RR 12.7 (p=0.000), glucosa RR 14.4 (p=0.000), HbA1C RR 2.21 (p=0.013), triglicéridos RR 2.91 (p=0.002), colesterol RR 1.86 (p=0.053), HOMA IR RR 6.64 (p=0.000), ALT RR 2.31 (p=0.019) y GGT RR 2.17 (p=0.019). Por otra parte, los factores que mostraron efecto protector para DT2 fueron LDL RR 0.25 (p=0.035), Actividad física moderada-vigorosa RR 0.25 (p=0.000) y consumo de alcohol RR 0.52 (p=0.042).

**Conclusiones:** La variante de riesgo en el gen *SLC16A11* en este estudio no se asoció a la incidencia de DT2 y fenotipos relacionados, a pesar de la alta frecuencia alélica y genotípica, lo que sugiere que los factores de estilo de vida tienen mayor impacto en el desarrollo de esta enfermedad. Entre ellos, los factores más importantes en este estudio fueron el porcentaje de grasa, la circunferencia de cintura, los niveles elevados de glucosa, HbA1C, triglicéridos, colesterol, ALT y GGT.

**Palabras clave:** DT2, Estilos de vida, *SLC16A11*, Población mexicana.



## **I. Marco teórico**

### **Epidemiología de Diabetes Mellitus**

La Diabetes Mellitus (DM) es una epidemia a nivel mundial y el mayor reto de la salud pública actualmente. Datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que en el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes<sup>1</sup>. La Federación Internacional de Diabetes reportó que a nivel mundial México ocupa el 8º lugar de los países con mayor número de personas con diagnóstico de DM y el 6º lugar en mortalidad por esta enfermedad<sup>4</sup>. La ENSANUT del 2012, identificó a 6.4 millones de adultos mexicanos con DM; además, informó que la proporción de adultos mayores de 20 años con diagnóstico de diabetes es de 9.2% lo que muestra un incremento importante en comparación con la proporción reportada en la ENSA 2000 que era del 5.8% y en la ENSANUT 2006 del 7%<sup>5</sup>.

La American Diabetes Association (ADA) clasifica a la DM en cuatro categorías clínicas: a) Diabetes mellitus tipo 1, caracterizada por la ausencia de la síntesis de insulina; b) Diabetes mellitus tipo 2, definida como la incapacidad de utilizar eficazmente la insulina debido a factores ambientales y genéticos; c) Diabetes mellitus gestacional, caracterizada por la presencia de hiperglucemia que se detecta por primera vez en el embarazo; y d) Otros tipos específicos de diabetes debidos a otras causas<sup>8</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 (DT2) es la alteración metabólica más frecuente en México y se ha convertido en un problema de salud pública; actualmente se considera entre las principales causas de muerte y se estima que la tasa de mortalidad crece 3% cada año<sup>6</sup>.

La DT2 es una enfermedad crónica multicausal que en su etapa inicial es asintomática y cuando se diagnostica o es tratada tardíamente ocasiona diversas complicaciones de salud graves que pueden llevar a la muerte prematura<sup>7</sup>. Los criterios para el diagnóstico de DT2 se resumen en la tabla 1.

---

**Cuadro 1.** Criterios para el diagnóstico de diabetes<sup>8,9</sup>

---

- Hemoglobina glucosilada  $\geq 6,5\%$
  - Glucemia plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/ dL
  - Glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa)  $\geq 200$  mg/dL
  - Glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dL en pacientes con síntomas de hiperglucemia
- 

### **Definición y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2)**

La DT2 se considera una enfermedad metabólica y sistémica, caracterizada por la combinación de hiperglucemia, hiperinsulinemia, disfunción de las células beta pancreáticas y resistencia a la insulina; debido a una disminución en la utilización y sobreproducción endógena de glucosa que origina defectos en la secreción y acción de la insulina<sup>10</sup>.

La resistencia a la insulina se refiere a la alteración a la respuesta tisular a la acción a la insulina. Conforme progresa la resistencia a la insulina, la célula beta pancreática incrementa la secreción de insulina. Con el tiempo, las células beta pancreáticas van perdiendo su capacidad de proliferación y función<sup>10</sup>. Los estados de hiperinsulinismo como la DT2, la obesidad y el sobrepeso disminuyen la sensibilidad a la insulina en órganos blanco como el hígado, ocasionando resistencia a la insulina hepática y la acumulación de lípidos en los hepatocitos<sup>11</sup>.

Para determinar el estado de resistencia a la insulina es necesario utilizar un método que permita estimar el equilibrio entre la glucosa y la insulina. El *Clamp* euglicémico-hiperinsulinémico se considera el método de referencia o “gold standard” para medir la sensibilidad a la insulina. Durante el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, la glucosa se administra vía intravenosa y esta es captada

principalmente por el músculo esquelético (80-90%). Adicionalmente, se administra insulina para lograr concentraciones séricas de aproximadamente 80 a 100  $\mu\text{U/ml}$ . A dichas concentraciones de insulina, se suprime la producción endógena de glucosa hepática. Por lo anterior, el clamp refleja la sensibilidad a la insulina particularmente en el músculo esquelético. Aunque el clamp es la técnica más validada *in vivo*, sus resultados no reflejan de manera específica la sensibilidad a la insulina hepática; además no puede ser aplicado a grandes poblaciones por ser una metodología compleja e invasiva que requiere de material y manipulación especial en el medio hospitalario<sup>12</sup>.

Otro método para medir la resistencia a la insulina, ampliamente utilizado en estudios epidemiológicos y clínicos es el *Homeostasis Model Assessment (HOMA)*. El HOMA es un índice que determina la respuesta fisiológica de la sensibilidad a la insulina. El índice HOMA se basa en la relación entre la concentración sérica de glucosa e insulina en ayuno, ajustada por constantes fisiológicas. Dado que la regulación de la glucemia en ayuno es principalmente determinada por la producción y liberación hepática de glucosa, y la insulina plasmática en ayuno es el principal regulador de la producción hepática de glucosa, el producto de la glucemia en ayuno y la insulina en ayuno es un índice de resistencia hepática a la insulina<sup>12</sup>.

El índice HOMA es un método validado en jóvenes adultos sanos y tiene una correlación de 70% con la resistencia a la insulina en músculo esquelético medida por clamp. Este indicador ofrece la ventaja de ser una herramienta no invasiva en comparación con otros métodos, ya que sólo se requiere de la medición en ayuno de glucosa e insulina para su cálculo<sup>13</sup>.

Este método es un modelo matemático que comprende tres parámetros: HOMA IR, HOMA B y HOMA S; los cuales permiten estimar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas, a partir de las concentraciones de glucosa plasmática (mmol/dl) e insulina plasmática ( $\mu\text{U/ml}$ ) basales (ayuno).

El HOMA IR mide el equilibrio entre la secreción de insulina y la producción de glucosa hepática, que es mediado por un circuito de retroalimentación entre las células del hígado y la célula beta pancreática. De esta forma, el HOMA IR está calibrado por los valores del HOMA B, el cual mide la función de la célula beta pancreática y del HOMA S, que mide la sensibilidad a la insulina. El modelo de HOMA IR considera el valor de 1.0 como referencia de resistencia a la insulina basal. El punto de corte más utilizado es de HOMA-IR de 2.5 y HOMA-IR 2 (método no lineal) de 1.21, como indicadores de resistencia a la insulina<sup>14</sup>. Su cálculo se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA IR} = \frac{[\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) * \text{glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)}]}{22.5} \quad 13-14$$

Otro método de diagnóstico para RI es la relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL). La insulina desempeña un papel clave en la regulación del metabolismo lipídico particularmente en las lipoproteínas altas en triglicéridos. La RI frecuentemente se relaciona con hipertrigliceridemia y concentraciones bajas del colesterol HDL<sup>14</sup>. Por lo tanto, dicho índice aterogénico se ha considerado un método de diagnóstico de RI, como un recurso de fácil determinación y con una buena correlación con el índice de HOMA-IR en adultos. El punto de corte utilizado para este indicador es el valor de 3<sup>14</sup>. La relación Triglicéridos/colesterol HDL se calcula con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Triglicéridos en ayuno (mg/dl)}}{\text{Colesterol-HDL en ayuno (mg/dl)}}$$

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano y uno de los más importantes en cuanto a la actividad metabólica que desarrolla en el organismo. Cuando ocurre un daño a nivel hepático las diversas funciones que realiza se ven afectas provocando alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, deficiencia en el almacenamiento de glucógeno, alteraciones en el metabolismo de glucosa e insulina hepática, incremento en las transaminasas o aminotransferasas, entre otras<sup>2</sup>.

La elevación sérica de transaminasas se correlaciona con el daño hepático principalmente con la elevación de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y *gama*-glutamil transferasa (GGT)<sup>2</sup>.

Las transaminasas representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de grupos amino del ácido aspártico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico. La ALT es más específica de daño hepático que la AST, debido a que ALT se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la AST, se localiza en el citosol y la mitocondria de diversos órganos como en el hígado, corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos. La elevación sérica de las transaminasas correlaciona con la gravedad de la lesión del hígado. Por lo tanto, se puede considerar la enfermedad hepática como la causa más importante del aumento de la actividad de la ALT y frecuente del aumento de la actividad de la AST. Ambas enzimas están normalmente presentes en bajas concentraciones en el suero sanguíneo, con valores inferiores a 40 U/l; cuando estas se elevan se considera que hay una lesión hepática<sup>2</sup>.

Por su parte, la GGT es una enzima que regula el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares al catalizar la transferencia de un grupo glutamil a los aminoácidos libres. La GGT es el marcador más sensible de enfermedad hepatobiliar. Los rangos normales son de 0 ul a 50 ul en hombres y 0 ul a 35 ul en mujeres. Los niveles de GGT son determinados para monitorear la abstinencia o el consumo de alcohol en pacientes con enfermedad hepática alcohólica<sup>3</sup>.

Por otra parte, la resistencia a la insulina a nivel hepático puede atribuirse al deterioro de la capacidad de la insulina para regular la gluconeogénesis; que a su vez conduce un aumento en la lipogénesis. Estos cambios se originan por defectos en la vía de señalización de insulina a nivel del IRS-1 (sustrato del receptor de insulina-1). Estas alteraciones causan el aumento en la glucemia, así como acumulación de los triglicéridos en el hígado, promoviendo el desarrollo de esteatosis hepática<sup>15</sup>.

La esteatosis hepática es una de las alteraciones crónicas de la función hepática más frecuente en individuos asintomáticos. La esteatosis hepática es debida a un acúmulo de triglicéridos principalmente en la zona centrolobulillar. El acúmulo de triglicéridos en el hígado resulta de una pérdida del balance entre la captación, la síntesis, la oxidación y salida de los ácidos grasos libres, provocando alteraciones metabólicas<sup>15</sup>.

Conforme progresa la enfermedad puede presentar diversos signos y síntomas como la hepatomegalia, colestasis, hipertensión portal, falla hepática y alteraciones en los niveles de leucocitos, eritrocitos, bilirrubina, transaminasas hepáticas y proteínas séricas como la albúmina<sup>16,17</sup>.

La etiología de la enfermedad esteatósica del hígado se les atribuye a dos razones principales, la alcohólica y no alcohólica: La esteatosis hepática alcohólica, se origina por un consumo excesivo de alcohol. El consumo excesivo de alcohol estimula la presencia de estrés oxidativo a nivel de hígado, provocando alteraciones en los hepatocitos como la inflamación lobular<sup>18</sup>. Diversos estudios han comprobado la asociación entre la esteatosis hepática y el consumo de bebidas alcohólicas mayor a 40 g/día<sup>18</sup>.

Alatalo y cols describieron que el consumo de alcohol se relaciona con el deterioro de las pruebas de funcionamiento hepático, principalmente en la ALT, AST, GGT, ferritina y albumina. Además, reportaron que cuando se comparan los patrones de consumo de alcohol elevado con el patrón de consumo moderado y el de no consumidores, tanto en el grupo de los hombres como en de las mujeres se observa un aumento significativo en las transaminasas y cuando se comparó el patrón de consumo moderado con los no consumidores, se observó un incremento en la GGT y ALT en el grupo de los hombres<sup>20</sup>.

Por otra parte, la esteatosis hepática no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, *NASH* por sus siglas en inglés) es una enfermedad común del hígado. A menudo es asintomática en las primeras etapas. La enfermedad de NASH se desarrolla por

la acumulación de lípidos, principalmente triglicéridos, en los hepatocitos provocando diversas lesiones como la fibrosis hepática<sup>21</sup>. La fibrosis se presenta en diversas fases iniciando su progresión desde el área centrolobular, al área septal, hasta convertirse en cirrosis hepática<sup>22</sup>.

Dicha enfermedad se caracteriza por presencia de >5% de grasa intrahepática y un consumo moderado (>20 g/día) o nulo de alcohol. El origen de NASH generalmente es resultado de estados crónicos de resistencia a la insulina<sup>22</sup>. Actualmente se conoce que la esteatosis hepática es un trastorno metabólico que exagera la resistencia a la insulina; contribuyendo a la progresión del estado de resistencia a la insulina hacia la DT2<sup>23</sup>.

El riesgo de desarrollar DT2 está determinado por la interacción de factores ambientales modificables como sobrepeso, obesidad, estilo de vida y factores genéticos<sup>24</sup>.

### **Factores de riesgo de DT2**

Los estilos de vida poco saludables como una alimentación inadecuada, el sedentarismo, el consumo de alcohol, consumo de tabaco y la susceptibilidad genética son frecuentes en la población mexicana, provocando un aumento importante de la incidencia y prevalencia del sobrepeso y obesidad, siendo este el principal factor modificable del desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y DT2<sup>25</sup>.

#### *Sobrepeso y obesidad*

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad es muy alta en nuestro país. Datos reportados por la ENSANUT estiman que la prevalencia de obesidad en población mexicana es del 69% en hombres y el 73% en mujeres. Además, se estima que aproximadamente el 80% de pacientes con DT2 tiene sobrepeso u obesidad<sup>5</sup>. La obesidad es una enfermedad metabólica de curso crónico y etiología multifactorial que se relaciona con el alto consumo de alimentos, exceso de tejido adiposo, sedentarismo, estilo de vida y diversos factores genéticos<sup>26</sup>.

Para la evaluación de la obesidad y el sobrepeso se utiliza un indicador antropométrico llamado Índice Quetelet o Índice de Masa Corporal (IMC). El IMC evalúa el estado de nutrición de un individuo considerando una relación proporcional entre dos parámetros, el peso (ponderal) y talla (lineal). A partir de esta relación, es posible hacer un diagnóstico rápido del déficit o del exceso de peso, sin diferenciar a la masa grasa de la masa libre de grasa<sup>27</sup>. El cálculo del IMC se obtiene por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{(\text{Talla (m)})^2}$$

La OMS y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH por sus siglas en ingles), establecieron los puntos de corte para categorizar el estado nutricional de acuerdo al valor de IMC. Un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> se define como sobrepeso y un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> como obesidad<sup>27</sup>.

La distribución de la grasa corporal también es un factor de riesgo importante en la etiología de la resistencia a la insulina y otras enfermedades asociadas a la obesidad. El exceso de tejido adiposo principalmente en el área abdominal se relaciona con el incremento del riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares<sup>26</sup>.

El tejido adiposo participa en diversos procesos fisiológicos, que incluyen diversas funciones endocrinas. Las funciones endocrinas del tejido adiposo incluyen la secreción de hormonas llamadas adipocinas como leptina, adiponectina y resistina. Las adipocinas son proteínas sintetizadas específicamente por el tejido adiposo que participan en la homeostasis de la glucosa, la regulación de la insulina, el metabolismo de lípidos y de lipoproteínas. Cuando se alteran estos mecanismos entre el hígado y el tejido adiposo da como resultado una serie de anomalías inflamatorias y metabólicas<sup>28</sup>.



Otra función del tejido adiposo es el almacenamiento de reservas energéticas en forma de triglicéridos adquiridos por la dieta principalmente por nutrimentos como ácidos grasos<sup>27</sup>. El exceso de tejido adiposo provoca un aumento en la liberación de algunas adipocinas como TNF- $\alpha$ , triglicéridos y ácidos grasos libres que afectan negativamente la señalización de insulina e incrementa los niveles de lípidos plasmáticos<sup>29</sup>.

El incremento de los ácidos grasos libres, triglicéridos y TNF- $\alpha$ , modifican los mecanismos de señalización de la insulina, inhibiendo las funciones de una proteína intracelular conocida como IRS-1 (sustrato del receptor de insulina-1), actuando como un segundo mensajero sobre la proteína C cinasa, provocando la fosforilación en los residuos de serina (normalmente fosforilado en los residuos de tirosina); ocasionando resistencia a la insulina<sup>29</sup>. Estudios en individuos sanos han demostrado que el aumento fisiológico de ácidos grasos libres inhibe hasta un 30% la captación de glucosa mediada por insulina<sup>31</sup>.

Hoy en día, se conocen diversos métodos ampliamente utilizados para medir grasa corporal (tejido adiposo) como pliegues cutáneos y circunferencias corporales, entre otros. La grasa corporal representa las reservas energéticas del organismo; su evaluación a partir de pliegues cutáneos representa la cantidad de grasa localizada en el tejido adiposo subcutáneo, considerado que éste es representativo de la grasa corporal total. Los pliegues cutáneos son espesuras de dos pliegues de piel y tejido adiposo subcutáneo en sitios específicos del cuerpo. Asimismo, se ha establecido que con base en ellos se puede predecir la cantidad total de grasa en el individuo a nivel externo o subcutáneo y a nivel interno<sup>32</sup>.

La evaluación de los pliegues cutáneos es una medición utilizada regularmente debido a su facilidad, seguridad, bajo costo, practicidad y accesibilidad. Además, la evaluación de los pliegues cutáneos tiene una alta correlación ( $r > 0.78$ ) con el método DEXA (Absorciometría dual de rayos-X), siendo este un método relativamente nuevo, preciso, exacto y reproducible de medición de la composición corporal<sup>33</sup>.

Además de la evaluación de los pliegues cutáneos para la estimación de grasa corporal de los individuos, está ampliamente demostrado que la medición de la circunferencia de cintura y cadera tienen una alta correlación con la distribución de la grasa corporal y con la cantidad de grasa acumulada a nivel visceral, aspectos asociados con el incremento del riesgo para desarrollar enfermedades metabólicas.

La circunferencia de cintura representa una alta correlación ( $r=0.85$ ) con el contenido de grasa total medida por en el caso de los hombres, por otra parte, en el caso de las mujeres la correlación es mayor para la circunferencia de cadera<sup>32</sup>.

#### *Alimentación inadecuada*

La dieta es un factor importante en la etiología de la obesidad y la DT2, no sólo por la cantidad y el contenido energético, sino también por la composición nutricional de los alimentos. Anteriormente, se ha descrito que las dietas con un alto contenido de ácidos grasos e hidratos de carbono simples (azúcares), se asocian fuertemente con la ganancia de peso, el incremento del tejido adiposo, el aumento de los niveles de lípidos y la glucosa plasmática; así como la alteración en la vía de señalización de la insulina<sup>34</sup>.

Los hidratos de carbono se absorben a nivel intestinal de manera rápida, incluso sin requerir hidrólisis previa (monosacáridos); provocando un incremento inmediato de la glucosa plasmática<sup>35</sup>. El consumo de alimentos con un alto contenido de sacarosa aumenta no sólo el flujo anormal de la glucosa, sino también el metabolismo de la fructosa en el hepatocito<sup>36</sup>.

La fructosa tiene un metabolismo hepático selectivo y provoca una respuesta de estrés hepático provocando una disminución en la señalización de la insulina hepática<sup>36</sup>. En un estudio observaron los efectos sobre de la variación de la glucosa plasmática en las dietas altas en sacarosa y ácidos grasos, sobre los efectos de la resistencia a la insulina.

Los resultados de este estudio informaron que la dieta alta en sacarosa y ácidos grasos, provocó un aumento de HOMA-IR del 31%, lo que sugiere que la dieta alta en estos nutrimentos aumenta la resistencia a la insulina<sup>37</sup>.

Sin embargo, en los últimos años el análisis del patrón de consumo de alimentos se ha convertido en un enfoque alternativo y complementario para los estudios epidemiológicos que desean observar una relación entre la dieta y el riesgo de enfermedades crónicas o alteraciones clínicas específicas. Este enfoque se basa en examinar los efectos de la dieta de manera global, en lugar de enfocarse al estudio de los nutrimentos y alimentos de manera individual, por lo cual resulta más efectivo para predecir el riesgo de desarrollar una enfermedad en específico<sup>38</sup>.

El patrón de consumo de alimentos se define como el conjunto de alimentos, platillos, bebidas y productos que un individuo, consume de manera ordinaria según su promedio habitual de frecuencia estimado<sup>39</sup>. Conceptualmente, los patrones de alimentos representan una visión general del consumo de alimentos y nutrimentos; por lo tanto, pueden ser más predictivo del riesgo de la enfermedad que los alimentos o nutrimentos individuales<sup>38</sup>. Además, el análisis de patrón de consumo alimentario permite analizar el comportamiento de la población estudiada, agrupándola dependiendo el consumo de alimentos, platillos y bebidas que tienen en común.

Generalmente, la mayoría de los estudios epidemiológicos se han enfocado en el análisis de algunos componentes específicos de la dieta. Sin embargo, recientemente distintos estudios prospectivos realizados en adultos de las cohortes *Health Professionals* y *Nurses' Health Study*, han identificado dos principales patrones de consumo asociados con el desarrollo de enfermedades metabólicas. La identificación de los patrones de consumo de alimentos se realizó principalmente usando el análisis factorial, análisis de conglomerados y el índice de alimentación<sup>38</sup>. De esta forma, se identificó un patrón de consumo "prudente", caracterizado generalmente por consumo de frutas, verduras, alimentos integrales,

nueces, aceite de oliva y con baja proporción de grasa. Dicho patrón resulta ser un factor protector para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El segundo patrón de consumo denominado patrón “occidental”, se basa en la ingesta de carnes rojas, carnes procesadas, huevo, lácteos con alto contenido de grasa, mantequilla, cereales refinados y bebidas azucaradas. Este patrón está asociado con un incremento en el riesgo del desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>40</sup>.

Estuch y colaboradores realizaron un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado en el año 2016 con intervención nutricional para la prevención de enfermedades crónicas con alto riesgo cardiovascular, titulado PREDIMED (Prevención de Dieta Mediterránea). Dentro de los objetivos se evaluaron los efectos del patrón de alimentación mediterráneo, peso corporal, circunferencia de cintura y enfermedades crónicas. Respecto al patrón de consumo de alimentos se observaron tres patrones de alimentos: Grupo 1 (n=1,501) Dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva extra virgen (50ml/día), con 40% de grasas del requerimiento energético total. Grupo 2 (n=1,241) Dieta mediterránea enriquecida con semillas: nueces, almendras y avellanas (30g/día), con 40% de grasas del requerimiento energético total. Grupo 3 (n=1,243) Dieta control baja en grasa, con menos del 30% de grasas del requerimiento energético total<sup>40-a</sup>.

Ninguno de los tres grupos tuvo restricción de energía o incremento de actividad física. Los participantes en los tres grupos alcanzaron una reducción significativa de peso corporal y de la circunferencia de cintura. La diferencia ajustada de cambios en el peso corporal a 5 años en la dieta mediterránea (grupo 1) con el grupo de aceite de oliva fue -0.43 kg (p = 0.044) y en el grupo de nueces (grupo 2) fue de -0.08 kg (p = 0.730), en comparación con el grupo control. En el mismo período de tiempo, la diferencia ajustada en los cambios para la circunferencia de cintura fue -0.55 cm (p = 0.048) en el grupo 1 y -0.94 cm (p = 0.006) en el grupo 2, en comparación con el grupo control. Los resultados anteriores demuestran que el patrón de alimentación mediterráneo con un aporte de grasas ( $\geq 40\%$ ) a base de aceite de oliva o nueces, es una opción saludable para los pacientes con DM2, sobrepeso u obesidad<sup>40-a</sup>.

En un estudio epidemiológico en México, acerca de análisis del aumento de la mortalidad por DT2 en México y su relación con los cambios en los patrones de alimentación en el periodo de 1961 a 2009. Observaron que la energía derivada de los cereales y de las leguminosas (frijol) se redujo considerablemente y de manera simultánea la energía procedente de azúcares, alimentos de origen animal y grasa vegetales tuvo un aumento notable acompañada del incremento de la mortalidad por DT2<sup>40-b</sup>.

### *Sedentarismo*

El sedentarismo es otro de los factores importantes involucrados en la etiología tanto de la obesidad como de la DT2. Evidencia previa, ha establecido que la inactividad física aumenta el riesgo de padecer más problemas de salud y enfermedades. Según datos epidemiológicos, una persona inactiva (sedentaria) desarrolla más problemas de salud que una persona activa, por lo tanto, la actividad física lleva a una vida más saludable y con mayor beneficios de salud<sup>40-c</sup>.

La prevalencia de la actividad física en el grupo de edad de 19 a 69 años en ambos sexos por la ENSANUT del 2012, muestran que de acuerdo con la clasificación del cuestionario IPAQ, aproximadamente 17.4% de los adultos mexicanos son inactivos (sedentarios), 11.9% son moderadamente activos y 70.7% son activos. Además, el 51.4% de los adultos reportó haber pasado hasta dos horas diarias frente a una pantalla, 29.8% reportó pasar más de dos y menos de cuatro horas diarias y 18.9% cuatro o más horas diarias promedio frente a una pantalla<sup>5</sup>. Por lo tanto, la baja actividad física, es un factor de riesgo de DT2 muy importante y frecuente en nuestro país.

El sedentarismo se relaciona con la DT2 por el incremento en el almacenamiento de grasa corporal y el aumento del flujo de lípidos plasmáticos. A nivel molecular, los niveles bajos de actividad física se asocian con un insuficiente reclutamiento del transportador GLUT-4 a la membrana plasmática<sup>41</sup>. En ratones *knockout* se ha demostrado que el GLUT-4 juega un papel crucial en la RI y en la DT2 a nivel adiposo y del músculo esquelético<sup>42</sup>.

Los receptores de glucosa GLUT-4 se encuentran expresados principalmente en los tejidos sensibles a la insulina, como el músculo y los adipocitos; son la única isoforma regulada por la insulina y por la contracción muscular<sup>43</sup>. La práctica regular de actividad física induce una gran variedad de adaptaciones metabólicas, destacando los cambios del metabolismo basal, la mejora de la sensibilidad a la insulina y del metabolismo de la glucosa<sup>44</sup>. Por otro lado, los individuos que no realizan actividad física no pueden llevar a cabo de manera óptima dichas adaptaciones metabólicas, provocando un incremento en el riesgo del desarrollo de obesidad y DT2.

#### *Consumo de alcohol*

Por otra parte, el consumo de alcohol se considera un factor de riesgo relevante para el desarrollo de esteatosis hepática, alteraciones metabólicas y de ingestión de vitaminas hidrosolubles, vitamina C, D, K y DT2. El consumo excesivo de alcohol estimula la presencia de estrés oxidativo a nivel de hígado, provocando alteraciones crónicas como inflamación y fibrosis hepática<sup>45</sup>.

Diversos estudios han comprobado la asociación entre la esteatosis hepática y el consumo de bebidas alcohólicas mayor a 20 g/día<sup>46</sup>. De acuerdo con Méndez y colaboradores, el 90% de los pacientes alcohólicos tienen esteatosis hepática, y de éstos, del 5 al 15% desarrollarán cirrosis hepática 20 años después, incrementando el riesgo hasta en 37% en aquéllos que continúan consumiendo alcohol<sup>47</sup>.

La relación del consumo de alcohol con la DT2 parece tener forma de “U”, dado que las dosis inferiores de ingesta de alcohol disminuyen el riesgo en comparación con los no consumidores y mayores cantidades de consumo incrementan el riesgo<sup>47</sup>. El efecto del alcohol sobre las concentraciones de glucosa en la sangre no sólo depende de la cantidad que se ingiere, sino también la frecuencia de consumo. El alcohol ingerido en ayuno ocasiona hipoglucemia en individuos que utilizan insulina exógena o medicamentos hipoglucemiantes. El alcohol es una fuente de energía (7 kcal/g), pero no puede convertirse en glucosa.

Es metabolizado de manera similar a los lípidos y también bloquea la gluconeogénesis. Estos factores contribuyen al desarrollo de hipoglucemia cuando se consume alcohol habitualmente<sup>48</sup>.

Un estudio epidemiológico reportó la relación entre consumo de alcohol y el riesgo de enfermedades crónicas como DT2, cirrosis hepática, hipertensión y enfermedades coronarias. Dicho estudio reportó que los riesgos aumentan en relación al nivel de alcohol consumido<sup>46-49</sup>. En el cuadro 2 se resumen de los resultados de los riesgos relativos para dichas enfermedades, donde el alcohol es un factor de riesgo.

**Cuadro 2.** Riesgos relativos para determinadas enfermedades donde el alcohol es un factor de riesgo<sup>46</sup>.

	Mujeres Consumo de alcohol, g/día			Hombres Consumo de alcohol, g/día		
	0-19	20-39	40+	0-39	40-59	60+
DT2	0.9	0.9	1.1	1.0	0.6	0.7
Cirrosis hepática	1.3	9.5	13.0	1.3	9.1	13.0
Hipertensión	1.4	2.0	2.0	1.4	2.0	4.1
Enfermedad coronaria	0.8	0.8	1.1	0.8	0.8	1.0

Belletani S, et al. 1997

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un consumo de bebidas alcohólicas inferiores a 20 g diarios de alcohol para mujeres y 30 g diarios para hombres. Dichas recomendaciones se basan en la cantidad de alcohol que puede metabolizar un hígado sano, se estima una cantidad de alrededor de 8 a 13 g de alcohol por cada hora a hora y media. La diferencia de cantidad recomendada por sexo se debe a que las mujeres absorben y metabolizan el alcohol de manera diferente a los hombres. Evidencia previa estima que las mujeres tienen mayor cantidad de concentraciones del alcohol en la sangre en comparación con los hombres; por lo tanto las mujeres pueden ser más susceptibles a enfermedades del hígado, cardiovasculares y cerebrales. La diferencia en las concentraciones de alcohol en la sangre de las mujeres ha sido atribuida a la menor cantidad de agua corporal y a la baja actividad de la enzima HDA en el estómago<sup>50</sup>.

### *Consumo de tabaco*

El tabaquismo es un factor de riesgo de muchas enfermedades y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. El fumador incrementa el potencial de los otros factores de riesgo, como presión arterial elevada, trastornos en los lípidos plasmáticos (elevación de triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad HDL) y DT2<sup>51</sup>.

Numerosos estudios han reportado una asociación positiva entre el tabaquismo activo y la DT2; por lo tanto, hoy en día se ha aceptado al tabaquismo como un factor de riesgo independiente y modificable para el desarrollo de dicha enfermedad<sup>52</sup>. La asociación entre el tabaquismo y las enfermedades cardiometabólicas, se vincula probablemente con los cambios *per se* de la enfermedad vascular a través de mecanismos de inflamación y disfunción endotelial.

El tabaquismo también aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, que a su vez aumenta el tono vascular, aumenta el gasto energético y promueve la secreción de corticoides, resultando en una sobrecarga cardíaca.

La DT2 también causa complicaciones microvasculares y macrovasculares resultado de la hiperglucemia prolongada. En cierta medida, los efectos de las condiciones físicas del hábito de fumar y la DT2 son similares. Después de décadas de estudios, la acumulación de diversas evidencias ha sugerido que la epidemia de los fumadores crónicos tiene un mayor riesgo de presentar varios rasgos del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina y DT2<sup>53</sup>.

El riesgo de que una persona desarrolle enfermedades cardiometabólicas por el consumo de tabaco, está altamente vinculado al grado de tabaquismo. Un estudio observó la relación temporal entre el consumo de cigarrillos y la incidencia de DT2; los resultados mostraron que los fumadores crónicos ( $\geq 20$  cigarrillos al día) tienen un riesgo mayor al 61% de desarrollar DT2, mientras que los fumadores de consumo moderado ( $< 20$  cigarrillos al día) muestran un riesgo del 29% y los ex fumadores tienen el 23% más de riesgo<sup>54</sup>.



Wei y colaboradores realizaron un meta-análisis en donde analizaron la relación entre el tabaquismo pasivo y el desarrollo de DT2. El tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de desarrollar DT2 con un OR de 1.33 (IC 95% 1.20 a 1.46); el tabaquismo activo presento un OR de 1.44 (IC 95% 1.31 a 1.58) siendo mayor en los fumadores pesados (OR= 1,61; IC del 95% 1,43 a 1,80), además el riesgo también se incrementó en los fumadores ligeros OR= 1,29; IC del 95% 1,13 a 1,48)<sup>55</sup>.

Así, es claro que las modificaciones cuantitativas y cualitativas de los hábitos dietéticos, los estilos de vida poco saludables como la disminución de la actividad física y el consumo de alcohol y tabaco, constituyen las causas prioritarias del incremento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad y sus complicaciones metabólicas. Sin embargo, en los últimos años se ha buscado identificar genes implicados en la regulación del metabolismo hepático de glucosa, de lípidos y las vías relacionadas con la adipogénesis y como éstos contribuyen a la susceptibilidad para el desarrollo de la DT2, que en interacción con factores de estilo de vida, pudieran determinar la predisposición del individuo al desarrollo de resistencia a la insulina, esteatosis hepática y DT2.

#### *Susceptibilidad genética*

El desarrollo de enfermedades metabólicas complejas está determinado por un gran número de factores que interactúan y que van desde el ambiente intrauterino en el que nos desarrollamos y posteriormente el ambiente al que nos adaptamos; así como la dieta y el estilo de vida; hasta la variación genética que heredamos de nuestros padres. Todos los factores antes mencionados son modificables, a excepción de la herencia (factores genéticos).

La variación del material genético se refiere a cambios en la secuencia del DNA contenido en las células, que puede actuar sobre un rasgo (ej. desarrollo de DT2). El genoma humano está conformado por una secuencia de DNA, que contiene el total del material genético, presente en los 23 pares de cromosomas<sup>56</sup>.

El DNA es una estructura lineal en forma de doble hélice que está formado por nucleótidos constituidos a su vez por un grupo fosfato, una molécula de azúcar y cuatro bases nitrogenadas: *Adenina*, *Guanina*, *Citosina* y *Timina*. El gen es la unidad funcional de la herencia, que porta la información de una generación a otra. Un gen se divide en segmentos codificantes y no codificantes; el segmento que codifica para los dominios estructurales de la proteína se denomina *exón* y el segmento no codificante es denominado *intrón*. Los genes están colocados a lo largo de los cromosomas en lugares específicos llamados *loci* (singular: *locus*)<sup>56</sup>.

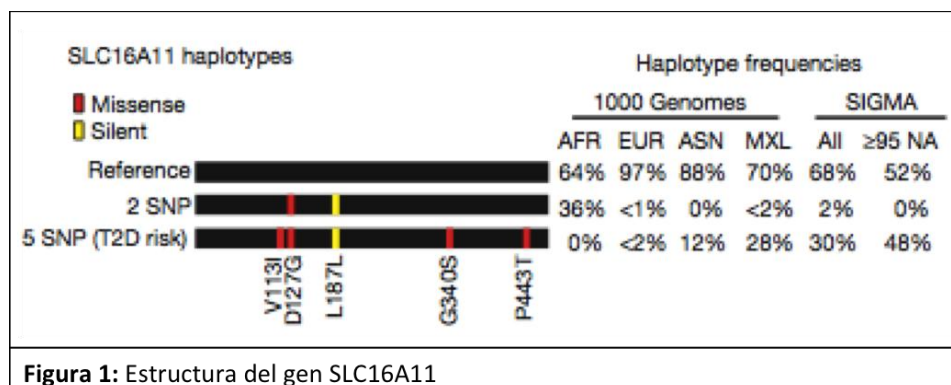
En ocasiones los genes se encuentran en forma alterada en los organismos diploides; a dichas variaciones se le llama alelo. El alelo es una forma alternativa de un mismo gen, que se diferencia por su secuencia (e.j una sola base) y estos cambios pueden impactar o no la función de un gen. Las variaciones en el genoma se clasifican principalmente en variantes comunes y variantes raras para indicar la frecuencia del alelo menor presente en la población<sup>56</sup>. Las variantes comunes son polimorfismos definidos como aquellas variantes genéticas cuya frecuencia del alelo menor (MAF) es de por lo menos un 1% en la población, mientras que las variantes raras son aquellas que tienen una MAF menor del 1%<sup>57</sup>.

A la fecha, se han realizado diversos estudios genéticos que incluyen tanto el estudio de genes candidato (seleccionados con base en evidencia previa), como el estudio de asociación del genoma completo (GWAS). Dichos estudios han proporcionado conocimiento fundamental para la identificación de variantes genéticas comunes (frecuencia alélica  $\geq 5\%$ ) que contribuyen al riesgo de enfermedades complejas como la susceptibilidad de un individuo a diversos rasgos metabólicos vinculados a DT2 en distintas poblaciones. Estas variantes genéticas corresponden a polimorfismos de un solo nucleótido, denominado SNPs (por sus siglas en inglés, *Single Nucleotide Polymorphisms*) los cuales sirven como puntos de referencia de posición dentro del genoma humano. Los SNPs son variantes del genoma presentes en la población con una frecuencia mayor al 1%, y se caracterizan ser cambios de una sola base<sup>57</sup>.

La prevalencia de la DT2 en la población mexicana es casi el doble de la observada en otras poblaciones. Esta diferencia puede atribuirse a las diferencias en la arquitectura genética, el medio ambiente y estilo de vida. Un estudio reciente del consorcio SIGMA (*Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas*) describió la asociación entre la variante de riesgo en el gen *SLC16A11* y la DT2 en población mexicana<sup>58</sup>.

El estudio se consistió en el análisis de 9.2 millones de SNPs, en 8214 individuos pertenecientes de diferentes cohortes mexicanas y de Latinoamérica, de los cuales 3848 eran casos (con DT2) y 4366 controles (sin DT2). Dicho estudio identificó una asociación significativa de la DT2 con 5 SNPs en el cromosoma 17 dentro del gen *SLC16A11*. Las variantes de riesgo de DT2 mostraron una frecuencia del 40% en la población Latinoamericana, 12% en Asia oriental y <2% en cohortes europeas y africanas, lo que sugiere que este gen es importante en el riesgo de DT2 en poblaciones con ancestría nativo-americana, como lo es la población mestiza mexicana (Figura 1)<sup>58</sup>.

Además, observaron que la sobreexpresión de *SLC16A11* en células HeLa se asoció con un aumento en la concentración intracelular de triglicéridos, decremento en ésteres de colesterol y esfingomielinas; así como un aumento de la lisofosfatidilcolina extracelular (LPC). Por otra parte, observaron que los individuos con DT2 que portan las variantes de riesgo desarrollan la enfermedad a una edad menor (aproximadamente 2 años antes) y tienen un IMC inferior (0,9 kg/m<sup>2</sup>, P=0,0005) respecto a los no portadores. Cada copia del alelo mutado de *SLC16A11* está asociado con un 20% más de riesgo para desarrollar DT2<sup>58</sup>.



El gen *SLC16A11* pertenece al grupo de transportadores tipo SLC16 que comprende de catorce miembros, cuatro de ellos (*SLC16A1*, *SLC16A3*, *SLC16A7* y *SLC16A8*) codifican para los transportadores de monocarboxilato (MCT1, MCT4, MCT2 y MCT3, respectivamente), y el transporte unido a protones de monocarboxilatos tales como cuerpos de L-lactato, piruvato y cuerpos cetónicos (acetoacetato y D-β- hidroxibutirato) a través de la membrana plasmática<sup>59</sup>.

El gen *SLC16A11* codifica un transportador de solutos (monocarboxilato) que está altamente conservado entre las especies. Se expresa en órganos como el hígado, tiroides, glándulas salivales y músculo. Cuando se expresa en células heterólogas, *SLC16A11* se localiza en el retículo endoplásmico y altera el metabolismo de los lípidos intracelulares, provocando un aumento de los triglicéridos intracelulares. La síntesis de triglicéridos se lleva a cabo en el retículo endoplásmico en el hígado, por lo tanto, se sugiere que *SLC16A11* puede jugar un papel importante en el metabolismo lipídico hepático<sup>58</sup>.

Anteriormente, se ha descrito que los niveles séricos de triglicéridos se asocian con el riesgo de DT2 y la acumulación de lípidos intracelulares se ha implicado en la resistencia a la insulina<sup>60</sup>. El exceso de lípidos que se acumulan en los tejidos blanco tales como hígado y músculo, contribuye al daño de estos órganos mediante un proceso denominado lipotoxicidad. El fenómeno de lipotoxicidad se produce por un exceso intracelular de ácidos grasos no esterificados y la acumulación de sus derivados tóxicos, como los diacilgliceroles y ceramidas<sup>62</sup>.

Storlien y colaboradores, establecieron la hipótesis de que la resistencia a la insulina a nivel hepático está relacionada con la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. Se han propuesto varios mecanismos para explicar el mecanismo mediante el cual la acumulación de lípidos podría generar resistencia a la insulina y DT2<sup>63</sup>.

Resultados preliminares de un estudio clínico realizado por Aguilar-Salinas y colaboradores en el Departamento de Endocrinología del INCMNSZ, sugiere que la presencia del alelo de riesgo de *SLC16A11* se asocia con el aumento de la concentración de transaminasas y con mayor acumulación de grasa visceral.

En ese estudio, los resultados sugieren que la concentración de enzimas hepáticas es mayor en el grupo con la variante de riesgo de *SLC16A11*: ALT 27.5 (IC 22-37) vs 20 (IC16-30) U/L  $p=0.016$ ; AST 25.5 (IC 22-34) vs 23 (IC 18-29) U/L  $p=0.038$  y GGT 21.5 (IC15-31) vs 16 (IC12-26) U/L  $p=0.05$ .

Además, los individuos con la variante de riesgo presentaron acumulación de grasa visceral 79.5 (IC 57.1-125.2)  $\text{cm}^2$  vs 63.9 (IC 27.9-81.3)  $\text{cm}^2$ ,  $p=0.04$ ; así mismo el cociente de grasa subcutánea/grasa visceral fue menor en este grupo 3.1 (IC 2-5) vs 4.9 (IC 2.4-9),  $p=0.05^{66}$ . Estas anomalías podrían explicar la expresión clínica de la lipotoxicidad resultante de una menor función del transportador<sup>66</sup>.

Con estos hallazgos, se esperaría observar que las variantes de riesgo en *SLC16A11* contribuyen a una mayor prevalencia de DT2 en individuos mestizo-mexicanos. La mayor susceptibilidad de los mestizos mexicanos para desarrollar DT2 resulta de la alta frecuencia de las variantes de riesgo derivadas de la ancestría amerindia. La asociación de *SLC16A11* a DT2, no había sido descrita debido a que la prevalencia de los alelos de riesgo es muy baja en otros grupos étnicos (Caucásicos <2%, Asiáticos 11%, Africanos 0%)<sup>58-60</sup>.

Por lo tanto, es de suma importancia estudiar la contribución de la variante rs13342232 A/G que captura el haplotipo de riesgo de *SLC16A11* en el metabolismo hepático de glucosa y lípidos, como contribuye a la susceptibilidad para el desarrollo de la DT2 y la presencia de fenotipos relacionados. Estudios experimentales demuestran que la sobreexpresión del cDNA con la variante de riesgo en *SLC16A11* produce alteraciones en los niveles intracelulares de lípidos. Lo que sugiere que la variación de *SLC16A11* puede influir en diversas vías metabólicas a través de los efectos sobre el hígado y otros tejidos<sup>58</sup>. Sin embargo, la función de *SLC16A11* en el hígado no es completamente conocida<sup>68</sup>.

La población mestiza mexicana es resultado de la mezcla de población europea, amerindia y africana con una proporción estimada del 50, 45 y el 5%, respectivamente. Por lo tanto, además de las variantes de susceptibilidad de DT2

que pudieran derivarse exclusivamente de ancestría amerindia, las variantes genéticas que son comunes en los europeos son también parte de la arquitectura genética de la diabetes tipo 2 en los mexicanos. Debido a la estructura genética de los mestizo mexicanos, es de suma importancia que los estudios de asociación genética en la población mexicana se ajusten con marcadores informativos de ancestría (AIM). Los AIMs son un conjunto de polimorfismos para un determinado *locus* que permiten identificar diferencias de frecuencias entre poblaciones de diferentes regiones geográficas<sup>67</sup>.

Estudios previos han demostrado que la etnicidad es un factor importante para el riesgo del desarrollo de trastornos metabólicos. En particular, la ascendencia indígena se correlaciona positivamente con una mayor prevalencia de DT2, un hecho que puede estar relacionado no solo con el estilo de vida, la dieta y la falta de atención médica, sino también con factores genéticos. A pesar del hecho de que las variantes comunes de susceptibilidad a DT2 son homogéneas dentro de los grupos ascendentes, se ha encontrado que su frecuencia y los efectos de riesgo difieren entre poblaciones. Por lo anterior, es importante estudiar tanto las variantes de susceptibilidad de DT2, como los marcadores informativos de ancestría para poder replicar los hallazgos previos y evaluar la contribución de las variantes de riesgo actualmente conocidas en sujetos con diferentes etnias<sup>68a</sup>.

En los últimos años, se ha propuesto realizar estudios de interacción gen ambiente, esto se debe a que el ambiente contribuye significativamente a la expresión del genotipo, lo que da lugar a modificaciones concretas en la función del gen. Por lo tanto, un estudio de interacción gen ambiente puede contribuir de manera importante a los conocimientos del desarrollo de enfermedades complejas como la DT2.

Sin embargo, los estudios sobre interacciones entre factores genéticos y ambientales en el desarrollo de enfermedades son todavía limitados. Un estudio reciente exploró la contribución de factores genéticos mediante la asociación entre el genoma completo GWAS y los factores ambientales como la dieta (consumo de hidratos de carbono, ácidos grasos, proteína y alcohol) y el estilo de vida (tabaco y

actividad física) sobre el riesgo del desarrollo de la DT2. Se realizó un análisis masivo de variantes genéticas, el cual mostró que, a pesar de la presencia de las variantes genéticas asociadas con el riesgo del desarrollo de la enfermedad, los factores ambientales modifican potencialmente el desarrollo de DT2, tomando como evidencia los valores de HOMA IR<sup>69</sup>.

Zheng y colaboradores, realizaron un análisis conocido como Genome-wide Complex Trait Analysis (GCTA) para determinar la contribución de la interacción gen-ambiente a la varianza fenotípica de cuatro rasgos asociados con la DT2 (glucosa en ayuno, insulina en ayuno, HOMA-B y HOMA-IR) a nivel de genoma completo. Consideraron la ingesta de 15 macronutrientes, en una población Caucásico-americana. Los resultados obtenidos, muestran que el 19.8% ( $p=0.002$ ), 25,1% ( $p=0.032$ ), 18.7% ( $p=0.005$ ) y el 24,2% ( $p= 0.035$ ) de la heredabilidad de glucosa en ayuno, insulina en ayuno, HOMA B y HOMA-IR respectivamente, se pueden explicar por la interacción Gen-Ambiente (GxA)<sup>69</sup>.

Además, el estudio indica que los ácidos grasos poliinsaturados omega 6, en comparación con el omega 3 y otros factores de la dieta, tenía un mayor número de relaciones interactivas con el genoma que afectan la función de células beta pancreáticas, y las interacciones biológicas. La ingesta de carbohidratos contribuyó con una variación significativa GxA a la varianza de resistencia a la insulina, y el GWAS incluyendo GxA en el modelo explica más varianza de la resistencia a la insulina y aumenta en gran medida el número de SNPs significativos en comparación con el análisis de GWAS sin GxA<sup>69</sup>.

Otro estudio reciente de interacción gen-ambiente se realizó en 68,317 adultos de ascendencia europea, pertenecientes a 18 cohortes. Se analizó la relación entre genes candidato asociados a obesidad (LYPLAL1, LRRN6Cy MITF3), en interacción con dieta y medidas antropométricas (IMC e Índice Cintura-cadera).

Además, crearon una puntuación de dieta categorizando un patrón de dieta saludable vs no saludable considerando 9 grupos de alimentos asociados a enfermedades cardiovasculares; también se calculó el IMC y la relación cintura-cadera. Se calculó un puntaje de riesgo ambiental y riesgo genético posteriormente se asoció a variantes genéticas relacionadas a la obesidad<sup>70</sup>.

Dentro de los resultados más relevantes, se encuentra que la puntuación de dieta saludable se asoció con un menor IMC. La dieta menos saludable en interacción en el IMC mostró una asociación en dos *loci*: LRRN6C rs10968576 y MTIF3 rs4771122. También observaron asociaciones significativas en la interacción de LYPLAL1 rs4846567 y GRB14 rs10195252 con el score de dieta y un mayor IMC e índice cintura-cadera. La relación cintura-cadera, el puntaje de dieta y el riesgo genético mostraron una asociación más fuerte con la dieta menos saludable<sup>71</sup>.

Los hallazgos de este estudio contribuirían a la determinación del efecto de la interacción de los factores genéticos y los factores de estilo de vida sobre fenotipos metabólicos relacionados con la DT2. Dicho estudio permitirá obtener información precisa sobre la incidencia de la DT2 y sobre los diversos factores de exposición medidos en el tiempo; así como evaluar las posibles interacciones entre factores genéticos y factores de estilo de vida en el desarrollo de dicha enfermedad.



## ***II. Planteamiento del problema***

En México, se estima que hay 6.8 millones de personas con diabetes mellitus tipo 2, y se pronostica un incremento del 175% para el año 2030<sup>4</sup>. El desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 es multifactorial. Entre los factores que contribuyen al riesgo a DT2 podemos destacar el componente genético y el estilo de vida. El sobrepeso, la obesidad, el porcentaje de grasa y los estilos de vida como la alimentación poco saludable, el sedentarismo, el consumo de alcohol y tabaco; son importantes en el inicio, establecimiento y progresión de la enfermedad<sup>71</sup>.

La ENSANUT en el 2012 informó una prevalencia de obesidad, de acuerdo con la circunferencia de cintura de 70% en hombres y 74% en mujeres. Alrededor de 7 de cada 10 adultos padecen sobrepeso u obesidad<sup>5</sup>. La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 están estrechamente relacionados, ya que coinciden en diversos factores de riesgo como el exceso de tejido adiposo, la alimentación poco saludable, el sedentarismo y alteraciones metabólicas como la dislipidemia y la resistencia a la insulina<sup>72</sup>.

La susceptibilidad de un individuo de padecer un trastorno metabólico como DT2 solo se hace evidente cuando el individuo se expone a un estilo de vida propicio para el desarrollo de la enfermedad. En la población mexicana es muy frecuente la alta exposición a los factores de riesgo ambientales como el estilo de vida no saludable; así como las variantes genéticas de susceptibilidad para el desarrollo de DT2. Estudios previos sugieren que el rasgo de DT2 se puede explicar un 25% por factores ambientales y un 15% por factores genéticos<sup>67</sup>.

Actualmente, se han llevado a cabo diversos estudios enfocados a la identificación de variantes genéticas asociadas a la diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios han identificado alrededor de 40 *loci* vinculados con la enfermedad<sup>73</sup>. La mayoría de estas variantes están funcionalmente relacionados con el deterioro de la función de las células beta pancreáticas en poblaciones europeas y asiáticas. Pocas variantes génicas se ha relacionado al riesgo de la DT2 en la población nativa americana.

Por lo tanto, estudios de asociación genética en poblaciones nativas americanas son muy necesarios con el fin de aumentar la comprensión de variantes de susceptibilidad y las vías etiológicas implicadas en el desarrollo de diabetes tipo 2. El estudio SIGMA en población mexicana y latina mostró una alta frecuencia de la variante de riesgo en el gen *SLC16A11* asociado con el aumento en triglicéridos intracelulares. Dicho aumento, puede provocar una alteración en el metabolismo de lípidos en el hígado, a causa de la lipotoxicidad, provocando una formación de depósitos de lípidos anormales en el hígado; que a su vez produce un incremento en las enzimas hepáticas, originando el desarrollo de diabetes tipo 2<sup>58</sup>.

Sin embargo, no se conoce completamente el papel que desempeña la variante de rs13342232 (A/G) de *SLC16A11* en el riesgo de DT2; y mucho menos el efecto que puede tener en interacción con diversos factores de riesgo como el estilo de vida poco saludable sobre el desarrollo de DT2, específicamente a través de alteraciones relacionadas con el mecanismo de la lipotoxicidad hepática, evaluado indirectamente utilizando diversos indicadores accesibles a nivel clínico y epidemiológico. El abordaje planteado en este estudio representa una oportunidad de integrar dichos factores para un mejor entendimiento de la enfermedad.

### **III. Justificación**

El conocimiento de la DT2 ha progresado a lo largo de los últimos años, hoy en día conocemos que la DT2 es una enfermedad compleja que resulta de la interacción de factores genéticos y factores ambientales. Diversos factores ambientales como el estilo de vida poco saludable y la composición corporal pueden influir en la expresión de los genes asociados a la DT2. Los genes actúan determinados fenotipos característicos de dicha enfermedad, el cual resulta de patrones altamente complejos de reacciones moleculares que están bajo control genético.

Estudios previos sugieren que la variante de riesgo en *SLC16A11* es muy frecuente en la población nativo americana en comparación con otras poblaciones y está involucrado con el desarrollo de la DT2, asociación potencialmente mediada por el aumento de los triglicéridos intracelulares. Se sugiere, que los individuos que son portadores la variante de riesgo de *SLC16A11* presentan mayores concentraciones de triglicéridos debido a la lipotoxicidad, causando alteraciones metabólicas a nivel hepático como esteatosis hepática, incremento de enzimas hepáticas y resistencia a la insulina a nivel hepático. La presencia de uno o más alteraciones metabólicas pueden exacerbar el desarrollo de diabetes tipo 2.

Debido a esto, resulta importante estudiar la contribución de la variante de riesgo (A/G) rs342232 del gen *SLC16A11* en interacción con los factores de estilo de vida presentes en una cohorte de sujetos de población abierta.

### **VI. Pregunta de investigación**

¿Cuál es el efecto de la variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* en interacción con componentes del estilo de vida e indicadores antropométricos, sobre indicadores metabólicos relacionados con diabetes tipo 2 en una cohorte de adultos mexicanos mayores de 20 años de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo?

## ***V. Objetivo general***

Analizar la asociación de la variante de riesgo rs13342232 en el gen *SLC16A11* y las potenciales interacciones gen-ambiente sobre los indicadores metabólicos relacionados con la contribución al desarrollo de diabetes tipo 2 en adultos mexicanos de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo.

## ***Objetivos específicos***

- Describir a la población de estudio de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo.
- Evaluar el estado nutricional a través de indicadores antropométricos como peso, talla, IMC, pliegues cutáneos, circunferencia de cadera y cintura de la medición basal.
- Describir el estilo de vida como la actividad física, consumo de alcohol y tabaco de la población de estudio de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo.
- Identificar el patrón de consumo alimentario de la población de estudio de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo.
- Calcular la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 durante el seguimiento, en la población de estudio de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo.
- Comparar las características generales, antropométricas, bioquímicas, estilo de vida y patrón de consumo de alimentos entre los casos incidentes de DT2 y los individuos libres de la enfermedad.
- Determinar los cambios de los indicadores antropométricos, fenotipos metabólicos y marcadores de lipotoxicidad, relacionados con el desarrollo de DT2 durante el seguimiento.
- Determinar la frecuencia alélica y genotípica de la variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* entre los casos incidentes de DT2 y los individuos libres de la enfermedad.

- Determinar la asociación entre los fenotipos metabólicos (glucosa, insulina, HbA1c, HOMA IR, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL), marcadores de lipotoxicidad con la medición de las enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) de la medición basal y los portadores de la variante de riesgo en *SLC16A11*.
- Determinar la asociación entre los fenotipos metabólicos (glucosa, insulina, HbA1c, HOMA IR, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL), marcadores de lipotoxicidad con la medición de las enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT) de la medición basal y la incidencia de DT2.
- Identificar los factores de riesgo bioquímicos, antropométricos y de estilo de vida asociados al desarrollo de DT2.
- Analizar la interacción entre la variante de riesgo rs13342232 en el gen *SLC16A11* y fenotipos metabólicos, lipotoxicidad, antropométricos y estilo de vida, sobre la incidencia de diabetes tipo 2.

## ***VI. Hipótesis***

La asociación entre la variante de riesgo rs13342232 en *SLC16A11* en interacción con los componentes del estilo de vida e indicadores antropométricos, contribuyen al riesgo de presentar fenotipos metabólicos relacionados con la DT2 en la cohorte de adultos mexicanos mayores de 20 años de la comunidad de Emiliano Zapata, Hidalgo.

### *Hipótesis específicas*

1. La variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* está presente en 40% de los adultos mexicanos de la cohorte de estudio.
2. La variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* interactúa con componentes de estilo de vida (patrón de consumo poco saludable, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaco) e indicadores antropométricos (sobrepeso, obesidad, porcentaje de grasa, circunferencia de cintura y cadera).
3. La variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* se asocia con fenotipos relacionados con DT2. (mayores valores de IMC, grasa corporal, circunferencia de cintura y cadera, glucosa, hemoglobina glucosilada, insulina, colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, y menores valores de colesterol HDL) y la presencia de marcadores de lipotoxicidad (aumento en los niveles de enzimas hepáticas como AST, ALT y GGT).

## VII. Operalización de variables

### Variables antecedentes

Variables antecedentes	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta la fecha de ser incluido y encuestado <sup>74</sup> .	Se interrogó de manera directa la fecha de nacimiento del paciente y de acuerdo con ello se estimó la edad del paciente. Posteriormente se capturó en las bases de datos y se contrastó con la edad interrogada.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición biológica que distingue entre hombre y mujer <sup>74</sup> .	Se interrogó de manera directa el sexo del paciente y se contrastó con la observación del encuestador con base a las características biológicas distintivas entre sexo.	Categorica	0=Hombre 1=Mujer

### Variables independientes

#### Polimorfismos de nucleótido único (SNPs)

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
rs13342232 SLC16A11	El Tag SNP rs13342232 (A/G) en el gen SLC16A11 se ubica en el cromosoma 17. Cambio de alelo A por G en la posición 7042621 del gen SLC16A11 que capta el haplotipo de riesgo para DT2 reportado en el estudio SIGMA	Resultado del análisis del Tag SNP <i>rs13342232</i> en el intrón del gen SLC16A11, Obtenido por PCR digital en la plataforma de QuantStudio  Se tomarán los tres resultados posibles arrojados por la discriminación alélica realizada por el software del equipo: <i>AA (Homocigoto)</i> <i>AG (Heterocigoto)</i> <i>GG (Homocigoto para alelo de riesgo)</i>	Cualitativa Nominal	Genotipos  0 = AA 1 = AG 2 = GG

**Variables independientes**  
**Indicadores Estilo de vida (Antropométricos)**

Variable independiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades				
Peso	Es la fuerza con la que un cuerpo es atraído por la Tierra. El peso corporal refleja la masa corporal total medida por una báscula <sup>74</sup> .	El dato obtenido de la medición con la técnica sugerida: Se midió con una báscula aproximando la medición a 0.1 kg. El sujeto se colocó en el centro de la plataforma de la báscula distribuyendo el peso equitativamente entre ambos pies libre de objetos en los bolsillos y sin movimiento durante la medición.	Cuantitativa continua	Kg				
Estatura	Se define como un parámetro de crecimiento medido por la distancia que existe entre el vértice craneal y el plano de sustentación <sup>75</sup> .	El dato obtenido de la medición con la técnica sugerida: Se midió la estatura con un estadímetro portátil aplicando la técnica de Lohman que consiste en poner al paciente de pie en posición recta con los talones juntos, piernas rectas, brazos colgando libremente a los costados, con los hombros relajados, el peso distribuido uniformemente entre ambos pies y la cabeza colocada en el Plano Horizontal de Frankfort. La medida se aproximó a 0.1 cm y se registró el dato en metros.	Cuantitativa continua	Metros				
Índice de masa corporal (IMC)	Indicador de la densidad del cuerpo determinado por la relación entre el peso y la talla. Tiene una correlación positiva con el tejido adiposo del cuerpo <sup>26</sup> .	El dato del IMC se calculó con el peso corporal en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros.  $\text{IMC: } \frac{\text{Peso corporal (kg)}}{\text{Talla}^2}$	Cuantitativa continua	kg /m <sup>2</sup>				
Sobrepeso y obesidad (IMC)	La OMS define al sobrepeso y la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud <sup>26</sup> .	El dato obtenido del cálculo el IMC de cada paciente para la evaluación del estado de nutrición calculado con la división del peso corporal (kg) entre la talla (m <sup>2</sup> ). Para la interpretación del resultado se tomaron los siguientes puntos de corte establecidos por la OMS  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td><math>\geq 25.0</math> a <math>29.9 \text{ kg/m}^2</math></td> <td>Sobrepeso</td> </tr> <tr> <td><math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math></td> <td>Obesidad</td> </tr> </table>	$\geq 25.0$ a $29.9 \text{ kg/m}^2$	Sobrepeso	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	Obesidad	Categoría	0 = Peso adecuado  1 = Sobrepeso y Obesidad
$\geq 25.0$ a $29.9 \text{ kg/m}^2$	Sobrepeso							
$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	Obesidad							



**Variables independientes**  
**Indicadores Estilo de vida (Antropométricos)**

<b>Variable Independiente</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidades</b>
Circunferencia de cadera	Medida que se obtiene midiendo el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos <sup>76</sup> .	El valor obtenido de la medición estandarizada mediante la técnica recomendada del perímetro de la cadera del sujeto, con una cinta métrica de fibra de vidrio.	Cuantitativa continua	cm
Circunferencia de cintura	Medida de la cintura que estiman la cantidad de la grasa depositada en la piel y dentro de la cavidad abdominal <sup>76</sup> .	El valor obtenido de la medición estandarizada mediante la técnica recomendada del perímetro de la cintura del sujeto, con una cinta métrica de fibra de vidrio.	Cuantitativa continua	cm
Obesidad abdominal	La obesidad abdominal se basa en el perímetro de la cintura, dato que estima de manera indirecta a la acumulación de grasa intraabdominal	El valor obtenido de la clasificación de la American Diabetes Association (ADA), que define como punto de corte una circunferencia de cintura $\geq 82$ cm en mujeres y $\geq 95$ cm en hombre	Categórica	0 = Sin obesidad abdominal 1 = Obesidad abdominal
Porcentaje total de grasa	Componente de la masa corporal total donde se encuentra la mayor proporción de reserva energética, constituida principalmente por triglicéridos. Para fines de evaluación de la composición corporal, se considera metabólicamente inactivo <sup>77</sup> .	El valor obtenido de la medición de cuatro pliegues (PCT, PCB, PSI, PSE), posteriormente se sumaron las cuatro mediciones y se calculó la densidad corporal por medio de las ecuaciones de regresión de Durnin y Womersley; para el cálculo de porcentaje total de grasa de los sujetos se emplea la ecuación de Siri <sup>77</sup> .  Siri % de grasa= $(4.95/D)-4.50$  * D= Densidad	Cuantitativa continua	%

**VARIABLES INDEPENDIENTES**  
**Indicadores Estilo de vida (Actividad física y Consumo de alcohol)**

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
Actividad física	La actividad física se define como un conjunto de movimientos del cuerpo obteniendo como resultado un gasto de energía mayor a la tasa del metabolismo basal <sup>78</sup> .	<p>Resultado del cuestionario Internacional de Actividad Física IPAQ, versión corta de 9 ítems. Se evaluará tres características específicas de actividad: *Intensidad (leve, moderado, vigoroso) * Frecuencia (medida en días por semana) * Duración (tiempo por día)<sup>78</sup>. Se calcula a partir de la siguiente fórmula</p> $\text{Intensidad(METs)} * \text{frecuencia(min)} * \text{duración(días)} =$ <p><b>Actividad física moderado:</b>            A). 3 o más días de AF vigorosa por lo menos 20 min por día            B). 5 o más días de AF moderada y/o caminata al menos 30 min por día            C). 5 o más días de cualquiera de las combinaciones de caminata, AF moderada o vigorosa logrando como mínimo un total de 600 MET</p> <p><b>Actividad física vigorosa:</b>            A). AF vigorosa por lo menos 3 días por semana logrando un total de al menos 1500 MET            B). 7 días de cualquier combinación de AF moderada, caminata vigorosa, logrando un total de al menos 3000 MET</p>	Cualitativa Nominal	0=Sedentario- leve 1= Moderado- Vigoroso
Consumo de alcohol	El consumo de alcohol puede describirse en términos de gramos de alcohol consumido o por el contenido alcohólico de las distintas bebidas, en forma de unidades de bebida estándar <sup>79</sup> .	<p>Resultado obtenido del consumo de gramos de alcohol al día, determinado por la frecuencia de alcohol. Se clasificarán a las personas dependiendo el consumo actual de alcohol en los últimos 12 meses, se ponderará la frecuencia, la cantidad y el tiempo. Se calcula a partir de la siguiente fórmula<sup>79</sup>:</p> $\text{gr /alcohol: } \frac{\text{Volumen(ml)} * \text{grado alcohol (\%)} * 0.8}{100}$	Cuantitativa continua	gr

### Indicadores Estilo de vida (Consumo de tabaco)

Variable independiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
Consumo de tabaco	El consumo de tabaco es la adicción, que, provocada principalmente por uno de los componentes más activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando al abuso del consumo <sup>77</sup> .	Resultado obtenido de la pregunta, de la hoja de recolección de datos. ¿En los últimos 12 meses ha fumado?	Cualitativa Nominal	0=Negativo 1= Positivo

### Indicadores de Estilo de vida (Dieta)

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
Patrón de consumo de alimentario	Un patrón de consumo alimentario es el conjunto de alimentos, platillos, bebidas y productos que un individuo, consume de manera ordinaria según su promedio habitual de frecuencia estimado <sup>80</sup> .	El dato obtenido del análisis de clustering (conglomerados) por medio de la frecuencia de consumo de alimentos. Los alimentos e ingredientes de la frecuencia de consumo se dividieron en grupos previamente definidos y validados <sup>69</sup> . Se crearon las variables para cada grupo de alimento de la siguiente manera:  <i>Frutas:</i> Guayabas, naranja, mandarina, fresa, tuna, papaya, mango, limón y tamarindo. <i>Verduras:</i> Nopal, ejote, brócoli, chile serrano, chile guajillo, berros, coliflor, jitomate, coles de Bruselas, espárragos, espinacas y tomate. <i>Leguminosas:</i> frijoles y lentejas. <i>Carnes rojas y procesadas:</i> Carne roja, tocino, jamón de cerdo y salchicha. <i>Cereales y granos enteros:</i> Pan integral, bolillo, barra de fibra, cereal de fibra, amaranto y arroz integral. <i>Aceites:</i> Aguacate, aceitunas, aceites comestibles, manteca, mantequilla, mayonesa, crema y aderezos <i>Bebidas azucaradas:</i> Refresco y juegos industrializados <i>Papas fritas:</i> Papas fritas y botana <i>Pan dulce:</i> Pan dulce y pastel <i>Lácteos:</i> Leche entera	Cuantitativa continua	% de consumo por grupos de alimentos

**VARIABLES DEPENDIENTES**  
**Indicadores relacionados con la Diabetes Mellitus Tipo 2**

<b>Variable Dependiente</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidades</b>
Diabetes mellitus tipo 2	La Diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por la combinación de hiperglucemia y disfunción de las células beta pancreáticas, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina <sup>1</sup> .	El dato obtenido del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 previo o diagnosticado con uno o dos de los siguientes criterios <sup>8</sup> . A) Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$ B) Glucemia plasmática en ayuno $> 126$ mg/ dL	Cualitativa Nominal	0= No DT2 1= DT2
Modelo de homeostasis para evaluar resistencia a la insulina (HOMA IR)	Modelo matemático de evaluación de la resistencia a la insulina. Tomando la interacción de insulina plasmática basal y glucemia plasmática basal de acuerdo con la fórmula reportada por Matthews <sup>13</sup> .	El dato obtenido del cálculo de HOMA IR a partir de la siguiente fórmula:  $\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) * \text{glucosa (mmol/L)}}{22.5^{10}}$	Cuantitativa continua	Cocientes
Relación de triglicéridos / cHDL	Índice aterogénico que se ha considerado un método de diagnóstico para medir resistencia a la insulina mediante una ecuación matemática de la relación entre los niveles plasmáticos de los triglicéridos y colesterol HDL	El dato obtenido de la relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), a partir de la siguiente fórmula.  $\frac{\text{Triglicéridos en ayuno (mg/dl)}}{\text{Colesterol-HDL en ayuno (mg/dl)}}$	Cuantitativa continua	Cocientes
Resistencia a la insulina	La resistencia a la insulina hepática es el deterioro de la capacidad de la insulina para regular la gluconeogénesis; que a su vez conduce un aumento en la lipogénesis, que causa diversas alteraciones metabólicas <sup>12</sup> .	Se considerará el diagnóstico positivo a la resistencia a la insulina, cuando el valor del indicador HOMA IR sea mayor o igual a 2.5 o el valor de la relación de triglicéridos / cHDL es mayor o igual a 3.	Cualitativa Nominal	0= Sin resistencia a la insulina 1= Con resistencia a la insulina

**VARIABLES DEPENDIENTES**  
**Indicadores relacionados con la Diabetes Mellitus Tipo 2**

<b>Variable Dependiente</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidades</b>
Triglicéridos	También denominado "Triacilglicerol", lípido en el que la molécula de glicerol tiene tres ácidos grasos unidos en ella <sup>80</sup> .	Resultado reportado de la cuantificación de triglicéridos por método enzimático previamente validado y estandarizado, realizado en el laboratorio central del INCMNSZ.	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol	Compuesto graso ceroso, con una estructura anular compleja y principal esteroide en el cuerpo, ubicado en todos los tejidos. Principal precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares <sup>82</sup>	Resultado reportado de la cuantificación de colesterol total por método enzimático previamente validado y estandarizado, realizado en el laboratorio central del INCMNSZ.	Cuantitativa continua	mg/dL
LDL	Colesterol contenido dentro o unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés <i>Low Density Lipoproteins</i> ), incluyendo ésteres y colesterol libre <sup>82</sup> .	Resultado reportado de la cuantificación de colesterol LDL por la siguiente ecuación de Friedewald <sup>82</sup>  $LDL = \text{Colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) - HDL$	Cuantitativa continua	mg/dL
HDL	Colesterol contenido dentro o unido a lipoproteínas de alta densidad, (HDL por sus siglas en inglés <i>High Density Lipoproteins</i> ) incluyendo ésteres de colesterol y colesterol libre <sup>82</sup> .	Resultado reportado de la cuantificación de colesterol HDL usando el reactivo precipitante (ácido fosfotúngstico) realizado en el laboratorio central del INCMNSZ <sup>82</sup> .	Cuantitativa continua	mg/dL

## Indicadores relacionados con la Diabetes Mellitus Tipo 2

Variable Dependiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
AST Aspartato aminotransferasa	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos como en el hígado. Esta enzima cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxalacetato <sup>83</sup> .	Resultado reportado de la cuantificación de AST por método enzimático previamente validado y estandarizado, realizado en el laboratorio central del INCMNSZ.	Cuantitativa continua	UI/L
ALT Alanino aminotransferasa	Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado. La enzima cataliza la transferencia de un grupo amino desde la alanina al alfa-cetoglutarato, los productos de esta transaminación reversible son piruvato y glutamato <sup>83</sup> .	Resultado reportado de la cuantificación de ALT por método enzimático previamente validado y estandarizado, realizado en el laboratorio central del INCMNSZ.	Cuantitativa continua	UI/L
GGT Gama-glutamil transferasa	La enzima GGT cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamil de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula agua (formación de glutamato, un neurotransmisor). La GGT juega un papel clave en el ciclo de la gamma-glutamil, una vía para la síntesis y degradación de glutatión y de desintoxicación de drogas y xenobióticos <sup>83</sup> .	Resultado reportado de la cuantificación de GGT por método enzimático previamente validado y estandarizado, realizado en el laboratorio central del INCMNSZ.	Cuantitativa continua	UI/L

## Indicadores relacionados con la Diabetes Mellitus Tipo 2 (Cambio de mediciones)

Variable independiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
$\Delta$ Peso	Cambio del peso corporal total entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre el peso de la medición de seguimiento de dos años y el dato del peso de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	Kg
$\Delta$ Índice de masa corporal (IMC)	Cambio de IMC entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre el IMC de la medición de seguimiento de dos años y el dato del IMC de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	kg /m <sup>2</sup>
$\Delta$ Circunferencia de cadera	Cambio de circunferencia de cadera entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre la circunferencia de cadera de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	cm
$\Delta$ Circunferencia de cintura	Cambio de circunferencia de cintura entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre la circunferencia de cintura de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	cm
$\Delta$ Porcentaje de grasa	Cambio de porcentaje de grasa entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre el porcentaje de grasa de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	%
$\Delta$ Glucosa	Cambio de glucosa entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de glucosa de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	mg/dL
$\Delta$ Insulina	Cambio de insulina entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de insulina de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	uUI/mL
$\Delta$ HOMA IR	Cambio de HOMA IR entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre HOMA IR de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	Adimensional

### Indicadores relacionados con la Diabetes Mellitus Tipo 2 (Cambio de mediciones)

Variable independiente	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidades
$\Delta$ Colesterol total	Cambio de colesterol entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de colesterol total de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	mg/dL
$\Delta$ HDL	Cambio de HDL entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de HDL de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	mg/dL
$\Delta$ LDL	Cambio de LDL entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de LDL de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	mg/dL
$\Delta$ Triglicéridos	Cambio de triglicéridos entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de triglicéridos de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	mg/dL
$\Delta$ AST	Cambio de AST entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de AST de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	UI/L
$\Delta$ ALT	Cambio de ALT entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de ALT de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	UI/L
$\Delta$ GGT	Cambio de GGT entre la medición basal y la medición de seguimiento a dos años.	El dato obtenido de la resta entre los valores de GGT de la medición de seguimiento de dos años y el dato de la medición basal: Dato de seguimiento – Dato de medición basal	Cuantitativa continua	UI/L

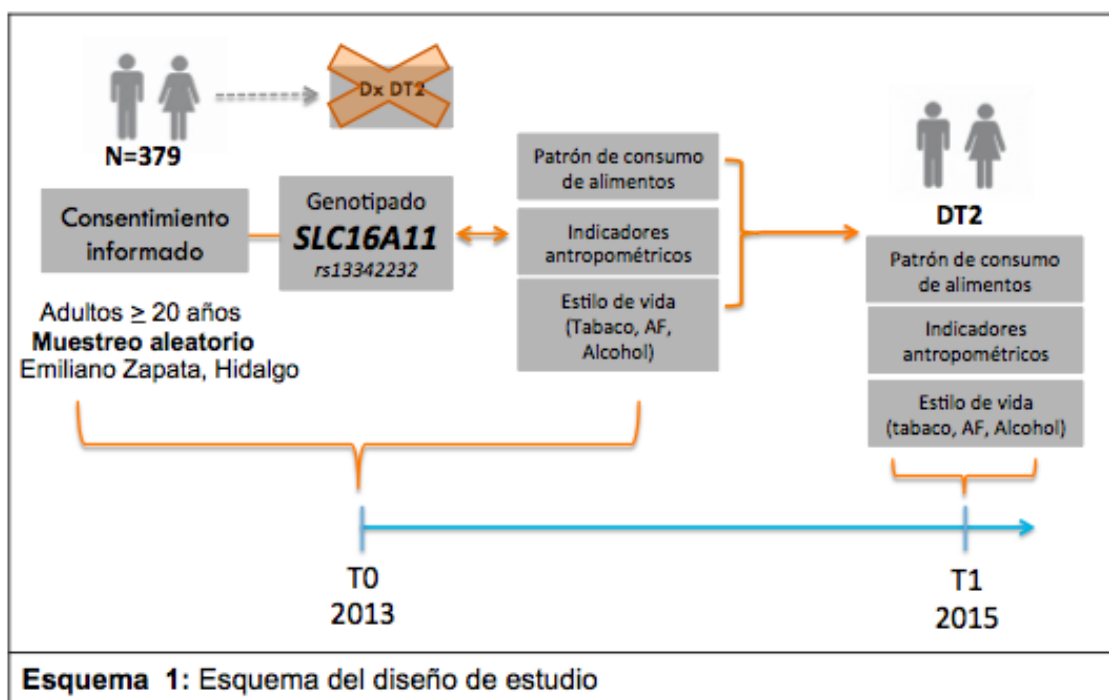


## VIII. Material y Métodos

### Tipo de estudio

*Estudio de asociación genética, prospectivo y comparativo*

### Diseño del estudio



### Lugar

Municipio de Emiliano Zapata en el estado de Hidalgo.

### Marco muestral y Tipo de muestreo

La muestra pertenece a la cohorte del grupo de investigación del Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la UNAM en colaboración con el departamento de Biología Molecular y Medicina Genómica de INCMNSZ. La cohorte en la cual se incorporó el estudio cuenta con una muestra de 1721 sujetos adultos mayores de 20 años pertenecientes al municipio de Emiliano Zapata y las comunidades cercanas Santa Clara, Santa Bárbara y José María Morelos en el estado de Hidalgo.

La muestra fue seleccionada por medio de un muestreo aleatorio por viviendas. Se eligieron 600 viviendas de las 3,200 registradas en la base de datos de INEGI. El muestreo aleatorio se realizó mediante el programa ArcGis 9.0 de donde se obtuvieron los mapas con número de AGEB, Manzana y calle de las viviendas. Cuando no se encontraban en la vivienda personas con las características deseadas, se utilizó un mecanismo de sustitución en el cuál se caminó en sentido de las manecillas del reloj en la misma manzana hasta encontrar una vivienda con sujetos con las características deseadas. En un mismo domicilio se incluyeron a todos los sujetos que cumplían con las características deseadas. Dicha metodología se llevó a cabo en la cabecera municipal y las comunidades.

Para fines de este estudio incorporado a la cohorte principal, se realizó un cálculo de tamaño de muestra y una selección de la misma, en el cual se aplicaron los criterios de inclusión. El diagrama del marco muestral se encuentra en el anexo 1.

## **Criterios de selección de la muestra**

### *Criterios de inclusión*

- Adultos mayores de 20 años
- Ambos sexos
- Sujetos genéticamente no relacionados
- Habitantes del municipio de Emiliano Zapata, Hidalgo

### *Criterios de no inclusión*

- Sujetos con diagnóstico confirmado de DT2 al inicio del estudio.
- Sujetos con valores de glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dL
- Sujetos con valores de hemoglobina glicosilada mayor a 6.5
- Sujetos que no cuenten con información y mediciones completas durante la medición basal y seguimiento.

## Tamaño de muestra

El cálculo se realizó con el programa QUANTO con base en el modelo de individuos independientes y herencia aditiva. Se consideró la frecuencia del alelo menos frecuente de la variante de SLC16A11 de 40% (0.40) y la media de las variantes dependientes (AST, ALT y GGT), considerando un error  $\alpha$  de 0.05 y un poder del 80%.

Tamaño total de la muestra **322**

## ***IX. Metodología del estudio***

### *Trabajo de campo*

Medición basal: Todos los sujetos fueron seleccionados por medio de un muestreo aleatorio por viviendas. Una vez seleccionada la vivienda, fueron invitados a participar en la cohorte a todos los adultos mayores de 20 años residentes de la vivienda. Después de la invitación al estudio, se les explicó los procedimientos y se aclararon dudas acerca de estudio; posteriormente se les dio a firmar el consentimiento informado.

Al aceptar participar en el estudio, se les programó una cita en su domicilio. Se les solicitó un ayuno de 8 a 10 horas para la obtención de muestras sanguíneas (2 tubos morados de 5ml y 2 tubos rojos de 6ml) para obtener sangre total para extracción de DNA y suero sanguíneo para evaluar distintos valores en biometría hemática (hemoglobina glucosilada), química sanguínea (glucosas, insulina), perfil de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos) y pruebas de funcionamiento hepático (AST, ALT, GGT). Dentro de la misma cita se realizó la toma de medidas antropométricas como peso, talla, pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco), circunferencias (cadera y cintura) y toma de Presión Arterial.

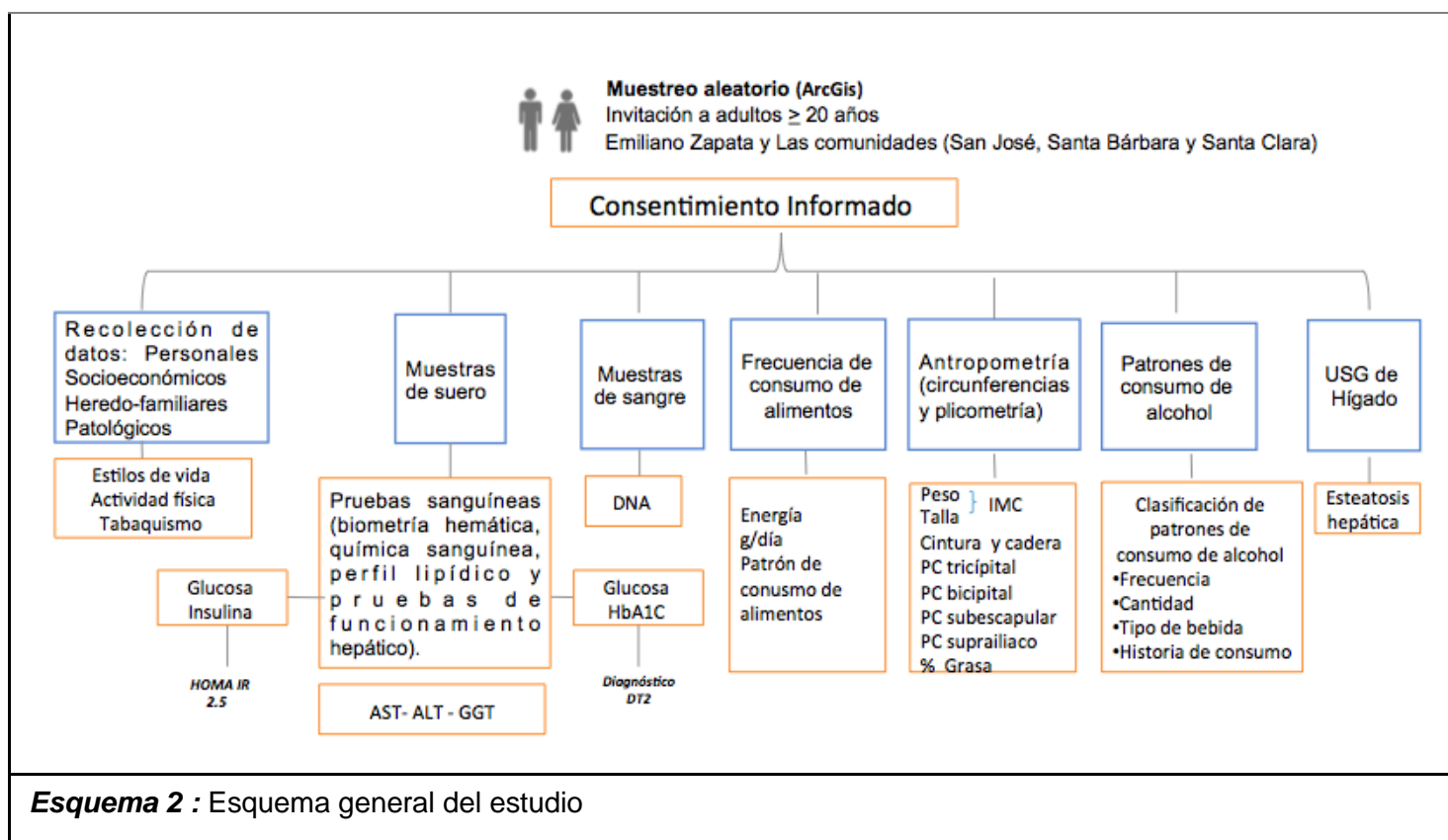
También, se aplicó un cuestionario de recolección de datos en el que se midieron distintas variables sociodemográficas, socioeconómicas, antecedentes clínicos personales, antecedentes heredo-familiares y estilo de vida. Además, se aplicó una frecuencia de consumo alcohol (Encuesta Nacional de Adicciones) y una frecuencia de consumo de alimentos (selección de alimentos de la Encuesta de frecuencia de consumo, Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT), INSP 2002). El trabajo de campo duró aproximadamente dos meses. La hoja de recolección de datos se encuentra en el anexo 2.

Se realizó un taller de estandarización para las personas que participaron en la aplicación de cuestionarios, frecuencias, toma de presión arterial y mediciones de Masa Corporal Total: Peso (Kg), Longitud: Talla (cm) y Circunferencias: Cintura (cm) y Cadera (cm) con la técnica descrita por Lohman y Martorell; de acuerdo con la metodología propuesta por Habitch. La toma de presión arterial (PA mmHg) se basó en la técnica descrita en la norma oficial NOM-030-SSA2-1999. De igual manera, dicho personal recibió capacitación para la toma de muestras sanguíneas, transporte, conservación y deshechos de acuerdo con las normas vigentes (NOM-087-ECOL-SSA1-2002). El proceso de estandarización se llevó a cabo en un lapso aproximado de dos meses previo al trabajo de campo.

Seguimiento: La medición de seguimiento de la cohorte se realizó dos años posteriores a la medición basal, durante el seguimiento se aplicó el mismo cuestionario y se obtuvieron las mismas mediciones antropométricas, presión arterial y la toma de muestra, que en la medición basal, con el fin de observar las modificaciones de todas las variables medidas en el tiempo de seguimiento.

Adicionalmente, en la evaluación de seguimiento, se realizó un ultrasonido de hígado para evaluar el grado de esteatosis hepática en los participantes. El seguimiento de la cohorte establecida en las diferentes etapas es necesario para poder comprender los primeros estadios de la enfermedad hepática medida por el deterioro en las enzimas hepáticas y los cambios de los fenotipos metabólicos

## Esquema general del estudio



## Metodología experimental

### Extracción de DNA

La extracción de DNA se realizó en la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del INCMNSZ, a partir de una alícuota de 1,0 ml de sangre total de todos los participantes del estudio. El anticoagulante utilizado es EDTA y cada muestra permaneció a 20° C antes de la extracción. La extracción de DNA se realizó por medio del kit, Qlamp 96 DNA Bood Kit -12 de Qiagen™, basado en la extracción de ácidos nucleicos a partir de columnas de silica por afinidad; siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante.

### *Cuantificación y comprobación de integridad de DNA*

Una vez obtenido el material genético, se realizó una evaluación para determinar la concentración y pureza del DNA por medio de cuantificación mediante espectrofotometría por Nanodrop. Se aprobó la concentración del DNA con un valor  $\geq 5$  ng/uL en cada muestra.

Para estimar la pureza del DNA se consideró la proporción de la absorbancia a 260 y 280 nm. Además, de conocer la concentración y pureza del DNA, se evaluó la integridad del DNA mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%. Actualmente se cuenta con 458 muestras de DNA de individuos no relacionados; dichas muestras se utilizaron para la genotipificación de los SNPs de interés y para el análisis de los marcadores informativos de ancestría.

### *Genotipificación del SNPs seleccionado para el estudio de asociación*

La genotipificación se realizó utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en digital por medio de la plataforma de genotipificación de QuantStudio en el INCMNSZ. La PCR digital funciona mediante la partición de una muestra de ADN en muchas reacciones de PCR individuales en paralelo; algunas de estas reacciones contienen la molécula objetivo (positivo), mientras que otras no (negativo). La molécula se amplifica un millón de veces o más durante la amplificación, se utiliza el ensayo TaqMan® con sondas etiquetadas con tintes para detectar objetivos específicos de secuencia de Thermo Fisher, diseñadas para la variante. Se utilizó un chip nanofluídico para la ejecución de miles de reacciones de PCR en paralelo. Se cargo cada uno de los pocillos con la mezcla de la muestra, la mezcla maestra y reactivo de ensayo TaqMan®; la PCR analiza individualmente la detección de la presencia (positivo) o ausencia (negativo) de la variante estudiada.

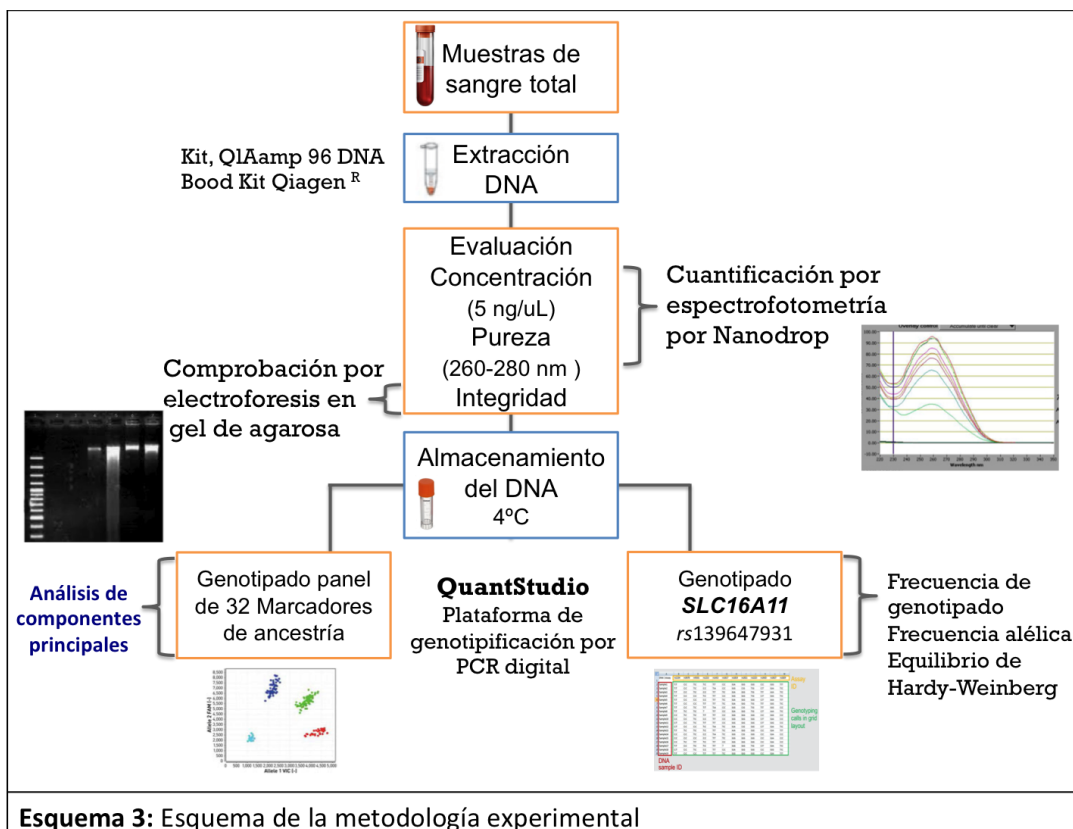
La discriminación alélica se realizó por medio de Step One. Para la validación del genotipo se usaron tres controles secuenciados previamente y dos controles negativos por cada placa. Se calculó la frecuencia alélica y genotípica del alelo del Tag SNP de SLC16A11, con el fin de analizar si el genotipo se encuentra en

equilibrio de acuerdo con la ley de Hardy-Weinberg (HW). El análisis de datos de genotipo del Tag SNP seleccionado para la asociación se realizó en la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del INCMNSZ.

### *Análisis de marcadores informativos de ancestría (AIMs)*

El análisis de los marcadores informativos de ancestría (AIMs), se llevó a cabo por medio de la genotipificación de un conjunto de 32 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), previamente seleccionados y validados; por medio de la plataforma de genotipificación por PCR digital en el QuantStudio de la RAI-INCMNSZ. Se utilizó la misma metodología de genotipificación del SNP de SLC16A11.

Los criterios de selección para el conjunto de los 32 AIMs fueron: elección de AIMS distribuidos en el cromosoma, sin marcadores de LD y disponibilidad de información genética parental de bases de datos públicas. El análisis de los componentes principales de los 32 AIMs, se utilizó como covariables para corregir la estratificación de la población.



## **X. Plan de análisis**

Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel y se analizó con los paquetes estadísticos STATA versión 14, R-Project y JMP 5.0.1.

*Análisis descriptivo:* Se expresó en medias  $\pm$  desviaciones estándar cuando las variables sean continuas y en porcentajes cuando las variables sean categóricas. Se probó la normalidad de las variables por medio de la prueba de Shapiro-Wilks, en caso de no mostrar distribución normal se reportará rangos intercuantiles y mediana. Se reportó los intervalos de confianza de 95%, se consideró un valor estadísticamente significativo un valor  $P \leq 0.05$ .

*Análisis bivariado:* Se realizó pruebas para muestras independientes y muestras relacionadas como T de Student para variables continuas y  $X^2$  para las categóricas entre los casos de DT2 y los portadores de la variante de SLC16A11, y entre los estados de exposición a los estilos de vida analizados. Se corroboró variables confusoras y modificadoras del efecto. Se reportó las medias para variables continua y porcentajes para las variables categóricas.

*Análisis multivariado:* Se probó hipótesis general mediante un análisis de regresión logística para determinar la asociación de diabetes tipo 2 y la variante de riesgo de SLC16A11; así como, la asociación de diabetes tipo 2 y los factores de estilo de vida (actividad física, tabaco, consumo de alcohol y patrón de consumo de alimentos), ajustado por variables confusoras. También se realizó, regresión lineal múltiple para las variables bioquímicas (glucosa, insulina, HOMA IR, perfil de lípidos, AST, ALT y GGT) y variables antropométricas (IMC, Porcentaje de grasa, circunferencias de cintura y cadera)



La interacción se realizó por modelos de regresión ajustados por variables confusoras y los componentes principales de los marcadores informativos de ancestría. Se reportará en coeficientes  $\beta$ , OR, RR, con su respectivo intervalo de confianza de 95% y valor de P.

Además, se realizó análisis de regresión lineal dinámica para las deltas de los rasgos cuantitativos (glucosa, triglicéridos insulina, HOMA IR y relación Tg/HDL); ajustados por variables confusoras y la medición basal de los rasgos cuantitativos, para estimar el cambio de la variable dependiente. Se reportará en coeficientes  $\beta$ , intervalo de confianza de 95% y valor de P.

*Análisis predictivo exploratorio:* Se calculó los valores del área bajo la curva (AUC) como medida de exactitud de los modelos predictivos relacionados con DT2. Se reportarán los valores de AUC y se considerará los valores de (0.5 a 0.6) como capacidad predictiva inadecuada (0.6 a 0.75), capacidad predictiva regular (0.75 a 0.9) capacidad predictiva buena, (0.9 a 0.97) capacidad predictiva muy buena y (0.97 a 1.00) capacidad predictiva excelente.

*Análisis genético:* Se registró la frecuencia alélica y genotípica del alelo de riesgo de SLC16A11, con el fin de analizar si el genotipo se encuentra en equilibrio de acuerdo con la ley de Hardy-Weinberg (HW). Se espera que no se observen frecuencia genotípica estadísticamente significativa con respecto a la frecuencia esperada (HW  $\chi^2$   $p > 0.05$ ).

Se evaluó la asociación entre el alelo de riesgo y los distintos fenotipos clínicos, dietéticos, antropométricos y estilo de vida, a través de modelos de regresión logística. Utilizando como covariables los 10 primeros componentes principales de los 32 marcadores de ancestría para corregir la estratificación de la población. Se reportó razones de momios y riesgos relativos con intervalos de confianza de 95%, se considerará un valor estadísticamente significativo un valor  $P < 0.05$ . Se corroboró variables confusoras y modificadoras del efecto.

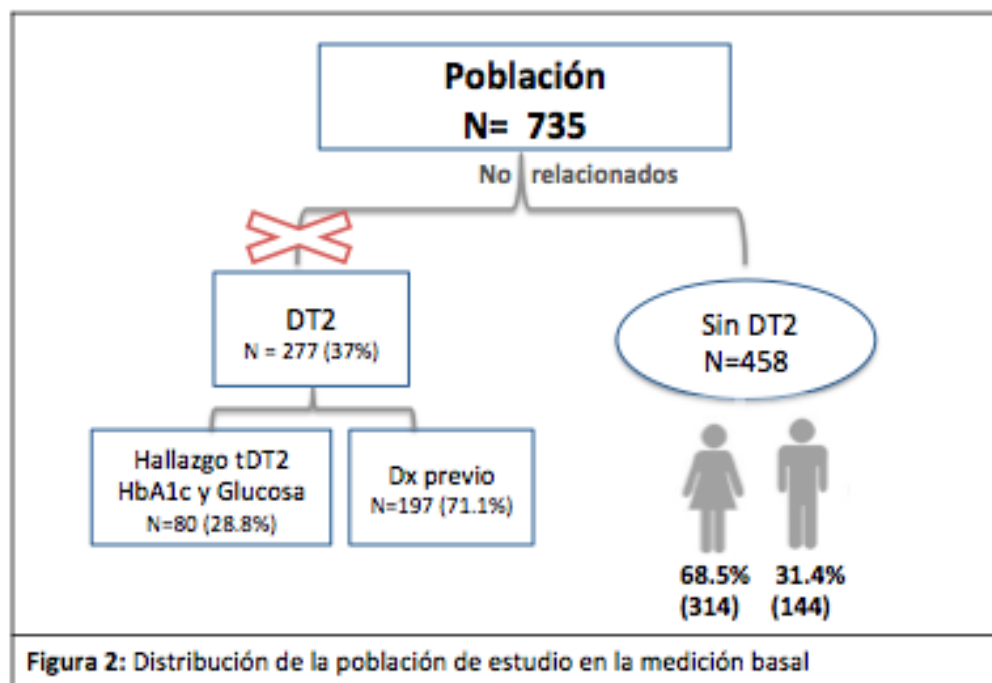
## ***XI. Resultados***

### **Medición basal**

El estudio de cohorte se realizó en el municipio de Emiliano Zapata en el Estado de Hidalgo en el año 2013. Los individuos fueron seleccionados por medio de un muestreo aleatorio por viviendas. La población general del estudio de 1721 individuos, de los cuales se encontraron 201 familias y 735 individuos no relacionados. Para fines del estudio genético se incluyeron únicamente a los individuos no relacionados, de los cuales se observó una prevalencia de DT2 del 37.6% (277). El 71.1% (197) contaban con el diagnóstico médico previo y el 28.8% (80) fueron hallazgos durante el estudio.

Se consideraron hallazgos a los individuos que presentaron niveles de HbA1C mayores o iguales a 6.5 por ciento y glucosa plasmática basal mayor o igual a 126 mg/dL. Los hallazgos por encuesta por niveles de HbA1C fue del 61.2%, la HbA1C en combinación con la glucosa plasmática fue del 38.0% y considerando sólo los niveles de glucosa no se identificaron nuevos casos.

Los individuos con diagnóstico de DT2 ya sea por hallazgo o por diagnóstico médico y los individuos genéticamente relacionados (familiares) fueron excluidos para fines particulares del presente estudio. La muestra total del estudio fue de 458 individuos que cumplen con los criterios de inclusión, de los cuales el 68.5% (314) fueron mujeres y el 31.4%(144) hombres. La distribución de la población de estudio en la medición basal se observa en la Figura 2.



### Medición de seguimiento

La medición de seguimiento se realizó dos años después de la medición basal en el año 2015. En dicha medición tuvimos una pérdida del 17.2% (79) de la muestra. Se compararon las características generales de los individuos que continuaron y no continuaron en el estudio (Tabla suplementaria 1).

La media de la edad ( $47.3 \pm 14.0$  vs  $41.3 \pm 15.5$  años,  $p=0.003$ ), los niveles de glucosa ( $90.8 \pm 50.6$  vs  $78.9 \pm 13.6$  mg/dL,  $p=0.033$ ) y hemoglobina glucosilada ( $5.8 \pm 1.57$  vs  $4.2 \pm 0.7$  por ciento,  $p=0.003$ ) fue significativamente menor en los individuos sin seguimiento. Por otra parte, la estatura ( $1.56 \pm 9.11$  vs  $1.60 \pm 8.8$  metros,  $p=0.040$ ), los niveles de insulina ( $10.0 \pm 6.6$  vs  $12.0 \pm 8.2$  UI/ml,  $p=0.042$ ) y LDL ( $104.6 \pm 30.0$  vs  $1113.2 \pm 27.4$  mg/dL,  $p=0.054$ ) fue significativamente mayor en los individuos sin seguimiento. Además, se observó una mayor prevalencia de hipertensión (20% vs 4%,  $p=0.010$ ) y consumo de alcohol (47% vs 5%,  $p=0.000$ ) en los individuos que continuaron en el estudio. Para fines del presente estudio, los individuos que no contaron con la medición de seguimiento fueron eliminados.

## Descripción de la población de estudio

### *Medición basal*

El total de la muestra de estudio de 379 individuos, de los cuales el 29% (110) hombres y el 70% (269) mujeres. En la tabla 1 se muestran las características generales, antropométricas y bioquímicas de la población de estudio, durante la medición basal. La media de la edad de  $47.3 \pm 14.9$  años, estatura  $1.56 \pm 9.0$  metros y peso  $69.9 \pm 13.0$  kilogramos.

La evaluación del estado nutricional de la población de estudio se realizó mediante tres indicadores; IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal. La prevalencia total de sobrepeso y obesidad calculada por IMC de acuerdo con los puntos de corte de la OMS (sobrepeso 25.0 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>, y obesidad  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>), es de 73.1% (273). El valor medio de IMC en la población es de  $28.63 \pm 5.61$  kg/m<sup>2</sup> (Tabla 1).

La prevalencia total de obesidad abdominal fue de 72.8% (276), 20.2% (56) en hombres y 79.7% (220) en mujeres, considerando los puntos de corte de la ADA. Al comparar la prevalencia de obesidad abdominal del estudio con la prevalencia total nacional, observamos un valor semejante entre ambas prevalencias, 72.8% vs 73.9% respectivamente.

Sin embargo, en la comparación por sexo la prevalencia en hombres es menor en la población estudiada en comparación con la prevalencia reportada a nivel nacional, 20.2% vs 64.5%, respectivamente; por otra parte, la prevalencia en mujeres ligeramente similar entre la prevalencia de estudio y la nacional. 79.7% vs 82.8%, respectivamente. La media de circunferencia de cintura de  $91.65 \pm 12.24$  cm (Tabla 1).

El porcentaje de grasa corporal se calculó por la suma y logaritmo de la suma de cuatro pliegues (PCB, PCT, PCSE y PCSI) y se determinó el porcentaje mediante las ecuaciones de Siri (especifica por sexo y edad). La media del porcentaje de grasa, que se obtuvo en la población estudiada, fue de  $33.5 \pm 7.4\%$ , en hombres el porcentaje de grasa de  $25.4 \pm 6.4\%$ , y en mujeres de  $37.0 \pm 4.6\%$ .

La distribución en esta población de estudio de acuerdo a el porcentaje de grasa corporal fue considerablemente mayor en comparación a los datos tradicionalmente utilizados para poblaciones de raza blanca. Esto se debe a la falta de puntos de corte específicos para el diagnóstico de porcentaje de grasa corporal total para la población mexicana.

**Tabla 1:** Características generales, antropométricas y bioquímicas de la población de estudio de Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal)

N	379
Edad ( <i>años</i> )	$47.3 \pm 14.9$
Estatura ( <i>m</i> )	$1.56 \pm 9.01$
Peso ( <i>kg</i> )	$69.92 \pm 13.08$
IMC ( <i>kg/m<sup>2</sup></i> )	$28.61 \pm 5.59$
Sobrepeso y obesidad <i>n</i> , (%)	273 (73.1)
Circunferencia de cintura ( <i>cm</i> )	$91.65 \pm 12.24$
Obesidad abdominal (%)	72.8 (276)
Porcentaje de grasa (%)	$33.57 \pm 7.42$
Glucosa ( <i>mg/dL</i> )	$90.80 \pm 50.61$
Insulina ( <i>uUI/mL</i> )	$10.08 \pm 6.64$
HbA1C (%)	$5.89 \pm 1.57$
HOMA IR	$2.30 \pm 2.11$
Colesterol total ( <i>mg/dL</i> )	$186.7 \pm 44.15$
HDL ( <i>mg/dL</i> )	$45.19 \pm 10.18$
LDL ( <i>mg/dL</i> )	$104.6 \pm 30.10$
Triglicéridos ( <i>mg/dL</i> )	$195.7 \pm 109.3$
AST ( <i>UI/L</i> )	$24.92 \pm 10.59$
ALT ( <i>UI/L</i> )	$26.46 \pm 16.52$
GGT ( <i>UI/L</i> )	$33.67 \pm 37.38$

IMC Índice de Masa Corporal, AST (Aspartato aminotransferasa), ALT Alanino aminotransferasa, GGT *Gama*-glutamil transferasa. HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; HOMA IR, Homeostasis model assesment to measure insulin resistance, Modelo de homeostasis para evaluar resistencia a la insulina.

Respecto a las características bioquímicas de la población de estudio, la media de la glucosa fue de  $90.80 \pm 50.6$  mg/dL, insulina  $10 \pm 6.64$  uUI/mL, hemoglobina glucosilada  $5.89 \pm 1.57$  por ciento, HOMA IR  $2.30 \pm 2.11$ , colesterol total  $186.7 \pm 44.1$  mg/dL, HDL  $45.1 \pm 10.1$  mg/dL, LDL  $104.6 \pm 30.1$  mg/dL, triglicéridos  $195.7 \pm 109.3$ . La medición de las enzimas hepáticas mostró una media de AST de  $24.9 \pm 10.5$  UI/L, ALT  $26.4 \pm 16.5$  UI/L y GGT  $33.6 \pm 37.3$  (Tabla 1).

En la tabla 2 se pueden observar las características sociodemográficas, la mayoría de la población tiene un bajo nivel de escolaridad. Respecto al estado civil, la mayoría tiene pareja o está casado; sigue en proporción los divorciados, solteros y viudos. El 51% de la población realizaba labores en casa, el 44% tienen un oficio, el 10% son empleados y el 24.4% realizan otras ocupaciones. Por otra parte, la mayoría de la población se encuentra en el nivel socioeconómico medio y bajo. Las descripciones de las características sociodemográficas coinciden con los datos reportados por la ENSANUT 2012 del estado de Hidalgo. Ambos datos reportan una mayor proporción de individuos con un nivel socioeconómico medio-bajo y escolaridad máxima de nivel secundaria.

### **Descripción de factores de estilo de vida**

#### *Actividad física*

Para la medición de actividad física se utilizó la versión corta y validada del Cuestionario internacional de Actividad física (IPAQ short, siglas en inglés). Se clasificó a los individuos en actividad física sedentaria-leve y moderada-vigorosa de acuerdo a los criterios propuestos por dicho cuestionario. De acuerdo a la clasificación, aproximadamente 42% de los individuos tiene una actividad física sedentaria a leve, es decir, dichos individuos realizan el mínimo de actividad física sugerida; por otra parte 57% de los individuos realiza actividad física moderado-vigoroso (Figura 2).

La ENSANUT 2012 de Hidalgo reportó que 15.9% son inactivos, 13.2% moderadamente activos y 70.9% activos. Lo que indica que la comunidad Emiliano Zapata tiene un menor porcentaje de individuos con una actividad física activa respecto a la nacional<sup>84</sup>.

**Tabla 2:** Características sociodemográficas de la población de estudio de Emiliano Zapata, Hidalgo en la medición basal.

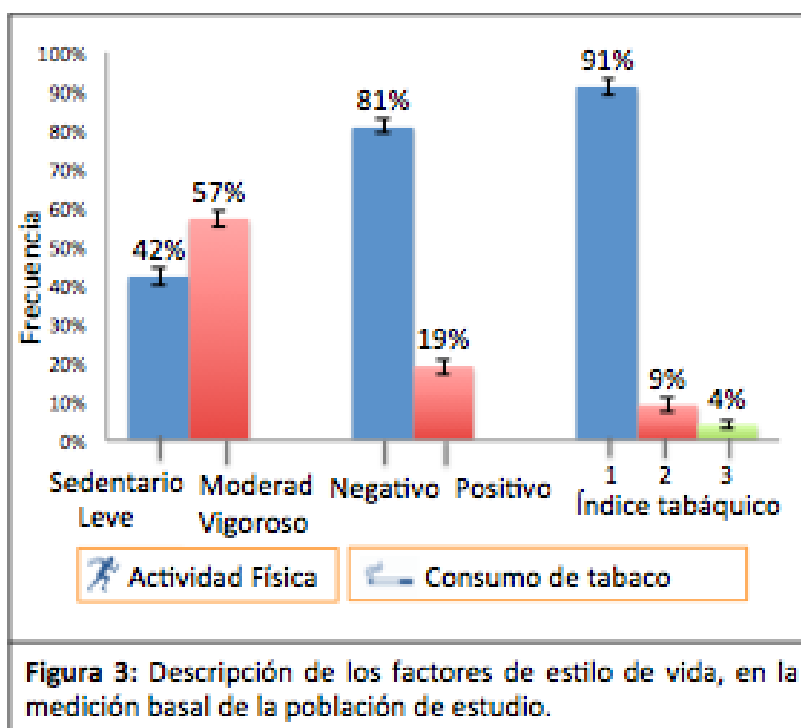
<b>N</b>	<b>379</b>
<b>Nivel educativo</b>	
Sin estudios	11 (3.5)
Primaria	93 (30)
Secundaria	112 (36.1)
Bachillerato	50 (16)
Carrera técnica	21 (7)
Licenciatura	23 (7.3)
<b>Estado civil</b>	
Soltero	41 (11.1)
Casado	220 (59.7)
Unión libre	58 (15.7)
Divorciado	38 (10.3)
Viudo	11 (2.9)
<b>Ocupación</b>	
Ama de casa	193 (51.1)
Campeño	14 (3.8)
Obrero	11 (3.0)
Empleado	37 (10.1)
Comerciante	33 (9.0)
Estudiante	3 (1.0)
Profesionista	9 (2.4)
Oficio	44 (13.1)
Jubilado	11 (3.3)
Desempleado	7 (1.9)
<b>Nivel socioeconómico</b>	
Muy bajo	54 (18)
Bajo	103 (33.2)
Medio	124 (39.6)
Alto	29 (9.2)
Muy alto	2 (1.0)

### *Tabaquismo*

Se estimó que el 81% de la población de estudio presenta tabaquismo negativo. Posteriormente, se calculó el índice tabáquico de los individuos que tenían un tabaquismo positivo. Dicho índice permite estimar el riesgo de aparición de

enfermedades respiratorias como EPOC, cáncer de pulmón, entre otras. Los resultados del índice mostraron que 91% de ellos tenían un riesgo bajo, el 9% tenían un riesgo moderado y solo el 4% tenían un riesgo alto (Figura 3).

Respecto a la comparación con las estimaciones nacionales, el porcentaje de fumadores en el estado de Hidalgo se ubica en la posición número 19 entre todos los estados, está debajo de la estimación nacional (23%). Sin embargo, en la población del presente estudio está por debajo de la esperada en comparación con la nacional y la estatal (Figura 3).







### Consumo de alcohol

En lo que respecta al consumo de alcohol, en la población de estudio el porcentaje de individuos que han consumido bebidas alcohólicas alguna vez en la vida fue de 93% (125) en hombres y 79.6% (238) en mujeres. El consumo de alcohol se definió como el consumo de bebidas alcohólicas de forma diaria, semanal, mensual u ocasional en el último año. El porcentaje de consumo actual en ambos sexos fue similar, 72% (85) en hombres y 71% (162) en mujeres.



El consumo excesivo de alcohol se definió, en caso de los hombres, 30 g o más de dos copas por ocasión al día; y en el caso de las mujeres, 20 g o más de una copa por ocasión al día, tomando el punto de corte de la OMS. En los hombres, el 52.7% (58) tiene un consumo excesivo de alcohol y en las mujeres fue de 48.7% (130). Los resultados del consumo de alcohol por sexo se muestran en la tabla 3. El consumo de alcohol en la población de estudio es más allá a la estimada en la Encuesta Nacional en la población general y por estados. Según la ENSANUT 2012, la proporción de adultos que consumen alcohol es de 53.9%. El consumo de los hombres fue de 67.8% y las mujeres fue de 41.3%<sup>5</sup>. Los datos reportados para el estado de Hidalgo estiman un consumo de alcohol de 55.8%, en la población total; 68.1% de hombres y 45.2% de mujeres<sup>84</sup>.

<b>Consumo de alcohol</b>				
	Alguna vez	Últimos 12 meses		Consumo excesivo
	93 % (125)	72% (85)	30g	52.7 % (58)
	79.6 % (238)	71% (162)	20g	48.7% (130)

**Tabla 3:** Distribución porcentual de la población de estudio, según su consumo de bebidas alcohólicas por sexo.

Las bebidas alcohólicas de mayor consumo en la población de estudio fue cerveza (42%, n=162), tequila (35%, n=136) y pulque (15%, n=58). Por otra parte, las bebidas alcohólicas de menor consumo fueron el sake (0%, n=0), alcohol del 96 (0.5%, n=2) y aguardiente (1%, n=4). Además, de la alta frecuencia de dichas bebidas alcohólicas, podemos observar que la cantidad consumida medida en gramos es muy elevada; dentro de las bebidas de mayor cantidad de consumo

observamos la media de aguardiente  $526.3 \pm 446.7$ , ron de  $352.9 \pm 306.2$ , vodka  $310.5 \pm 304.1$ , mezcal  $290.6 \pm 105.3$ , tequila  $277.2 \pm 274.3$ , brandy  $273.1 \pm 203.5$ , whisky  $212.7 \pm 186.8$  y alcohol del 96  $185.0 \pm 78.10$ .

Dichos resultados muestran que, aunque la frecuencia de consumo de una bebida alcohólica puede ser baja o moderada, la cantidad de gramos consumidos es muy alarmante; lo que indica, que la población de estudio tiene como característica particular un elevado consumo y frecuencia de bebidas alcohólicas (Tabla suplementaria 2).

Además, se clasificó la población de estudio dependiendo del nivel de consumo de alcohol en tres categorías de consumo abstemios (0 g), moderado (1 a 14.9 g) y excesivo ( $\geq 15$  g), siendo mayor la proporción de consumo excesivo 50% (190) y abstemios 46% (177), en comparación con el consumo moderado 3% (12). Se compararon las características generales, antropométricas y bioquímicas de las diferentes categorías de consumo de alcohol basal de la población de estudio.

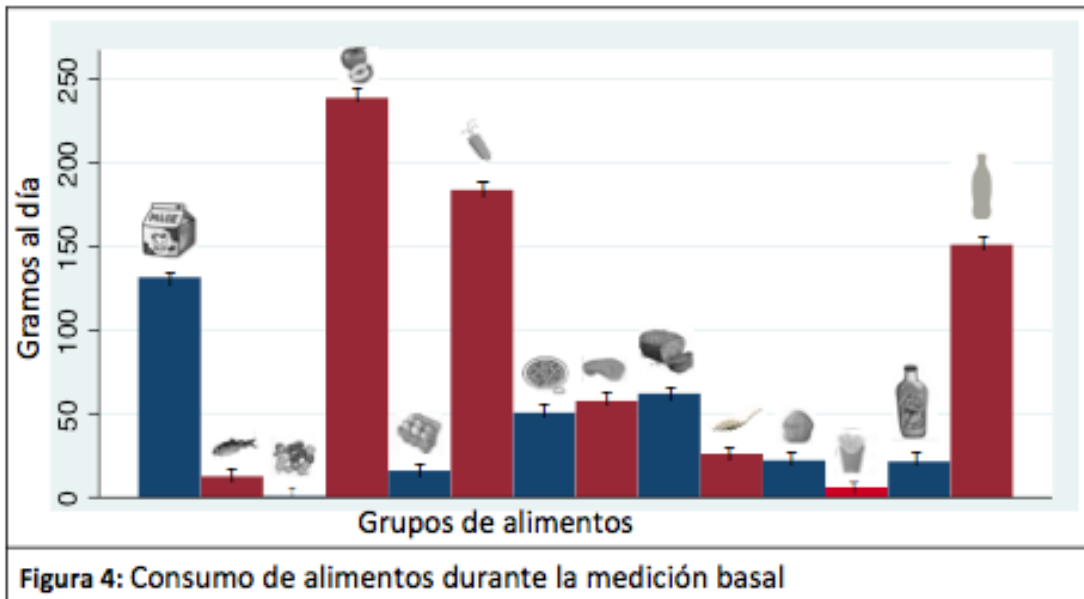
Dentro de los resultados que mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre categorías de consumo abstemios, moderado y excesivo fue la estatura ( $1.56 \pm 8.6$ ,  $1.55 \pm 11.0$ ,  $1.57 \pm 8.1$ ,  $p=0.007$ ), IMC ( $28.6 \pm 4.9$ ,  $29.1 \pm 7.8$ ,  $28.4 \pm 4.8$ ,  $p=0.000$ ), cadera ( $101.9 \pm 10.0$ ,  $102.6 \pm 13.7$ ,  $100.6 \pm 9.94$ ,  $p=0.005$ ), cintura ( $92.6 \pm 11.6$ ,  $90.8 \pm 15.5$ ,  $91.7 \pm 11.4$ ,  $p=0.006$ ), respectivamente. Las características bioquímicas que mostraron diferencias significativas entre categorías de consumo abstemios, moderado y excesivo fueron insulina ( $9.97 \pm 6.2$ ,  $10.7 \pm 8.2$ ,  $9.82 \pm 6.0$ ,  $p=0.003$ ), triglicéridos ( $204.6 \pm 127$ ,  $192.4 \pm 186.8$ ,  $177 \pm 122.1$ ,  $p=0.000$ ), relación Tg/cHDL ( $5.14 \pm 6.1$ ,  $4.8 \pm 6.2$ ,  $4.22 \pm 5.9$ ,  $p=0.000$ ), ALT ( $26.1 \pm 15.1$ ,  $31.1 \pm 23.9$ ,  $24.2 \pm 11.6$ ,  $p=0.000$ ), AST ( $25.0 \pm 10$ ,  $26.6 \pm 15.7$ ,  $23.7 \pm 6.6$ ,  $p=0.000$ ) y GGT ( $33.7 \pm 23$ ,  $38.5 \pm 18.6$ ,  $30.6 \pm 22.6$ ,  $p=0.000$ ), respectivamente. Dichos resultados se pueden deber a que en la categoría de consumo excesivo tiene un mayor número de individuos 177 vs 12 vs 190, respectivamente (Tabla suplementaria 3).

### *Patrón de consumo de alimentos*

La información del patrón de consumo de alimentos se obtuvo a través de un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos. La frecuencia de consumo de alimentos es un instrumento de evaluación de dieta que consiste en preguntar al individuo de estudio la periodicidad (anual, mensual, semanal, diario) con que se consume diferentes alimentos en una lista predeterminada. Dicho instrumento permitió identificar el consumo de los diferentes grupos de alimentos, la frecuencia (veces al día, semana, mes y año) y los hábitos dietéticos de manera retrospectiva (un año previo a la entrevista).

Los alimentos se dividieron en grupos; dichos alimentos que se agruparon tienen aproximadamente el mismo contenido nutricional. Se obtuvieron diez grupos (frutas, verduras, leguminosas, carnes rojas y procesadas, cereales y granos enteros, azúcares, nueces o semillas, pan dulce y pastel, aceites y bebidas azucaradas) y cuatro alimentos independientes (leche, pescado, huevo y papas fritas). Los grupos fueron divididos con base en un grupo de alimentos previamente definidos y validados<sup>69</sup>.

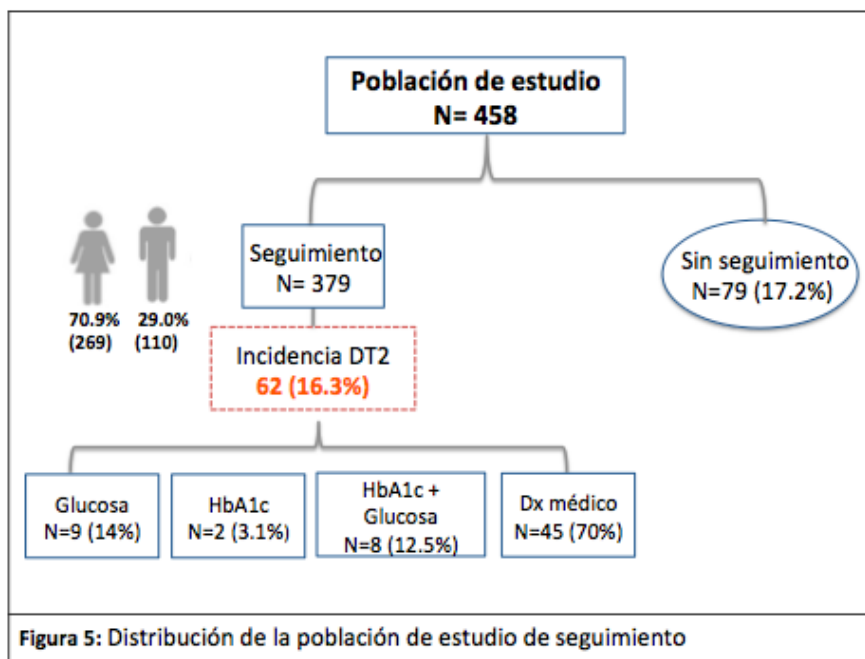
Para el análisis de consumo de alimentos se calcularon los gramos consumidos al día de los grupos y alimentos individuales. Los resultados del análisis de consumo mostraron que los grupos de mayor consumo son frutas, verduras, bebidas azucaradas y leche, con una media de  $238.81 \pm 135.7$ ,  $183.7 \pm 119.3$ ,  $151.0 \pm 107.7$  y  $131.5 \pm 130.7$ , respectivamente. Por otra parte, los grupos y alimentos de menor consumo fueron pescado  $18.6 \pm 12.9$ , nueces y semillas  $0.86 \pm 0.4$  y papas fritas  $6.05 \pm 5.68$  (Figura 4).



*Medición de seguimiento*

**Incidencia de Diabetes tipo 2**

La incidencia de DT2 es de 16.3% (62), de los cuales el 70% (45) tenían diagnóstico médico o reportaba consumo de hipoglucemiantes y el 30% (17) fueron hallazgos durante el estudio (glucosa 14%(9), HbA1c 3%(2), glucosa+HbA1c 12%(8)). Se consideraron los mismos criterios de la medición basal para la detección de hallazgos de DT2. La distribución de la población de estudio en la medición de seguimiento se observa en la figura 5.



Se compararon las características generales, antropométricas y bioquímicas basales entre los casos incidentes de DT2 62 (16%) y los individuos libres de la enfermedad 317 (84%). La edad ( $56.8 \pm 12.6$  vs  $44.9 \pm 13.8$  años,  $p=0.000$ ), la circunferencia de cadera ( $110.3 \pm 18.4$  vs  $101.3 \pm 10.6$  cm,  $p=0.015$ ) y cintura ( $103.1 \pm 15.6$  vs  $91.5 \pm 12.3$  cm,  $p=0.006$ ) fueron significativamente mayor en los casos incidentes de DT2 comparado con los individuos sin DT2. De igual manera, los casos incidentes de DT2 mostraron mayores niveles de glucosa ( $103.9 \pm 15.6$  vs  $76.9 \pm 11.1$  mg/dL,  $p=0.000$ ), hemoglobina glucosilada ( $6.14 \pm 0.96$  vs  $5.40 \pm 0.57$  %,  $p=0.000$ ), colesterol ( $198.3 \pm 48.4$  vs  $184.6 \pm 43.0$  mg/dL,  $p=0.029$ ), triglicéridos ( $302.5 \pm 197$  vs  $170.1 \pm 134.6$  mg/dL,  $p=0.000$ ), HOMA IR ( $4.09 \pm 3.5$  vs  $2.0 \pm 1.55$ ,  $p=0.000$ ), relación de triglicéridos y colesterol HDL ( $7.89 \pm 8.9$  VS  $4.18 \pm 4.3$ ,  $P=0.000$ ) y GGT ( $46.73 \pm 53$  vs  $31.26 \pm 33.0$  U/L,  $p=0.000$ ) con significancia. La prevalencia de hipertensión arterial fue mayor en los casos incidentes de DT2 (38%) en comparación con los individuos sin DT2 (16%) con diferencia significativa  $p=0.000$  (Tabla 4).

Dichos datos muestran que la población de estudio, es una población de alto riesgo metabólico evidenciado por mediciones antropométricas y niveles bioquímicos basales. Además, una proporción de sujetos desarrollaron DT2 en el seguimiento, ya presentaba un estado de resistencia a la insulina en la medición basal evaluada por HOMA IR (31%) y la relación de triglicéridos y HDL (74%). Con el objetivo de determinar si la población de estudio tenía un estado pre-diabético durante la medición basal, se clasificó a los individuos conforme a los criterios de la ADA; niveles altos de glucosa entre 100 a 125 mg/dL y hemoglobina glucosilada entre 5.7 a 6.4 por ciento. Dicha clasificación mostró que el 43% (163) de los individuos de estudio tenían un estado pre-diabético de los cuales el 90% (58) desarrollo DT2 durante el período inter-medición. Por lo tanto, la frecuencia de progresión a DT2 fue mayor a la esperada (Tabla 4).

**Tabla 4:** Comparación de las características generales, antropométricas y bioquímicas entre la población con diagnóstico de DT2 (casos incidentes) y sin diagnóstico de DT2 de la comunidad de Emiliano Zapata (Medición basal)

N	DT2	Sin DT2	P
	62 (16%)	317 (84%)	
Hombres n, (%)	20 (18.1%)	90 (81.8%)	0.645
Mujeres n, (%)	42 (15.6%)	227 (83.7%)	0.645
<b>Edad (años)</b>	<b>56.8 ± 12.6</b>	<b>44.9 ± 13.8</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
Estatura (m)	1.55 ± 0.92	1.56 ± 0.89	0.182
Peso (kg)	71.0 ± 14.9	69.6 ± 12.7	0.457
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.6 ± 6.12	28.4 ± 5.50	0.135
Porcentaje de grasa (%)	34.91 ± 7.35	33.34 ± 7.42	0.185
<b>Cadera (cm)</b>	<b>110.34 ± 18.43</b>	<b>101.36 ± 10.62</b>	<b>0.015*</b>
<b>Cintura (cm)</b>	<b>103.18 ± 14.7</b>	<b>91.59 ± 12.31</b>	<b>0.006*</b>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	<b>103.98 ± 15.65</b>	<b>76.97 ± 11.18</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>HbA1C (%)</b>	<b>6.14 ± 0.96</b>	<b>5.40 ± 0.57</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	<b>198.38 ± 48.45</b>	<b>184.61 ± 43.03</b>	<b>0.029*</b>
HDL (mg/dL)	43.56 ± 8.52	45.54 ± 10.59	0.180
LDL (mg/dL)	101.62 ± 28.21	105.09 ± 30.37	0.522
Insulina (uUI/mL)	9.71 ± 6.33	10.15 ± 6.70	0.684
<b>HOMA IR</b>	<b>3.99 ± 1.66</b>	<b>2.01 ± 1.68</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>302.0 ± 151</b>	<b>171.1 ± 104</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Relación Triglicéridos / cHDL</b>	<b>7.75 ± 2.82</b>	<b>4.18 ± 2.71</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Resistencia a la insulina (HOMA IR) n, (%)</b>	<b>35 (31)</b>	<b>24 (9)</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Resistencia a la insulina (Tg/cHDL) n,(%)</b>	<b>43 (74)</b>	<b>168 (54)</b>	<b>0.006*</b>
ALT (U/L)	24.48 ± 9.35	25.00 ± 10.82	0.729
AST (U/L)	27.17 ± 15.99	26.33 ± 16.64	0.722
<b>GGT (U/L)</b>	<b>45.8 ± 24</b>	<b>31.33 ± 18</b>	<b>0.004*</b>
<b>Ratio AST/ALT</b>	<b>0.97 ± 0.30</b>	<b>1.07 ± 0.36</b>	<b>0.047*</b>
<b>Hipertensión n, (%)</b>	<b>24 (38)</b>	<b>51 (16)</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
Hipercolesterolemia n, (%)	18 (29)	59 (19)	0.085
Hipertrigliceridemia n, (%)	17 (27)	59 (19)	0.138

\*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P \leq 0.05$

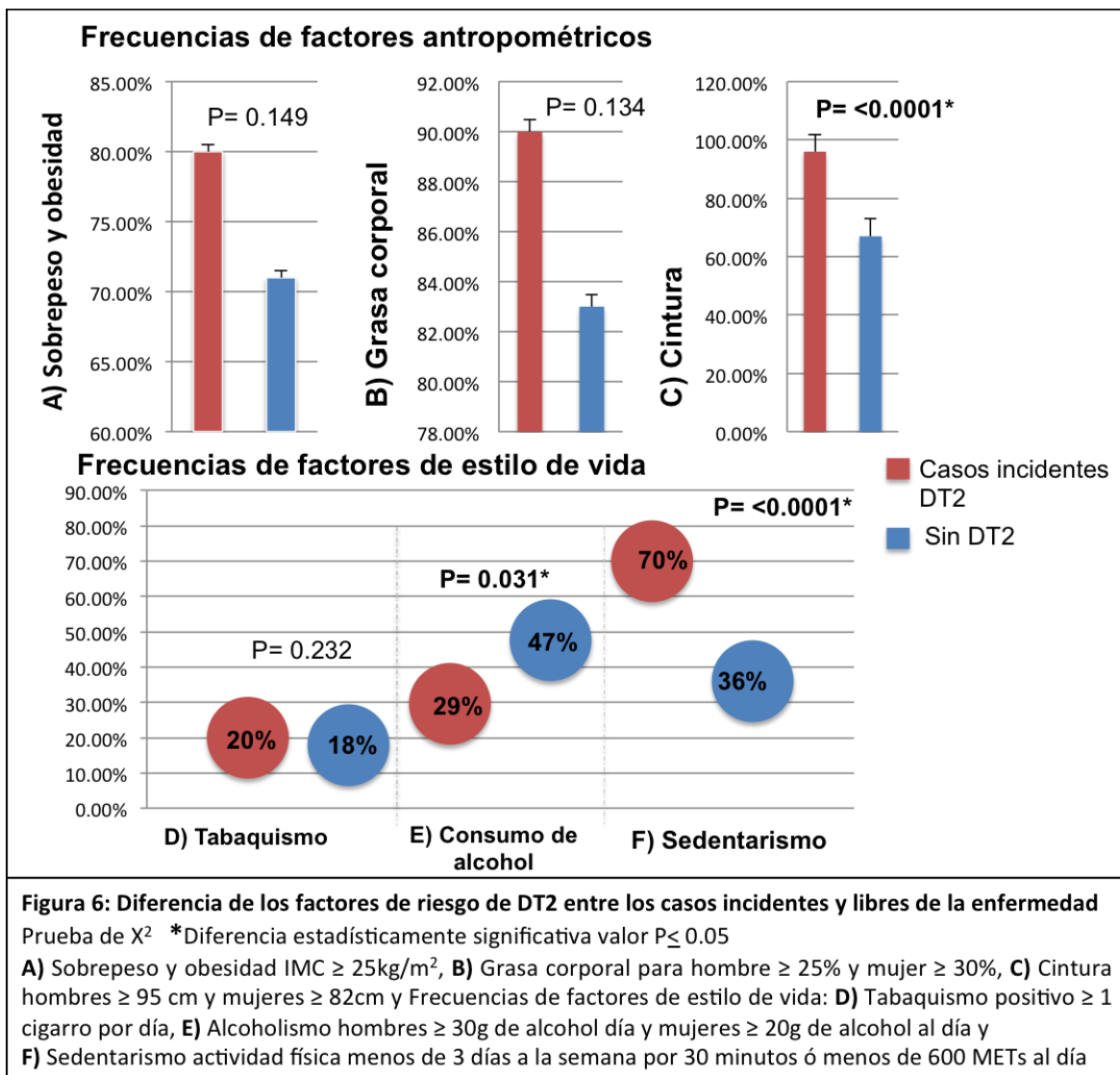
Se realizó prueba de T de Student para variables continuas y  $X^2$  para variables categóricas, ajustada por sexo, edad basal e IMC basal

En la figura 6 se muestran las comparaciones de los factores de riesgo antropométricos y de estilo de vida entre los casos incidentes de DT2 y los individuos libres de la enfermedad. La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue ligeramente mayor en los casos incidentes de DT2 con un 80% (47) y en los individuos sin DT2 fue de 71% (226), sin embargo, no mostraron diferencias significativas ( $p=0.149$ ); de la misma manera la grasa corporal fue mayor en los casos incidentes de DT2 en comparación con los individuos sin DT2 (90% vs 83%,  $p=0.134$ ) aunque sin significancia estadística. Por otra parte, la circunferencia de cintura si mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.000$ ) siendo mayor en los casos incidentes (96% vs 67%, respectivamente).

El sobrepeso y la obesidad son los principales factores modificables asociados a diversas alteraciones metabólicas. Estudios previos han demostrado que el sobrepeso, la obesidad y el porcentaje de grasa corporal elevado principalmente el área abdominal, tienen una relación fisiopatológica con la resistencia a la insulina y la diabetes<sup>86</sup>.

Los factores de estilo de vida como el tabaquismo, alcoholismo y sedentarismo mostraron una prevalencia mayor en los casos incidentes de DT2 (20% vs 18%, 29.6% vs 47.6%, 70% vs 36%, respectivamente); mientras que se corroboró la asociación entre el desarrollo de DT2 y el consumo de alcohol ( $p=0.031$ ) y sedentarismo ( $p=0.000$ ) mostraron una diferencia significativa (Figura 6).

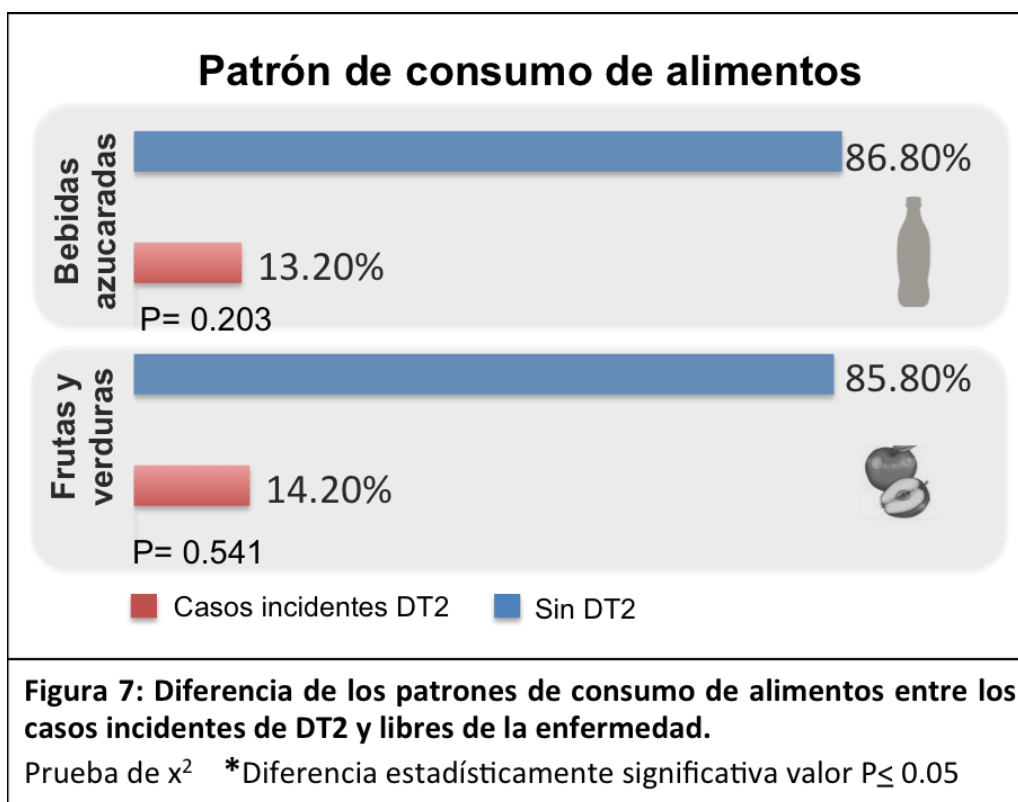
Por otra parte, se determinó el patrón de consumo de alimentos de los individuos del estudio, por medio del análisis de clustering o conglomerados, utilizando la herramienta de *frecuencia de consumo de alimentos*. El análisis de clustering permitió unificar las variables del patrón de consumo de alimentos, agrupándolo dependiendo las características similares de consumo de los diversos grupos de alimentos y bebidas.



El análisis de clustering identificó tres patrones de consumo, el primer cluster se caracterizó por un alto consumo de bebidas azucaradas (refrescos y jugos industrializados), el segundo cluster se caracterizó por un alto consumo de frutas y verduras, por último, el tercer cluster no mostró ninguna característica o grupo de alimentos de mayor consumo, por lo tanto, se consideró el cluster de referencia (Figura 7). Se compararon los clusters de dieta entre los casos incidentes de DT2 y los individuos libres de la enfermedad. Los resultados muestran que el cluster de alto consumo de bebidas azucaradas mostró una frecuencia de 13.2% en los casos incidentes de DT2 vs 86.8% de los individuos libres de la enfermedad, con un valor de  $p=0.541$  (Figura 7).



El cluster de alto consumo de frutas y verduras tiene una frecuencia de 14.2% en los casos incidentes versus 85.8% de los individuos libres de la enfermedad, con un valor de  $p=0.203$  (Figura 7). Sin embargo, el consumo de bebidas azucaradas no se asoció con la incidencia de DT2 (OR 0.78,  $P=0.623$ ) y el estado de pre-diabetes (OR 1.17,  $P=0.644$ ).



Por otra parte, en la tabla 5 se muestran los cambios entre la medición basal y seguimiento de los indicadores antropométricos, fenotipos metabólicos y marcadores de lipotoxicidad relacionados con la incidencia de DT2 y libres de la enfermedad. Dichos datos muestran que el peso, IMC, circunferencia de cadera y cintura, porcentaje de grasa, glucosa, hemoglobina glucosilada, insulina, HOMA IR, relación triglicéridos/HDL, LDL y la relación AST/ALT incrementaron durante el seguimiento. Sin embargo, el colesterol total, HDL, triglicéridos, AST, ALT y GGT disminuyeron.

La diferencia en los cambios que fueron estadísticamente significativos entre los casos incidentes de DT2 y los individuos libres de la enfermedad fueron la glucosa ( $69.5 \pm 18.6$  vs  $14.33 \pm 2.88$  mg/dL,  $p=0.000$ ), hemoglobina glucosilada ( $2.61 \pm 0.3$  vs  $-0.25 \pm 0.73$  por ciento,  $p=0.00$ ), LDL ( $18.0 \pm 22.9$  vs  $9.29 \pm 24.3$  mg/dL,  $p=0.046$ ) y triglicéridos ( $-35.4 \pm 13.8$  vs  $25.5 \pm 15.5$  mg/dL,  $p=0.025$ ) respectivamente. La mayoría de ellos es mayor en el grupo de incidentes de DT2, dichos resultados son esperados debido a la historia natural de la enfermedad, a excepción de la disminución de triglicéridos, este se puede especular que se debe a que algunos de los casos incidentes ya cuentan con tratamiento médico (Tabla 5).

**Tabla 5:** Cambios entre la medición basal y seguimiento de los indicadores antropométricos, fenotipos metabólicos y marcadores de lipotoxicidad, relacionados con el desarrollo de DT2 en la población de estudio

	<b>DT2</b> N= 62	<b>Sin DT2</b> N=317	<b>P</b>
$\Delta$ Peso (kg)	1.10 $\pm$ 1.39	0.76 $\pm$ 4.5	0.559
$\Delta$ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.20 $\pm$ 2.26	0.28 $\pm$ 3.07	0.857
$\Delta$ Cadera (cm)	3.44 $\pm$ 11.1	2.28 $\pm$ 1.51	0.893
$\Delta$ Cintura (cm)	3.62 $\pm$ 10.1	2.69 $\pm$ 10.2	0.790
$\Delta$ Porcentaje de grasa (%)	0.77 $\pm$ 3.16	1.67 $\pm$ 4.51	0.227
<b><math>\Delta</math>Glucosa (mg/dL)</b>	<b>69.5 <math>\pm</math> 18.6</b>	<b>14.33 <math>\pm</math> 2.88</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b><math>\Delta</math>HbA1C (%)</b>	<b>2.61 <math>\pm</math> 0.35</b>	<b>-0.25 <math>\pm</math> 0.73</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
$\Delta$ Insulina (uUI/mL)	-0.97 $\pm$ 5.33	0.66 $\pm$ 8.62	0.166
$\Delta$ HOMA IR (n)	0.18 $\pm$ 4.00	0.25 $\pm$ 2.06	0.222
$\Delta$ Relación triglicéridos / HDL (n)	0.78 $\pm$ 7.02	0.97 $\pm$ 4.37	0.786
$\Delta$ Colesterol total (mg/dL)	-6.75 $\pm$ 67.8	1.61 $\pm$ 43.5	0.225
$\Delta$ HDL (mg/dL)	-3.74 $\pm$ 10.17	-2.42 $\pm$ 8.97	0.318
<b><math>\Delta</math>LDL (mg/dL)</b>	<b>18.0 <math>\pm</math> 22.9</b>	<b>9.29 <math>\pm</math> 24.3</b>	<b>0.046*</b>
<b><math>\Delta</math>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>-35.4 <math>\pm</math> 13.8</b>	<b>25.4 <math>\pm</math> 15.5</b>	<b>0.025*</b>
$\Delta$ AST (UI/L)	-3.18 $\pm$ 10.0	-2.8 $\pm$ 10.4	0.816
$\Delta$ ALT (UI/L)	-4.7 $\pm$ 14.4	-2.5 $\pm$ 20.0	0.413
$\Delta$ GGT (UI/L)	-3.49 $\pm$ 36.6	-1.15 $\pm$ 23.7	0.536

\*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P \leq 0.05$   
Se realizó prueba de T de Student para variables continuas y  $X^2$  para variables categóricas

En la tabla 6 se muestran los resultados del análisis de modelo de regresión dinámica del cambio de los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada y los cambios de las características antropométricas y bioquímicas; ajustados por los valores de glucosa basal.

Los resultados estadísticamente significativos para los cambios de los niveles de glucosa fueron los cambios de insulina (P=0.001), HOMA IR (P=0.000), hemoglobina glucosilada (P=<0.0001) y relación triglicéridos /HDL (P=0.024). Lo que indica es que el cambio de la glucosa es, 0.88 mg/dl mayor, por cada incremento de UI/mL de insulina, de igual manera el cambio de la glucosa es, 7.71 mg/dL mayor, por cada incremento de HOMA IR; además, el cambio de la glucosa es, 20.12 mg/dl mayor, por cada incremento del porcentaje de la hemoglobina glucosilada y por último el cambio de la glucosa es, 0.99 mg/dl mayor, por cada incremento de la relación de triglicéridos /HDL.

**Tabla 6:** Análisis de modelo de regresión dinámica de los  $\Delta$ GLUCOSA y  $\Delta$ HbA1c y las características antropométricas y bioquímicas de la medición basal.

	$\Delta$ GLUCOSA			$\Delta$ HbA1c		
	Coef	Valor P	IC 95%	Coef	Valor P	IC 95%
$\Delta$ Peso (kg)	0.48	0.375	-0.56 – 0.57	0.04	0.798	-0.03 – 0.04
$\Delta$ IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.44	0.553	-1.03– 1.93	0.02	0.429	-0.03 – 0.07
$\Delta$ Cadera (cm)	0.01	0.777	-0.07 – 0.09	-0.09	0.561	-0.04 – 0.00
$\Delta$ Cintura (cm)	0.00	0.996	-0.20 – 0.21	-0.00	0.938	-0.00 – 0.00
$\Delta$ Porcentaje de grasa (%)	-0.99	0.735	-0.67 – 0.47	-0.01	0.142	-0.04 – 0.00
$\Delta$ Insulina (UI/mL)	<b>0.88</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.35 – 1.41</b>	0.01	0.068	-0.00 – 0.03
$\Delta$ HOMA IR	<b>7.71</b>	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>6.09 – 9.34</b>	<b>0.17</b>	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.11 – 0.23</b>
$\Delta$ Triglicéridos (mg/dL)	0.01	0.121	-0.00 – 0.04	<b>0.02</b>	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.03 – 0.00</b>
$\Delta$ Colesterol total (mg/dL)	0.06	0.170	-0.02 – 0.15	<b>0.01</b>	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.01 – 0.01</b>
$\Delta$ HDL (mg/dL)	-0.06	0.797	-0.54 – 0.41	<b>0.03</b>	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.01 – 0.04</b>
$\Delta$ LDL (mg/dL)	0.13	0.084	-0.01 – 0.28	0.00	0.103	-0.02 – 0.00
$\Delta$ Relación triglicéridos / HDL	<b>0.99</b>	<b>0.024*</b>	<b>0.13 – 1.85</b>	<b>0.05</b>	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.03 – 0.07</b>
$\Delta$ AST (UI/L)	0.25	0.236	-0.16 – 0.68	<b>0.02</b>	<b>0.003*</b>	<b>0.00 – 0.03</b>
$\Delta$ ALT (UI/L)	0.08	0.442	-0.13 – 0.31	<b>0.01</b>	<b>0.004*</b>	<b>0.03 – 0.01</b>
$\Delta$ GGT (UI/L)	0.03	0.661	-0.12– 0.20	<b>0.01</b>	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.01 – 0.02</b>

\*Se consideró estadísticamente significativa con un valor de  $P \leq 0.05$

Se ajustó por las variables edad basal, IMC basal y sexo; además se consideró la medición basal y la media de los dos valores utilizados para estimar el cambio de las variables dependientes por ser modelos dinámicos

Por otra parte, los resultados estadísticamente significativos para los cambios de los niveles de hemoglobina glucosilada fueron los cambios de HOMA IR ( $P=<0.0001$ ), triglicéridos ( $P=<0.0001$ ), colesterol total ( $P=<0.0001$ ), HDL ( $P=<0.0001$ ), relación triglicéridos /HDL ( $P=<0.0001$ ), AST ( $P=0.003$ ), ALT ( $P=0.003$ ) y GGT ( $P=<0.0001$ ). Lo que indica es que el cambio de la hemoglobina glucosilada es 0.17 % mayor, por cada incremento de HOMA IR, 0.02 % mayor, por cada incremento de mg/dL de triglicéridos, 0.01 % mayor, por cada incremento de mg/dL de HDL y 0.05 % mayor, por cada incremento de la relación de triglicéridos/ HDL. Por último el cambio de la hemoglobina glucosilada es de 0.02 %, 0.01 % y 0.01% mayor, por cada incremento de UI/m de AST, ALT y GGT respectivamente (Tabla 6).

### ***Frecuencia genotípica y alélica de la variante de riesgo de SLC16A11***

Las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* para los individuos con DT2 y sin DT2 se presentan en la tabla 7. La frecuencia del alelo G en los casos de DT2 fue de 36.2% y en individuos sin DT2 de 34.1%, similares a los valores reportados para la frecuencia del alelo en población mestiza-mexicana (40%) en los casos prevalentes de DT2. En el grupo de los casos incidentes de DT2 se observó que el 9.6% (6) son homocigotos de alelo común "AA", 53% (33) son heterocigotos "AG" y 37%(23) son homocigotos de riesgo "GG". Por otra parte, en los individuos sin DT2 se observó que el 39% (12) son homocigotos de alelo común "AA", 43% (137) son heterocigotos "AG" y 44% (139) son homocigotos de riesgo "GG".

La distribución de las frecuencias observadas de los genotipos AA, AG y GG no difirió de la esperada bajo el supuesto de Hardy-Weinberg ( $p=0.96$ ) en ninguno de los dos grupos. No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas ni alélicas de la variante de riesgo rs13342232 entre los casos incidentes de DT2 y sin DT2 (Tabla 7).

**Tabla 7:** Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs13342232 en individuos con diabetes tipo 2 y sin diabetes tipo 2 en la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo

	<b>DT2</b>	<b>Sin DT2</b>	<b>Total</b>
<b>Alelo</b>			377
A	63.71%	65.87%	p=0.30
G	36.29%	34.13%	
<b>Genotipo</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
AA	6 (9.6)	39 (12)	p= 0.36
AG	33 (53)	137 (43)	
GG	23 (37)	139 (44)	
	HW p=0.88	HW p=0.91	HW. p=0.96
<p>El valor de p obtenido para la diferencia de frecuencias genotípicas y alélicas entre individuos con DT2 y sin DT2, con la prueba de <math>\chi^2</math></p> <p>*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de <math>P \leq 0.05</math></p> <p>HW (Hardy-Weinberg) el valor de p obtenido para la prueba de <math>\chi^2</math>. Las frecuencias alélicas se encuentran en equilibrio con una <math>p &gt; 0.05</math></p>			

*Asociación de los genotipos de la variante rs13342232 del gen SLC16A11 con fenotipos relacionados con DT2 en la población de estudio medición basal*

Los parámetros antropométricos y bioquímicos de los individuos de acuerdo con su genotipo para el SNP (rs13342232) estudiado se muestra en la tabla 8. Contrario a lo esperado, se observó que los niveles séricos de colesterol ( $191.3 \pm 47.8$ ,  $187.5 \pm 41.5$ ,  $168.4 \pm 36.2$  mg/dl), triglicéridos ( $194.1 \pm 172.1$ ,  $199.5 \pm 143.4$ ,  $164.5 \pm 144.5$ ), GGT ( $36.0 \pm 27.3$ ,  $33.4 \pm 29.5$ ,  $25.9 \pm 19.0$ ) y HOMA IR ( $2.37 \pm 2.0$ ,  $2.41 \pm 2.17$ ,  $1.90 \pm 1.51$ ) fueron menores en los individuos con genotipo GG (Homocigoto de riesgo) comparado con los individuos de genotipos AA/AG, con un valor de p estadísticamente significativo.

Además, de manera inesperada, se observó una menor frecuencia de individuos con genotipo GG con resistencia a la insulina (31%, 31%, 9%) comparado con los individuos de genotipos AA/AG, con un valor de  $p=0.000$ .

**Tabla 8:** Asociación de los genotipos de la variante rs13342232 del gen SLC16A11 con fenotipos relacionados con DT2 en la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo durante la medición basal.

	<b>Homocigoto AA</b>	<b>Heterocigoto AG</b>	<b>Homocigoto de riesgo GG</b>	<b>P</b>
	N=162	N=170	N=45	
Hombres n, (%)	45 (41.2%)	50 (45.8%)	14 (12.8%)	0.892
Mujeres n, (%)	117 (43.6%)	120 (44.7%)	31 (11.5%)	0.892
Edad (años)	46.5 ± 14.09	46.9 ± 14.3	47.7 ± 14.9	0.877
Estatura (m)	1.57 ± 8.36	1.56 ± 9.74	1.54 ± 8.14	0.099
Peso (kg)	71.0 ± 13.0	69.7 ± 12.9	67.1 ± 14.1	0.716
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28.7 ± 5.03</b>	<b>28.7 ± 5.97</b>	<b>28.2 ± 6.32</b>	<b>0.045*</b>
Porcentaje de grasa (%)	33.7 ± 7.55	33.3 ± 7.34	34.0 ± 6.95	0.810
Cadera (cm)	102.5 ± 9.70	101.0 ± 11.6	100.6 ± 12.9	0.034*
Cintura (cm)	92.7 ± 11.5	91.9 ± 12.9	89.2 ± 14.5	0.156
Glucosa (mg/dL)	80.8 ± 14.8	82.8 ± 15.7	78.6 ± 17.4	0.374
HbA1C (%)	5.42 ± 0.55	5.49 ± 0.50	5.37 ± 0.62	0.170
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	<b>191.3 ± 47.8</b>	<b>187.5 ± 41.5</b>	<b>168.4 ± 36.2</b>	<b>0.050*</b>
HDL (mg/dL)	46.6 ± 10.5	44.7 ± 10.0	42.1 ± 10.0	0.823
LDL (mg/dL)	106.7 ± 28.0	105.7 ± 31.7	94.3 ± 29.8	0.365
Insulina (uUI/mL)	10.4 ± 7.29	9.87 ± 6.04	9.50 ± 6.51	0.058
<b>HOMA IR</b>	<b>2.37 ± 2.02</b>	<b>2.41 ± 2.17</b>	<b>1.90 ± 1.51</b>	<b>0.002*</b>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>194.1 ± 172.1</b>	<b>199.5 ± 143.4</b>	<b>164.5 ± 144.5</b>	<b>0.055*</b>
Relación Triglicéridos / cHDL	4.59 ± 3.98	4.93 ± 3.87	4.81 ± 3.15	0.069
<b>Resistencia a la insulina (HOMA IR) n, (%)</b>	<b>35 (21.6)</b>	<b>35 (20.5)</b>	<b>24 (53)</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
Resistencia a la insulina (Tg/cHDL) n, (%)	69 (42)	81 (47)	18 (40)	0.069
<b>ALT (U/L)</b>	<b>25.3 ± 13.4</b>	<b>27.3 ± 17.8</b>	<b>27.7 ± 20.7</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>AST (U/L)</b>	<b>24.2 ± 8.81</b>	<b>25.1 ± 9.07</b>	<b>26.9 ± 18.8</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>GGT (U/L)</b>	<b>36.0 ± 27.3</b>	<b>33.4 ± 29.5</b>	<b>25.9 ± 19.0</b>	<b>&lt;0.0001*</b>
Ratio AST/ALT	1.07 ± 0.35	1.05 ± 0.36	1.05 ± 0.30	0.365
Hipertensión n, (%)	28 (17.2)	35 (21.4)	12 (27)	0.306
Hipercolesterolemia n, (%)	35 (22.0)	35 (21.4)	7 (15.9)	0.668
Hipertrigliceridemia n, (%)	33 (20.3)	36 (22.2)	7 (15.5)	0.617

\*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P \leq 0.05$

Se realizó el análisis de regresión lineal múltiple para las variables cuantitativas y regresión logística para las variables categóricas. Se comparó el efecto del grupo de referencia AA con los demás grupos AG y GG. Se ajustó el modelo por sexo, edad basal, IMC basal y los componentes principales de los 32 marcadores informativos de ancestría (AIMS)

Por otra parte, los niveles de ALT ( $25.3 \pm 13.4$ ,  $27.3 \pm 17.8$ ,  $27.7 \pm 20.7$ ) y AST ( $24.2 \pm 8.81$ ,  $25.1 \pm 9.07$ ,  $26.9 \pm 18.8$ ) fueron mayores en los individuos con genotipo GG comparado con los individuos de genotipos AA/AG, con un valor estadísticamente significativo de  $p=0.000$  y  $p=0.000$ . El modelo fue ajustado por variables confusoras y componentes principales de los 32 marcadores de ancestría previamente validados. No se observó ninguna otra diferencia significativa en los fenotipos estudiados (Tabla 8).

En la tabla 9 se muestra la asociación de los individuos portadores de la variante de riesgo en rs13342232 del gen *SLC16A11* con fenotipos metabólicos, antropométricos y factores de estilo de vida de la población de estudio durante la medición basal. En dicho análisis solo se encontró una razón de momios estadísticamente significativa; la variable del nivel sérico de HDL con un OR 0.97 (IC95% 0.95-0.99) y un valor de  $p=0.037$ . Es decir, los individuos portadores de la variante de riesgo presentaron menos propensión de tener niveles elevados de HDL que los individuos no portadores de la variante de riesgo. Dicho modelo se ajustó por variables confusoras y los componentes principales de los 32 marcadores de ancestría previamente validados.

Además, se calculó el riesgo relativo y el área bajo la curva de los factores antropométricos, bioquímicos y de estilo de vida asociados a la incidencia de DT2. Los resultados de dicho análisis muestran que los riesgos relativos de la circunferencia de cintura ( $p < 0.0001$ ), los niveles de glucosa ( $p < 0.0001$ ), HbA1C ( $p < 0.0001$ ), triglicéridos ( $p=0.002$ ), resistencia a la insulina diagnosticada por HOMA IR ( $p < 0.0001$ ), GGT ( $p=0.013$ ), actividad física ( $p < 0.0001$ ) y el consumo de alcohol ( $p=0.031$ ) mostraron diferencia significativa (Figura 8) (Tabla 10). Por otro lado, el porcentaje de grasa ( $p=0.053$ ), el colesterol ( $p=0.053$ ), la relación de triglicéridos/ HDL ( $p=0.052$ ) y ALT ( $p=0.054$ ), mostraron una importante tendencia sin alcanzar nivel de significancia. Dicho análisis se ajustó por la variante de riesgo rs13342232, componentes principales de los marcadores informativos de ancestría, glucosa, edad e IMC basal y sexo.

**Tabla 9:** Asociación de los individuos portadores de la variante de riesgo en rs13342232 del gen *SLC16A11* con fenotipos metabólicos, antropométricos y factores de estilo de vida de la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal).

	<b>OR</b>	<b>Valor P</b>	<b>IC 95%</b>
DT2	1.42	0.268	0.76 – 2.64
Peso ( <i>kg</i> )	0.98	0.230	0.95 – 1.01
IMC ( <i>kg/m<sup>2</sup></i> )	0.99	0.721	0.95 – 1.03
Porcentaje de grasa (%)	1.00	0.864	0.95 – 1.06
Cadera ( <i>cm</i> )	0.96	0.065	0.92 – 1.00
Cintura ( <i>cm</i> )	0.97	0.077	0.94 – 1.00
Glucosa ( <i>mg/dL</i> )	1.00	0.532	0.99 – 1.01
HbA1C (%)	1.21	0.397	0.77 – 1.91
Triglicéridos ( <i>mg/dL</i> )	0.99	0.791	0.99 – 1.00
Colesterol ( <i>mg/dL</i> )	0.99	0.073	0.99 – 1.00
<b>HDL (<i>mg/dL</i>)</b>	<b>0.97</b>	<b>0.037*</b>	<b>0.95 – 0.99</b>
LDL ( <i>mg/dL</i> )	0.99	0.419	0.98 – 1.00
Insulina ( <i>uUI/mL</i> )	0.98	0.331	0.94 – 1.01
Resistencia a la insulina HOMA IR	0.77	0.403	0.42 – 1.41
Resistencia a la insulina Tg/ cHDL	0.95	0.830	0.59 – 1.51
ALT ( <i>U/L</i> )	1.00	0.436	0.98 – 1.03
AST ( <i>U/L</i> )	1.00	0.341	0.99 – 1.02
GGT ( <i>U/L</i> )	0.99	0.180	0.98 – 1.00
Relación AST/ALT	0.80	0.500	0.41 – 1.52
<b>Factores de estilo de vida</b>			
Patrón de consumo elevado en frutas y verduras	0.55	0.141	0.25 – 1.21
Patrón de consumo elevado en bebidas azucaradas	0.69	0.350	0.32 – 1.49
Actividad física moderada – vigorosa	0.93	0.782	0.59 – 1.48
Consumo de alcohol	1.02	0.897	0.66 – 1.59
Consumo de tabaco	0.65	0.158	0.36 – 1.17

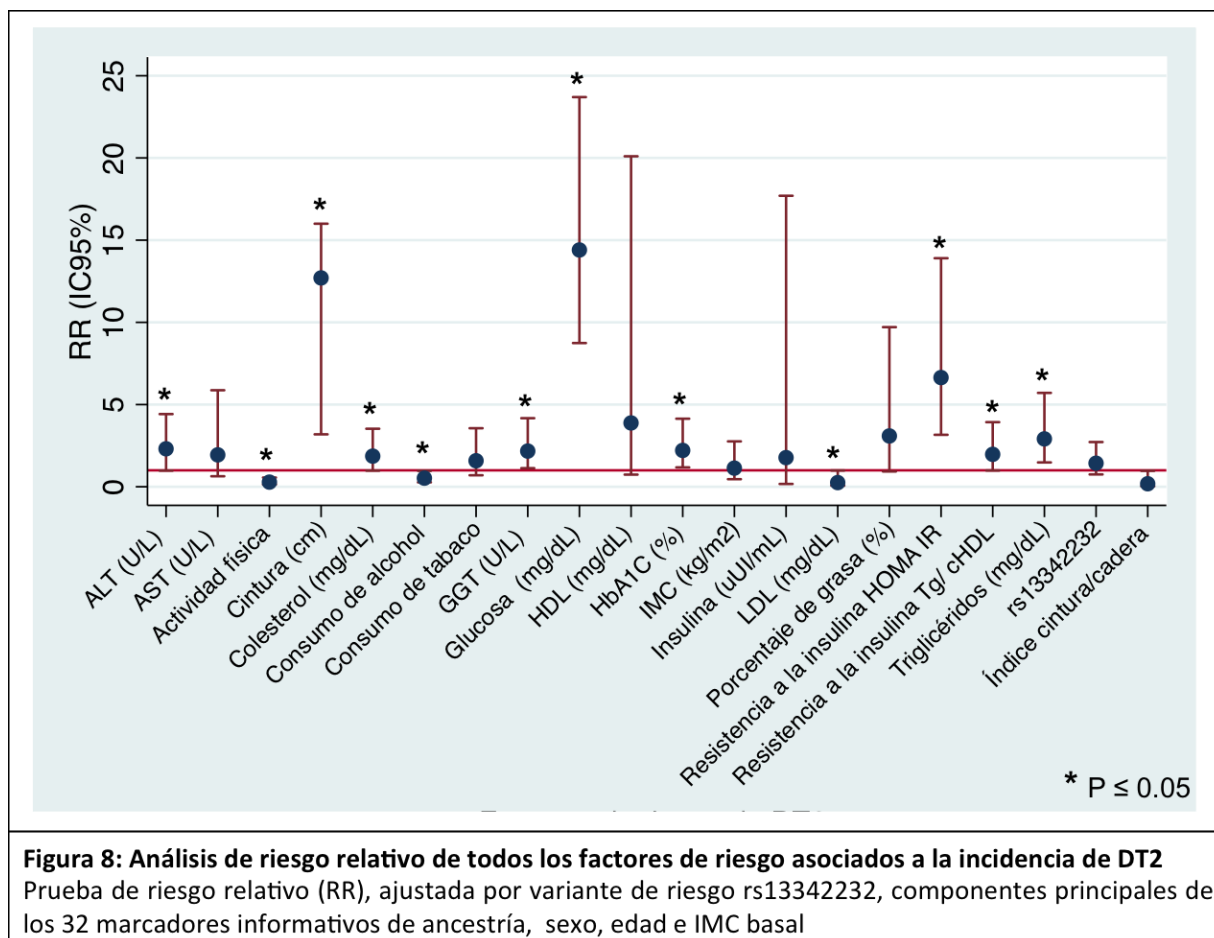
Se realizó regresión logística, ajustada por los componentes principales de los 32 marcadores informativos de ancestría, glucosa basal, edad, IMC basal y sexo  
 \*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P \leq 0.05$

La circunferencia de cintura tiene un RR de 12.7 (IC95% 2.19-16.0). Es decir, los individuos que tiene una circunferencia de cintura en la medición basal  $\geq 95$  cm en el caso de los hombres y  $\geq 82$  cm en el caso de las mujeres tienen 12 veces más probabilidad de desarrollar DT2 en comparación con los individuos con una circunferencia de cintura menor al punto de corte.

El valor del área bajo la curva es de 0.837, lo que indica que hay un 83.7% de probabilidad de que se pueda explicar la incidencia de DT2 por la circunferencia de cintura elevada. El porcentaje de grasa tiene un RR de 3.09 (IC95% 0.93-9.71). Es decir, los individuos que tiene un porcentaje de grasa en la medición basal  $\geq 25\%$  en el caso de los hombres y  $\geq 30\%$  en el caso de las mujeres, tienen 3 veces



más probabilidad de desarrollar DT2 en comparación con los individuos con un porcentaje de grasa menor al punto de corte. El valor del área bajo la curva es de 0.788, lo que indica que hay un 78.8% de probabilidad de que se pueda explicar la incidencia de DT2 por el porcentaje de grasa elevado.



**Figura 8: Análisis de riesgo relativo de todos los factores de riesgo asociados a la incidencia de DT2**  
 Prueba de riesgo relativo (RR), ajustada por variante de riesgo rs13342232, componentes principales de los 32 marcadores informativos de ancestría, sexo, edad e IMC basal

Los niveles de glucosa tienen un RR de 14.4 (IC95% 8.74-23.7). Los individuos que durante la medición basal tienen niveles mayores de 100 mg/dL tienen 14.4 veces más probabilidad de desarrollar DT2 en comparación con los individuos con niveles menores al punto de corte. El valor de área bajo la curva es de 0.922, lo que nos muestra un 92.2% de probabilidad de que se pueda explicar la incidencia de DT2 por niveles de glucosa elevada.

La HbA1C, el colesterol, triglicéridos, ALT y GGT tienen un RR de 2.21 (IC95% 1.18- 4.14), 1.86 (IC95% 0.98-5.53), 2.91 (IC95% 1.48-5.72), 2.31 (IC95% 0.98-5.42) y 2.17 (IC95% 1.13-4.17) respectivamente; los puntos de corte para la HbA1C fue  $\geq 5.7\%$ , el colesterol  $\geq 200$  mg/dL, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, ALT  $\geq 40$  U/L y GGT  $\geq 40$  U/L en el caso de los hombres y  $\geq 35$  U/L en el caso de las mujeres.

Lo que indica que los individuos que durante la medición basal tenían niveles mayores al punto de corte de HbA1C, colesterol, triglicéridos, ALT y GGT tienen 2.2, 1.8, 2.9, 2.31 y 2.1 veces más de probabilidad de desarrollar DT2 en comparación con los individuos con niveles menores al punto de corte. El área bajo la curva fue de 0.797, 0.799, 0.803, 0.795 y 0.790 respectivamente. Dichos valores muestran un 79%, 79%, 80%, 79.5% y 79% de probabilidad de que se pueda explicar la incidencia de DT2 por niveles elevados de HbA1C, el colesterol, triglicéridos, ALT y GGT, en la población de estudio (Tabla 10).

De igual manera el análisis de riesgo relativo mostró que los individuos con diagnóstico de resistencia a la insulina por HOMA IR y la relación Tg/HDL tiene un RR de 6.64 (IC95% 3.16-13.9) y 1.97 (IC95% 0.99-3.93) respectivamente. Es decir, los individuos con diagnósticos de resistencia a la insulina por HOMA IR y la relación Tg/HDL tienen 6.6 y 1.9 veces más de probabilidad de desarrollar DT2 en comparación con los individuos sin diagnóstico de resistencia a la insulina. Los puntos de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina por HOMA IR fue de 2.5 y Tg/hdl de 3. El área bajo la curva fue de 0.843 y 0.796 respectivamente.

Dichos valores muestran un 81.4% y 79.6% de probabilidad de que se pueda explicar la incidencia de DT2 por diagnóstico previo de resistencia a la insulina, en la población de estudio (Tabla 10).

Por otra parte, los factores de estilo de vida como actividad física moderada-vigorosa y consumo de alcohol elevado mostraron un efecto protector al desarrollo de DT2, con un RR de 0.28 (IC95% 0.14-0.56) y 0.59 (IC95% 0.27-0.97). La clasificación de actividad física moderada-vigorosa se determinó por el punto de corte propuesto por el IPAQ: actividad física  $\geq$  3 días por semana, mayor a 30 min por ocasión o un conteo  $\geq$  de 600 Mets. El consumo de alcohol se clasificó con el punto de corte propuesto de la OMS de 30 g/día para hombres y 20 g/día para mujeres.

**Tabla 10:** Riesgo relativo de DT2 y los factores antropométricos, bioquímicos, genético y de estilo de vida en la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo.

	RR	Valor P	IC 95%	AUC
IMC ( $kg/m^2$ )	1.13	0.782	0.46 – 2.76	0.784
Porcentaje de grasa (%)	3.09	0.053	0.93 – 9.71	0.788
<b>Cintura (cm)</b>	<b>12.7</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>3.19 – 16.0</b>	<b>0.837</b>
Índice cintura/cadera	0.18	0.057	0.03 – 0.97	0.868
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	<b>14.4</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>8.74 – 23.7</b>	<b>0.922</b>
<b>HbA1C (%)</b>	<b>2.21</b>	<b>0.013</b>	<b>1.18 – 4.14</b>	<b>0.797</b>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>2.91</b>	<b>0.002</b>	<b>1.48 – 5.72</b>	<b>0.803</b>
Colesterol (mg/dL)	1.86	0.053	0.98 – 3.53	0.799
HDL (mg/dL)	3.88	0.106	0.74 – 20.1	0.798
<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>0.25</b>	<b>0.035</b>	<b>0.07 – 0.99</b>	<b>0.828</b>
Insulina (uUI/mL)	1.77	0.623	0.17 – 17.7	0.785
<b>Resistencia a la insulina HOMA IR</b>	<b>6.64</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>3.16 – 13.9</b>	<b>0.843</b>
Resistencia a la insulina Tg/ cHDL	1.97	0.052	0.99 – 3.93	0.796
AST (U/L)	1.94	0.236	0.64 – 5.87	0.791
ALT (U/L)	2.31	0.054	0.98 – 5.42	0.795
<b>GGT (U/L)</b>	<b>2.17</b>	<b>0.019</b>	<b>1.13 – 4.17</b>	<b>0.790</b>
<b>Factores genéticos</b>				
<i>SLC16A11</i> rs13342232	1.43	0.275	0.75 – 2.72	0.684
<b>Factores de estilo de vida</b>				
Consumo elevado de Bebidas azucaradas	0.80	0.696	0.27 – 2.36	0.684
<b>Actividad física Moderada-vigorosa</b>	<b>0.28</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.14 – 0.56</b>	<b>0.808</b>
Consumo de tabaco	1.58	0.264	0.70 – 3.56	0.781
<b>Elevado consumo de alcohol</b>	<b>0.52</b>	<b>0.042</b>	<b>0.27 – 0.97</b>	<b>0.781</b>

Se realizó análisis de riesgo relativo ajustado por los componentes principales de los 32 marcadores informativos de ancestría, sexo y edad basal.  
Se consideró diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P \leq 0.05$

Estos resultados indican que los individuos con mayor actividad física y mayor consumo de alcohol tienen 0.28 y 0.52 veces menos de probabilidad de desarrollar DT2 en comparación con los individuos con actividad física sedentaria-leve o un menor consumo de alcohol. El área bajo la curva fue de 0.808 y 0.781 respectivamente. Dichos valores muestran un 80% y 78% de probabilidad de que se pueda explicar una menor incidencia de DT2, en la población de estudio. (Tabla 10).

En la tabla 11 se muestra el análisis de interacciones de la variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* con fenotipos metabólicos, lipotoxicidad, antropométricos y estilo de vida con la incidencia de DT2, ajustado por los componentes principales de los 32 marcadores informativos de ancestría, sexo, edad e IMC basal. No se encontraron diferencias significativas.

Por lo tanto, esto representa que la variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* en interacción con fenotipos metabólicos, lipotoxicidad, antropométricos y estilo de vida no explica la incidencia de DT2 en el presente trabajo de investigación.

**Tabla 11:** Interacción de la variante de riesgo rs13342232 del gen *SLC16A11* con fenotipos metabólicos, lipotoxicidad, antropométricos y estilo de vida con la incidencia de DT2, en la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo.

	<b>OR</b>	<b>Valor P</b>	<b>IC 95%</b>
Metabólicos	1.03	0.081	1.00 – 1.05
Lipotoxicidad	0.99	0.930	0.99 – 1.00
Antropométricos	1.01	0.182	0.99 – 1.03
Estilo de vida	0.96	0.495	0.86 – 1.07

Se realizó regresión logística, ajustado por los componentes principales de los 32 marcadores informativos de ancestría, sexo, edad e IMC basal

\*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P \leq 0.05$

## **XII. Discusión**

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece como resultado de una insuficiente producción de insulina por el páncreas o bien, cuando el organismo no es capaz de utilizarla de manera óptima. La insulina es una hormona producida por las células  $\beta$  del páncreas. La falta o ineficiencia, de la insulina en las personas con diabetes impacta en los niveles de glucosa en la sangre ya que continúa circulando en la misma. Con el tiempo, los altos niveles resultantes de la glucosa en sangre (hiperglucemia) causan daño a diversos órganos del cuerpo, dando lugar al desarrollo de complicaciones para la salud que puede llegar a una incapacidad o hasta la muerte prematura <sup>85</sup>.

La incidencia de DT2 en la población del presente estudio es de 16.3%, de acuerdo a los criterios propuestos por la ADA 2015<sup>8</sup>; este resultado es más alto al esperado en comparación con la prevalencia nacional reportada por la ENSANUT de medio camino 2016 (9.4%) en adultos mayores de 20 años. De igual manera, la prevalencia reportada por el estado de Hidalgo (ENSANUT 2012) es menor en comparación con a la incidencia de DT2 en población del presente estudio 8.2% vs 16.3%, respectivamente<sup>84</sup>. Entre las enfermedades crónico-degenerativas, la diabetes muestra un ascenso importante en el número de defunciones. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC), alrededor de tres millones de personas entre 20 a 69 años tienen diagnóstico de DT2. La mayor parte de ellas mueren antes de los 60 años<sup>90</sup>.

En un estudio epidemiológico de diabetes en el estado de Hidalgo muestran las principales causas de muerte en el estado, según la clasificación de enfermedades de INEGI en los años 2004, 2009 y 2014. En el año 2009 la diabetes se convirtió en la primera causa de muerte provocando que superara a causas como enfermedades del corazón, hepáticas o accidentes, que en años anteriores eran

las primeras causas de muerte para personas entre 20 a 79 años de edad. De 2004 a 2014 la tasa de mortalidad por diabetes tuvo un aumento del 22.35%, con un reporte de 77 a 94 muertes por cada cien mil habitantes de 20 a 79 años de edad<sup>91</sup>.

La incidencia de diabetes en el presente estudio, por diagnóstico médico previo fue mayor (70%, n=45) en comparación con los hallazgos de glucosa (14%, n=9) y hemoglobina en ayuno (3.1%, n=2). Este resultado es muy importante en términos de que las personas que desarrollaron diabetes en este período tuvieron un diagnóstico y tratamiento oportuno, evitando así complicaciones prematuras. Sin embargo, el resto de la población con diabetes no contaba con el conocimiento de su enfermedad, poniendo en mayor vulnerabilidad su estado de salud.

La frecuencia de diabetes fue mayor en el grupo de las mujeres, como anteriormente se ha reportado en las encuestas nacionales y estatales; en el estado de Hidalgo la frecuencia reportada es de 9.7% y en el estudio es 70.9%; por otra parte, en el grupo de los hombres la frecuencia es de 6.4% en el estado de Hidalgo y 29% en la población de estudio<sup>84</sup>.

La incidencia tan elevada de DT2 en el presente estudio, puede ser explicada, por la alta prevalencia de personas con prediabetes y resistencia a la insulina durante la medición basal. De acuerdo con los criterios de la ADA, el 43% (163) de los individuos del estudio tenían un estado pre-diabético y el 31% (35) tenían resistencia a la insulina clasificada por HOMA IR y 74% (43) por el índice de la relación de triglicéridos y colesterol HDL (Tg/cHDL). El 90% (58) de los individuos del estudio que tenían un estado pre-diabético desarrollaron DT2 durante el período inter-medición. Dicho resultado concuerda con estudios similares; en un estudio de cohorte publicado en la revista Lancet en el año 2012, describió que entre un 5 a 10% de las personas con prediabetes desarrollan diabetes cada año y el 70% desarrollarán diabetes a lo largo de sus vida<sup>92</sup>.

La fase de prediabetes se define como un estado de homeostasis anormal de la glucosa por déficit o resistencia a la acción de la insulina y precede a la DT2. La historia natural de dicho trastorno metabólico es variable, aunque se ha descrito que aproximadamente 25% de los sujetos progresará a DT2 en los siguientes tres a cinco años<sup>93</sup>. La progresión de prediabetes a DT2 es variable entre poblaciones.

La tasa de progresión del presente estudio fue de 15.3%, dicho resultado es mayor en comparación con datos previos. Tuomilehto y colaboradores, en un estudio europeo, mostró una incidencia de 6% anual<sup>94</sup>; por otra parte, en un grupo multicéntrico estadounidense, en sujetos de diferentes razas, registró una tasa de incidencia general de 11%<sup>95</sup>. La progresión de prediabetes a DT2 en México está poco estudiada. Sin embargo, un estudio en mexicanos mostró una tasa de progresión de 4.5% en un año<sup>93</sup>.

El resultado del presente estudio muestra una concordancia de que el riesgo para el desarrollo de DT2 es sustancialmente mayor entre los prediabéticos en comparación con los normoglucémicos. La prediabetes debería ser considerada una enfermedad reversible; en la cual se empleen estrategias preventivas efectivas para evitar el incremento de la morbimortalidad de enfermedades metabólicas que cruzan con este estado.

Por otra parte, el estado de resistencia a la insulina de igual manera permite identificar a individuos en riesgo de desarrollar diversas alteraciones metabólicas que desencadenan otras enfermedades como diabetes, cardiopatías, dislipidemia, síndrome metabólico entre otros. Existen diversos métodos para evaluar estados de resistencia a la insulina; sin embargo algunos de ellos son de alto costo y no están disponibles para la mayoría de la población por lo tanto el HOMA IR e índice de la relación de Tg/cHDL son dos herramientas que permite identificar estados de resistencia a la insulina, de bajo costo y fácil accesibilidad; además de tener una alta correlación entre ellas y con el estándar de oro para medir la resistencia a la insulina es el *Clamp*, propuesto por DeFronzo et al<sup>96</sup>.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, la relación Tg/cHDL identificó un mayor número de individuos con resistencia a la insulina en comparación con el HOMA-IR (31% vs 74%). Dicho resultado es relevante ya que en estudios previos se ha reportado que la relación Tg/cHDL está asociada no solo a resistencia a la insulina, sino también a dislipidemia y enfermedad cardiovascular<sup>97</sup>. Por lo tanto, la aplicación de este método diagnóstico permite identificar a los individuos de riesgo cardiometabólico por alteraciones en el metabolismo de glucosa y metabolismo de lípidos.

Los resultados de la comparación de las características generales, antropométricas y bioquímicas basales entre los casos incidentes de DT2 (n=62, 16%) y los individuos libres de la enfermedad (n= 317, 84%); mostraron que, los individuos con diagnóstico de DT2 presentan un estado metabólico alterado y un elevado riesgo cardiovascular.

Lo anterior evidenciado por los niveles elevados de glucosa ( $103.9 \pm 15.6$  vs  $76.9 \pm 11.1$  mg/dL,  $p=0.000$ ), hemoglobina glucosilada ( $6.14 \pm 0.96$  vs  $5.40 \pm 0.57\%$ ,  $p=0.000$ ), colesterol total ( $198.3 \pm 48.4$  vs  $184.6 \pm 43.0$  mg/dL,  $p=0.029$ ), triglicéridos ( $302.5 \pm 197$  vs  $170.1 \pm 134.6$  mg/dL,  $p=0.000$ ) y colesterol HDL ( $7.89 \pm 8.9$  vs  $4.18 \pm 4.3$ ,  $P=0.000$ ) todos con diferencia estadísticamente significativa.

Dicho riesgo puede atribuirse a la anomalía de la glucosa y HbA1c, que están interrelacionadas metabólicamente con los lípidos plasmáticos. La presencia de niveles altos de triglicéridos, colesterol total y LDL, además de bajas concentraciones de HDL, son las principales características de la “tríada lipídica aterogénica”, conocida como dislipidemia diabética. La dislipidemia diabética se asocia con estados de resistencia a la insulina, obesidad visceral y contenido de grasa hepática<sup>85</sup>.

Diversos estudios prospectivos han demostrado que la dislipidemia diabética es una alteración metabólica que eleva el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. La hipertrigliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la



DT2. En un estudio realizado en una población de 2.500 pacientes con diagnóstico de DT2, mostró que el 50% de los pacientes tuvo concentraciones de triglicéridos superiores a 150mg/dL y uno de cada cuatro los tenía por sobre 200mg/dL<sup>98</sup>. Por otra parte, en la cohorte de Framingham la prevalencia de hipercolesterolemia (>200 mg/dL) en varones fue de 9% y mujeres de 15% con DT2, la prevalencia fue similar a la de la población sin DT2 y la prevalencia de hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL) fue del 18%, más del doble de la hallada en la población sin DT2<sup>99</sup>. Lo anterior se observó de manera similar en este estudio; la prevalencia de hipertrigliceridemia en personas con DT2 fue de 75% (48) y en hipercolesterolemia fue de 53.3% (32). Considerando los mismos criterios de clasificación que en estudios de comparación<sup>98-99</sup>.

La etiología de la DT2 es multifactorial, en ellos involucran aspectos económicos, sociales, culturales, genéticos, ambientales y de estilo de vida. La evidencia científica muestra que los cambios en hábitos alimenticios, acompañados con sedentarismo y estilo de vida poco saludable incrementan la prevalencia de enfermedades metabólicas, sobrepeso y obesidad.

La prevalencia general del sobrepeso y obesidad en el presente estudio es de 73.1% (273) por IMC y 72.8% (276) por obesidad abdominal. Dichos datos son semejantes a la prevalencia combinada de la ENSANUT 2016 de medio camino que es de 72.5% por IMC, mientras que la cifra de obesidad abdominal es mayor en los datos reportados por dicha encuesta mostrando un valor de 76.6%<sup>88</sup>.

Diversos estudios han demostrado que el aumento en la incidencia de diabetes está relacionado al incremento en la incidencia de obesidad. Reforzando dichos datos, se observó una prevalencia de sobrepeso y obesidad mayor en los casos incidentes de DT2 80% (47) en comparación con los individuos libres de la enfermedad 71% (226). En un análisis de la relación entre el IMC basal y la mortalidad de 57 estudios prospectivos con casi 900,00 participantes, se encontró

el menor riesgo de mortalidad en valores de IMC entre 22.5 y 25 kg/m<sup>2</sup> en ambos sexos y en todas las edades ajustadas por tabaquismo. Por otra parte, cuando el intervalo del IMC es mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>, cada 5 unidades de IMC (5 kg/m<sup>2</sup>) se asocia con alrededor de un 60 a 120 % de aumento de mortalidad por diabetes, enfermedad renal y hepática.

Por otra parte, los factores de estilo de vida como el tabaquismo y el sedentarismo medidos en el presente estudio mostraron una prevalencia mayor en los casos incidentes de DT2 en comparación con los individuos sin DT2 (20% vs 18% y 70% vs 36%, respectivamente) con una p estadísticamente significativa en la variable de sedentarismo (p=0.000). En un meta-análisis sobre el tabaquismo y el desarrollo de DT2 reportaron un RR general de 1.44 (IC95% 1.31-1.58); además, cuando se estratificó por tabaquismo alto y ligero incremento el RR hasta un 8% (1.61 (IC95% 1.43-1.80) vs 1.29 (IC95% 1.13-1.48), respectivamente)<sup>101</sup>. Por su parte, el sedentarismo tanto en el presente estudio como en estudios previos se ha asociado con la DT2. En un estudio de factores de riesgo para DT2 y variables sociodemográficas, mostró una asociación estadísticamente significativa entre el sedentarismo y los valores elevados de la glucosa plasmática en ayuno (p=0.033)<sup>102</sup>.

De manera sorprendente, el consumo de alcohol y los patrones de consumo de alimentos (cluster alto en bebidas azucaradas y cluster alto en frutas y verduras), se comportó de manera contraria; la prevalencia fue mayor en individuos libres de la enfermedad de DT2 con una diferencia estadísticamente significativa en la variable de consumo de alcohol (37% vs 52%, p=0.031). Sin embargo, el patrón de consumo de alimentos no mostró diferencia significativa (86.8% vs 13.2%, p=0.203 y 85.8% vs 14.2%, p=0.541). Estos resultados difieren de los encontrados en estudios similares; como en la revisión sistemática acerca del consumo de bebidas azucaradas y la incidencia de DT2. Dicha revisión se realizó en 17 cohortes, donde el mayor consumo de bebidas azucaradas se asoció significativamente con la incidencia de DT2 (p=0.008).

Además, se observó que el grupo de mayor consumo de bebidas azucaradas (una o más porciones al día) se asoció con una incidencia de mayor de DT2 18% (IC95% 8-28%)<sup>103</sup>.

Respecto a los resultados de la baja prevalencia de consumo de alcohol en los casos incidentes de DT2 en comparación con los individuos libres de la enfermedad, se puede atribuir al cumplimiento de la indicación de la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SS1-1994, para la Prevención, Tratamiento y Control de Diabetes Mellitus hace referencia a la restricción de la ingesta de alcohol en esta población, para la prevención de graves complicaciones que se pueden presentar. Ya que un gran número de los casos incidentes contaban con una tratamiento y atención médico y se puede inferir que se apegó a la recomendación de la norma establecida.

Datos reportados por diversos estudios, muestran que la prevalencia de la DT2 se duplicar en las poblaciones latinoamericanas en comparación con las poblaciones blancas no hispanas. Esta diferencia puede deberse las características de dicha población como la cultura, el medio ambiente, estilo de vida y a las diferencias genética<sup>104</sup>.

Un reciente estudio de asociación genómica para la prevalencia de DT2 en mexicanos y latinoamericanos, identificó la variación en factores de riesgo genético previamente visto en poblaciones no hispanas (TCF7L2, KCNQ1 e INS-IGF2) y en un nuevo locus genético en SLC16A11. La variante (alelo) de riesgo de DT2 en SLC16A11 mostró una frecuencia de 40% en la población latinoamericana y en otras poblaciones la frecuencia fue menor a 12%, lo que sugiere que este marcador de riesgo de DT2 es importante para los individuos mestizos-mexicanos y podría explicar su la alta prevalencia<sup>58</sup>.

La frecuencia alélica de la variante de riesgo en *SLC16A11* reportada en dicho estudio es ligeramente mayor a la que se reporta en el presente estudio, en casos incidentes de DT2 (36.29%); sin embargo, se observa una frecuencia similar en los individuos sin diagnóstico de DT2 (34.13%). Además, la frecuencia genotípica en heterocigotos es mayor en los casos incidentes (53% vs 43%); pero la frecuencia genotípica en homocigotos de riesgo es mayor en los individuos sin diagnóstico de DT2 (44% vs 37%).

A pesar de la similitud de la frecuencia alélica en la variante de riesgo en *SLC16A11*, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la variante de riesgo y la incidencia de DT2 o niveles de lípidos, respecto a los estudios anteriores<sup>58,68</sup>. Por lo tanto, podemos considerar que esta diferencia en los resultados, puede deberse a la edad y el IMC de los individuos que se observó la asociación en otros estudios es menor en comparación con los del presente estudio y el tamaño de muestras es considerablemente menor en el presente estudio<sup>58,68</sup>.

Por otro lado, un estudio realizado en 575 sujetos de origen maya comparte resultados con el presente estudio, en ambos estudios a diferencia del estudio SIGMA no hubo relación entre la variante en *SLC16A11* y los niveles de lípidos o DT2<sup>105</sup>.

Es importante resaltar que dentro de los factores de riesgo estudiados en asociación con la incidencia de DT2 que fueron estadísticamente significativos se encuentran la circunferencia de cintura RR 12.7 (p=0.000, AUC 0.83), glucosa RR 14.4 (p=0.000, AUC 0.92), HbA1C RR 2.21 (p=0.013, AUC 0.79), triglicéridos RR 2.91 (p=0.002, AUC 0.80), colesterol RR 1.86 (p=0.053, AUC 0.79), HOMA IR RR 6.64 (p=0.000, AUC 0.84), ALT RR 2.31 (p=0.019, AUC 0.79) y GGT RR 2.17 (p=0.019, AUC 0.79). La mayoría de los factores de riesgo están previamente descritos en estudios previos, gran parte de ellos funcionalmente relacionados con la etiología de la enfermedad.

Sin embargo, como era de esperarse la actividad física moderada-vigorosa mostró un efecto protector en el desarrollo de DT2 RR 0.25 ( $p=0.000$ , AUC 0.80). La actividad física forma parte del plan de prevención y tratamiento de DT2. Estudios previos han confirmado que la actividad física induce una gran variedad de adaptaciones metabólicas, destacando los cambios del metabolismo basal, la mejora de la sensibilidad a la insulina y del metabolismo de la glucosa<sup>106</sup>.

Por otra parte, de manera sorprendente los factores que mostraron disminución en el riesgo de DT2 fueron LDL RR 0.25 ( $p=0.035$ , AUC 0.82), y consumo de alcohol RR 0.52 ( $p=0.042$ , AUC 0.78). En la teoría previa se describe que el colesterol LDL en los individuos con diabetes es similar a los individuos sin diabetes, pero los niveles de colesterol HDL están disminuidos. Uno de los estudios más grandes que comprueba dicha teoría es el *Quebec Cardiovascular Study*, en el que se realizó un estudio de cohorte en los cuales se midió el colesterol total y el tamaño de las partículas de LDL. Los niveles de colesterol HDL fueron relativamente bajos y el colesterol total alto se asoció a un riesgo aumentado con DT2; además, se observó que cuando había predominio de LDL de partículas densas y pequeñas, el riesgo cardiovascular aumentaba aún más, de modo que la tasa de cardiopatía isquémica, en ese grupo, fue cinco veces mayor<sup>107</sup>.

Respecto al resultado del consumo de alcohol. Un estudio transversal previo entre el consumo elevado de alcohol y los niveles elevados de glucosa, mostró que los individuos que consumen entre 5 y 14.9 gramos de alcohol al día (aprox entre 4-10 bebidas por semana) tienen un riesgo relativo de diabetes de 0.4 (IC95% 0.3-0.6) y en consumo de 15 o más gramos al día (más de 11 bebidas por semana) tienen un riesgo relativo de 0.3 (IC95% 0.2-0.4), ajustado por edad. Además, mostró una fuerte asociación inversa entre el consumo de alcohol moderado y la DT2, reportando un RR 0.8 (IC95% 0.6-1.2) en consumo moderado (5-14 gramos al día) y un RR 0.6 (IC95%0.3-0.9) en consumo alto (>15 gramos al día)<sup>108</sup>.

La relación del consumo de alcohol con la DT2 es controversial; ya que no en todos los estudios muestran que el consumo alto y moderado se asocian con un incremento del riesgo de DT2. Por el contrario, al igual que en este estudio se muestra un efecto protector al desarrollo de DT2. Una posible explicación, puede se que en la categoría de consumo excesivo tiene un mayor número de individuos libres de la enfermedad y en la categoría de abstemios hay un mayor número de casos incidentes de DT2 .

En relación con el patrón de consumo de alimentos y la interacción de factores de estilos de vida, bioquímicos y antropométricos con la variante de riesgo en *SLC16A11*, no se observó asociaciones estadísticamente significativas para los fenotipos asociados a la DT2 y a la incidencia de DT2. Esto se puede deber a que la interacción de dichos factores no tiene un mayor impacto en comparación con los factores de riesgo de manera independiente.

La relevancia de este estudio reside en la población estudiada que posee características específicas sociodemográficas, de estilo de vida y de estructura genética homogénea; además, de pertenecer a una zona semi-rural, lo que permite una menor influencia de los factores de confusión. Sin embargo, por estas mismas características homogéneas fue imposible poder percibir la diferencia entre los casos incidentes y los individuos libres de la enfermedad.

Nuestros resultados mostraron una gran susceptibilidad de esta población a los trastornos metabólicos, que se manifiesta por la prediabetes, resistencia a la insulina, altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de HDL y una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad revelado por IMC y circunferencia de cintura; además, de tener alta frecuencia de la variante de riesgo en *SLC16A11*.

En general, a través de este estudio se pudo observar que la población estudiada presentó un fondo genético distinto a otras poblaciones reportadas, presentando diferentes frecuencias en la variante de riesgo de DT2 en comparación con las

frecuencias previamente descritas. De este modo, este hecho pone de relieve la importancia de considerar a las diferentes comunidades de los estados de México para evaluar el papel de las distintas variantes en genes candidatos reportados para la susceptibilidad del desarrollo de DT2; esto puede darnos una visión global de los factores relacionados con el trasfondo genético de la enfermedad en México.

Además, de considerar los estados previos del desarrollo de DT2; ya que estos son piezas claves para la aparición de la enfermedad; no solo en el ámbito genético sino también de factores de estilo de vida que pueden contribuir en la progresión de la enfermedad.

Las limitaciones del presente estudio son las siguientes: el tamaño de muestra durante el seguimiento se redujo de manera importante, sesgando considerablemente la muestra total de la población debido a la homogeneidad de las variables estudiadas entre los grupos incidentes de DT2 y libres de la enfermedad; perdiendo con ellos la posibilidad de poder observar un mayor número de factores asociados al desarrollo DT2. Además de poder tener mejores resultados en el análisis de interacción gen-ambiente. Las características que diferenciaron a las pérdidas durante el seguimiento son la edad, los niveles de glucosa, insulina, hemoglobina glucosilada, individuos con hipertensión y menor consumo de alcohol, todas estas con valores menores en los individuos sin seguimiento. En resumen, los individuos que no continuaron en el estudio eran más sanos.

Otra limitante importante en el estudio es el tiempo de seguimiento ya que siendo una población de alto riesgo metabólico en un tiempo más largo se podría observar más variables importantes que puedan explicar el desarrollo de la enfermedad.

Por otra parte, la herramienta de evaluación de patrón de consumo de alimentos provocó un sesgo en la medición de dicha variable; ya que los alimentos seleccionados en la frecuencia de consumo de alimentos no son los alimentos de mayor consumo y disponibilidad en la población de estudio. Probablemente una herramienta de evaluación más abierta podría cubrir las expectativas de medición en dicha variable.

De igual manera, el análisis genético presentó una limitante, ya que solo se consideró una variante de riesgo en un gen candidato, por lo tanto, se limitó a solo una asociación genética. En el caso de incluir un panel genético más amplio y de relevancia en la población mexicana asociadas a la susceptibilidad de DT2, se podría observar un mayor número de asociaciones genéticas.



### **XIII. Conclusiones**

Este es el primer estudio en el que se realiza un análisis de interacción genética y factores de estilo de vida en México. Además, de formar parte de las primeras investigaciones en México que se estudia la variante de riesgo rs13342232 en el gen *SLC16A11* considerando los componentes principales de los 32 marcadores informativos de ancestría para realizar el ajuste por mezcla étnica.

La variante de riesgo en el gen *SLC16A11* en este estudio no fue de mayor relevancia en la incidencia de DT2 y fenotipos relacionados, a pensar de la alta frecuencia alélica y genotípica, lo que da lugar a que los factores de estilo de vida tienen mayor impacto en el desarrollo de esta enfermedad.

Los resultados obtenidos sugieren que los factores de riesgo de mayor relevancia en el desarrollo de DT2 son el porcentaje de grasa, la circunferencia de cintura, los niveles elevados de glucosa, HbA1C, triglicéridos, colesterol, ALT y GGT. Por lo tanto, es importante considerar estos factores de riesgo para establecer las medidas para el control y prevención de alteraciones metabólicas y complicaciones de las mismas. La base de estas medidas es la disminución de estos factores de riesgo y la modificación de estilos de vida poco saludables.

La incidencia de DT2 encontrada en este estudio fue alta. De igual manera la prevalencia de prediabetes, resistencia a la insulina y de dislipidemia. Además, nuestro análisis permitió conocer que los individuos de estudio en general son una población de alto riesgo metabólico y genético. Por lo que resulta de suma importancia la implementación de estrategias preventivas y de tratamiento oportuno en dicha población.

Particularmente es importante detectar a la población que se encuentra en un estado metabólico reversible para efectuar políticas públicas saludables que incidan en los estilos de vida asociados con el desarrollo de DT2, dirigidos a la

disminución sobrepeso y obesidad, manejo adecuado de niveles de séricos de glucosa, ingesta de alimentos saludables, incremento de actividad física o incluso con tratamiento farmacológico profiláctico que muestren ser estrategias costo-efectivas.

Actualmente, las estrategias federales y sectoriales para el control y prevención de DT2, no son suficientes los resultados de los diversos estudios en diabetes muestran la necesidad de ajustar los programas nacionales, bajo estrategias más efectivas y reales que se puedan adaptar a las características de cada uno de los individuos y con una asignación presupuestal más amplia que facilite la ejecución de las mismas, con personal especialistas en el tema.

Es de suma importancia generar interés y conciencia pública sobre el problema emergente del incremento acelerado de la diabetes, a todos los niveles abarcando desde el individuo, personal de salud, la sociedad, hasta nivel nacional; con el objetivo de consolidar una respuesta positiva a este problema de manera integral y con mejor efectividad en las políticas públicas, y así reducir la incidencia de la diabetes en México.

#### ***XIV. Recomendaciones***

Para estudios similares se recomienda considerar los estados de prediabetes como criterios de exclusión para evitar encontrar una incidencia elevada, con el objetivo de identificar factores de riesgo adicionales involucrados en el desarrollo de DT2.

Es recomendable considerar períodos más largos de seguimiento; para observar de manera detallada y específica las características de la población de estudio en el desarrollo de la enfermedad.

Del presente estudio será posible desarrollar otros protocolos de investigación dirigidos a estudiar un mayor número de variantes de riesgo en genes asociados al desarrollo de DT2. Además, sería deseable realizar un estudio de asociación del genoma completo (GWAS), para ampliar el conocimiento de la estructura genética en diversas comunidades en México.

Se considera de suma importancia, ampliar esta línea de investigación para establecer medidas preventivas que retrasen el desarrollo de DT2, por medio de estrategias costo-efectivas enfocadas a cambios de estilo de vida como alimentación saludable, reducción y mantenimiento de peso saludable, incremento de actividad física, eliminación de hábito tabáquico y moderación en el consumo de alcohol, particularmente en individuos jóvenes.

## XV. Referencias bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Nota descriptiva No. 312. 2014. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
2. Sojo Aguirre A. Alteración de las transaminasas y estudio de la función hepática: enfoque diagnóstico. XVI Curso de formación Continuada. Sección Pediatría Extrahospitalaria de Bizkaia. Bilbao, 2002.
3. García W. How to approach the rise of liver enzymes in healthy people? The importance for the general practitioner. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(3):262-4.
4. Rull J, Aguilar C, Rojas R, Ríos J, Gómez F, Olaiz G. Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexico. *Archives of Medical Research* 36 (2005) 188–196
5. Gutiérrez-JP, Rivera J, Shaman T, Villapando S, Franco A, Cuevas L, Romero M, Hernández M. *Encuesta Nacional de Salud y nutrición 2012. Resultados Nacionales, Cuernavaca México*. Instituto Nacional de Salud pública. 2012.
6. Gutiérrez G, Flores S, Fernández I, Martínez O, Velazco V, Fernández S, Muñoz. *Estrategias de prestación y evaluación de servicios preventivos*. *Rev Med IMSS (Supl 1)*: S3-S21, 2006.
7. Hernández M, Gutiérrez J, Reynoso N. Diabetes mellitus en México, El estado de la epidemia. *Salud pública de México*, vol. 55, suplemento 2 de 2013.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1): S8–S16.
9. *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care* 2014; 37: S14-80. 2014.
10. Rodríguez. M, Torre. A, Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *An insulin resistance overview*. *Rev Invest Clin*; pp 61 72-161. 2009.
11. Lazo M, Clark JM. *The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective*. *Sem Liver Dis*; 38, pp 339-50. 2008.
12. Abdul A, Ghani, Devjit Tripathy, Ralph DeFronzo. *Contributions of B-Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose* *Diabetes Care*, Volumen 29, (5). 2006.
13. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetología*. 28: 412-9.1985
14. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D et al. Is there a simply way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 96 (3): 399-404. 2005.

15. Lazo M, Clark JM. *The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective*. Sem Liver Dis; 38, pp 339-50. 2008.
16. Tilg H, Moschen A. *insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease*. Trends Endocrinol Metab. 19, pp 371-379. 2008.
17. Lefton HB, Rosa A, Cohen M, *Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis*. Med Clin N Am 2009; 93: 787-799.
18. Méndez N, Aguilar J, Reyes A. *Etiology of liver cirrhosis in México*. Annals of Hepatology; 3 (1), pp 30-33.
19. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. *Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation*. Am Fam Physician. 2006; 74: 756-62, 781.
20. Alatalo P, Koivisto H, Puukka K, Hietala J, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. *Biomarkers of Liver Status in Heavy Drinkers, Moderate Drinkers and Abstainers*. Alcohol & Alcoholism 2008; 44 (2): 199-203.
21. Torres DM, Harrison SA. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis*. En GI/Liver Secrets (Fourth Edition) 2010, Capítulo 28: 201-206.
22. Lebovics E, Rubin J. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do*. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 419-424.
23. Fronzo R, Tobin J, Andres R. *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol. 237: E214-E223.1979.
24. Kyong Soo Park. *The Search for Genetic Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus*. Diabetes Metab J 2011; 35:12-22.
25. González C. Et al *Incidence of type 2 diabetes in México. Results of The Mexico City Diabetes Study after 18 years of follow-up salud pública de México / vol. 56, no. 1, 2014.*
26. Calle. E.E, Thun M.J, Petrelli, M.P, Rodroquez M.D. . (1990). *Body mass index and mortality in a prospective chort of u.s. adults journal of medicine 341, 1097-1101.*
27. Diez J, Iglesias P. *The role of the novel adipocyte derive hormone adiponectin in human disease*. European Journal of Endocrinology, 148: pp 293-300. 2003.
28. Crescenzo R, Bianco F, Falcone I, Prisco M, Liverini G, Iossa S. *Alterations in Hepatic Mitochondrial Compartment in a Model of Obesity and Insulin Resistance*. Obesity; 16:958-64. 2008.
29. Perry R, Varman S, Petersen K & Shulman G. *The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes*. Nature.10.1038/13478. 2014.
30. Odegaard A, Pereira M. *Fatty Acids, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes*. Nutrition Reviews, 64(8), 364-372. 2006.
31. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB: *Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men*. Am J Clin Nutr 81:555-563, 2005.

32. Suverza A, Haua K. El ABCD de la evaluación del estado de nutrición. Mc Graw Hill. Capitulo III; 52-55. 2010.
33. Hernández M, Martínez B, Pérez S, Navas S, Martínez A. Estudio comparativo de medidas de composición corporal por absorciometría dual de rayos X, bioimpedancia y pliegues cutáneos en mujeres. An. R. Acad. Nac. Farm., 2010, 76 (2): 209-222
34. Riccardi G, Giacco R, Rivellese A. *Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome*. Clin Nutr, 23(4), 447-456. 2004
35. Nantel G. *Carbohydrates in human nutrition*. Journal Food and nutrition division FAO. 24, 6-10. 1999
36. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. *Fructose as a key player in the development of fatty liverDisease*.World journal of gastroenterology. 28; 19(8) 1166-1172. 2013
37. Barr S, Reeves S, Sharp K, Jeanes Y. *An isocaloric low glycemic index diet improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome*. J Acad Nutr Diet 2013.
38. Frank B. Hu. Dietary patten analysis: a new direccion in nutritional epidemiology. Nutrition and Metabolism. Pp3-9. 2002.
39. Laguna R, Claudio V. Diccionario de nutrición y dietoterapia. Mc Graw Hill, quinta edición. México DF.Pp229. 2007.
40. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. Am J Clin Nutr 2001; 73:61, 67.
- 40-a. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2016, Volume 4, Issue 8 , 666 – 676.
- 40-b. Moreno L, Silberman M, Hernández D, Caprano S, Soto Guadalupe, García J, Sandoval E. Diabetes tipo 2 y patrones de alimentación de 1961 a 2009: algunos de sus determinates sociales en México. Gaceta médica de México; 151: 354-68, 205.
- 40-c. Blair ,S.N., Kohl, H.W. III, Gordon, N.F., y Paffenbarger Jr, How much physical activity is good for health?. Annual Review of Public Health. 13, 99-126.1992
41. jornholm M, Zierath JR. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in type II diabetes. Biochem Soc Trans. 2005;33:354-7.
42. Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, et al. Adipose selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. Nature. 2001;409:729-33.

43. Kraniou GN, Cameron-Smith D, Misso M, Collier G, Hargreaves M. Effects of exercise on GLUT-4 and glycogen gene expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2000;88:794-6.
44. Van Loon LJ, Murphy R, Oosterlaar AM, Cameron-Smith D, Hargreaves M, Wagenmakers AJ, et al. Creatine supplementation increases glycogen storage but not GLUT-4 expression in human skeletal muscle. *Clin Sci.* 2004;106:99-106.
45. Méndez N, Aguilar J, Reyes A, et cols. *Etiology of liver cirrhosis in México.* *Annals of Hepatology;* 3 (1), pp 30-33.2004
46. Belletani S, Saccocio G, et al. *Drinking habits as cofactors or risk for alcohol induced liver damage.* *Gut;* 4, pp 845-850. 1997.
47. Rimm, E.B., Chan, J., Stampfer, M., Colditz, G.A., Willett, W. (1995) Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *British Medical Journal,* 310,555-559.
48. Freiberg MS, Carbral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R, Third National Health and Nutrition Examination Survey Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the USA: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27 :2954-9.
49. Rehm, J., Room., Monteiro, M., Gmel, G., Graham, K., Rehn, T., Sempos, C.T., Frick, U. y Jernigan, D. (2004) Alcohol. In: WHO (ed), *Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease due to selected major risk factors.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
50. Organización Mundial de la Salud (2002) Scoring the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) for measuring alcohol dependence <http://www3.who.int/cidi/CIDISFScoringMemo12-03-02.pdf>.
51. Stokes J, Rigotti NA. The health consequences of cigarette smoking and the internist role on smoking cessation. *AdvIntern Med,* 1988;54:431-60
52. Cho NH, Chan JC, Jang HC, Lim S, Kim HL, Choi SH. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: a four-year community-based prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 679–85.
53. Xi-tao XIE, Qiang LIU, Jie WU, Makoto WAKUI. Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. *Acta Pharmacol Sin* (2009) Jun; 30 (6): 784–787.
54. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 2654–64.
55. Xiaomin Wei, Meng E., Sufang Yu. A meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. *diabetes research and clinical*

practice 107 (2015) 9–14.

56. Rodriguez R, Catañeda A, Ordáz M. Conceptos básicos de genética. Departamento de Biología celular. Facultad de ciencias, UNAM. (2009)
57. Friedmann, T. Principales for human gene therapy studies. *Science* 287:2163-2165. 2000
58. Consortium, S.T.D.; Williams, A.L.; Jacobs, S.B.; Moreno-Macias, H.; Huerta Chagoya, A.; Churchhouse, C.; Marquez-Luna, C.; Garcia-Ortiz, H.; Gomez Vazquez, M.J.; Burt, N.P.; et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 2014, 506, 97–101.
59. Halestrap. A The SLC16 gene family – Structure, role and regulation in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine* Volume 34, Issues 2–3, April–June 2013, Pages 337–349
60. The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. Association of a Low-Frequency Variant in *HNF1A* With Type 2 Diabetes in a Latino Population. *JAMA*. 2014 June 11; 311(22): 2305–2314. doi:10.1001/jama.2014.6511.
61. E. J. Parra, Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican American sample from Starr County, Texas. *Diabetologia*. 2011 August ; 54(8).
62. Izquierdo A, Medina-Gómez G. Papel de la lipotoxicidad en el desarrollo de la lesión renal en el síndrome metabólico y el envejecimiento. *Dial Traspl.* 2012;33(3):89-96.
63. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, et al. Harrison, Principios de medicina interna. Editorial Mc Graw Hill. Décimo octava edición.
64. Sojo Aguirre A. Alteración de las transaminasas y estudio de la función hepática: enfoque diagnóstico. XVI Curso de formación Continuada. Sección Pediatría Extrahospitalaria de Bizkaia. Bilbao, 2002.
65. García W. How to approach the rise of liver enzymes in healthy people? The importance for the general practitioner. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(3):262-4.
66. Aguilar C. Aldama P. Gómez D. Cruz I, Arellano O. Viveros T. Muñoz L. Guillen L. Zubiran R. Moreno H, Chagoya A. Roldan E. Herrera M. Clark P. Tusié M. Asociación entre el haplotipo de riesgo del gen SLC16A11, la concentración de transaminasas e incremento de la grasa visceral. XXI Encuentro de investigadores de la Secretaría de Salud. 2016.
67. Gamboa- Meléndez M. Huerta Chagoya A, Moreno Macías H. Vázquez Cárdenas P, et al. *Contribution of Common Genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the mexican meztizo population*. *Diabetes*, vol 61, diciembre 2012



68. Michael Traurig, Robert L. Hanson, Alejandra Marinelarena,<sup>1</sup> Sayuko Kobes, Paolo Piaggi, Shelley Cole, Joanne E. Curran, John Blangero, Harald Göring, Satish Kumar, Robert G. Nelson, Barbara V. Howard, William C. Knowler, Leslie J. Baier, and Clifton Bogardus. Analysis of SLC16A11 variants in 12,811 American Indians: genotype-obesity interaction for type 2 diabetes and an association with RNASEK expression. *Diabetes* Publish Ahead of Print, published online October 20, 2015
- 68-a. Huerta-Chagoya A, Vázquez-Cárdenas P, Moreno-Macías H, Tapia-Maruri L, Rodríguez-Guillén R, López-Vite E, et al. (2015) Genetic Determinants for Gestational Diabetes Mellitus and Related Metabolic Traits in Mexican Women. *PLoS ONE* 10(5): e0126408. doi:10.1371/journal.pone.0126408
69. Nettleton J. Et al Gene x dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry. *Human Molecular Genetics*, Vol. 24, No. 16 4728–4738. 2015.
70. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB: *Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. Am J Clin Nutr* 81:555-563, 2005.
71. Riccardi G, Giacco R, Rivellese A. *Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. Clin Nutr*, 23(4), 447-456. 2004
72. Steven E. Kahn, M.B., Ch.B. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. *Lancet*. 2014 March 22; 383(9922): 1068–1083.
73. Diccionari de la Llengua Catalana (en catalán). Institut d'Estudis Catalans. Consultado el 16/11/15.
74. Laguna R, Claudio V. Diccionario de nutrición y dietoterapia. 5a edición, Mc Graw Hill. México 2007.
75. Heymsfield SB, Lohman TG, Wang z, Going SB. Composición corporal, 2a edición. Mc Graw Hill.
76. Frisancho AR. New standars of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *AM J Clin Nutr*. Vol 40:808- 819 pp. 1984.
77. Casanueva E, Kaufer M, Pérez A, Arroyo P. Nutriología Médica. Nutrición y actividad Física. Editorial Panamericana, 3º edición. pp66. 2008.
78. Mantilla S, Gómez A. *International Physical Activity Questionnaire. An adequate instrument in population physical activity monitoring. Rev Iberoam Fisioter Kinesol* 2007;10(1):48-52
79. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Alcohol y atención primaria de la salud: Informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. Washington, D.C.: OPS, 2008.

80. Laguna R, Claudio V. Diccionario de nutrición y dietoterapia. 5a edición, Mc Graw Hill. México 2007.
81. Robinson JG: Are you targeting non-high-density lipoprotein cholesterol? *J Am Coll Cardiol* 55:42-44, 2009
82. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972.
83. Aguirre S. Alteración de las transaminasas y estudio de la función hepática: enfoque diagnóstico. XVI Curso de formación Continua. Sección Pediatría Extrahospitalaria de Bizkaia. Bilbao, 2002.
84. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa, Hidalgo. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2013. Disponible en: [encuestas.insp.mx](http://encuestas.insp.mx)
85. Alberti KGMM, DeFronzo RA, Zimmet P, editors. International textbook of diabetes mellitus. 2nd ed. Chichester; New York: J. Wiley; 1997.
86. Informe mundial sobre la diabetes. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2016.
87. Brown JB, Pedula KL, Bakst A W. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1873-80.
88. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados. 2016.
89. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE: Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Diabetes* 54:1847-1856, 2009
90. Moreno Altamirano L. Epidemiología y diabetes. *Rev Fac Med UNAM*, Vol 44 No.1 Enero-Febrero 2001.
91. INEGI. Consulta de mortalidad, México [en línea] <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>.
92. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*; 379: 2279–90, 2012.
93. Malagón M. Gónez J. Espinoza D. Arce A. Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte. *Grac Med Mex* Vol. 145 No.4, 2009.
94. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Llanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* ;344:1343-1350. 2001.
95. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*;346: 393-403. 2002
96. Hsueh W, Lyon C, Quiñones M. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med*. 117:235-241. 2004.
97. Vasudevan RA. Ballantyne C. Cardiometabolic risk assessment: an

approach to the prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Clin Cornerstone*; 7:7-16. 2005.

98. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl* ;3:47-51. 2002
99. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*;110:1100- 1107, 1985.
100. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*; 373: 1083-1096. 2009.
101. Xiaomin Wei, Meng E, Sufang Yu. A meta-analysis of passive smoking and risk of developing type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical practice*; 107: 9-14. 2015.
102. Soares A, Moura M, Wagner R, Zanetti M, Almeida P, Coelho M. Factores de riesgo Diabetes Mellitus tipo 2 en universitarios: asociación con variables sociodemográficas. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*; 22(3):484-90. 2014.
103. Imamura F, O'Connor L, Ye Z , Mursu J, Hayashino I, N Bhupathiraju S, Forouhi N. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* ;101h;1576 | doi1 02.00;76/bmj.h;1576. 2015.
104. Villalpando, S., et al., Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Publica Mex*, 2010. 52 Suppl 1: p. S19-26.
105. Lara-Riegos J.C., Ortiz- López M.G. Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4 $\alpha$ , KCNJ11, PPAR $\gamma$ , CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene* 565 (2015) 68–75. 2015
106. Van Loon LJ, Murphy R, Oosterlaar AM, Cameron-Smith D, Hargreaves M, Wagenmakers AJ, et al. Creatine supplementation increases glycogen storage but not GLUT-4 expression in human skeletal muscle. *Clin Sci*. 2004;106:99-106.
107. St-Pierre AC1, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, Bernard PM, Després JP, Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mar;25(3):553-9. Epub 2005.
108. Wei, M., Gibbons, L.W., Mitchell, T.L., Kampert, J.B., Blair, S.N. (2000) Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*, 23(1),18-22.

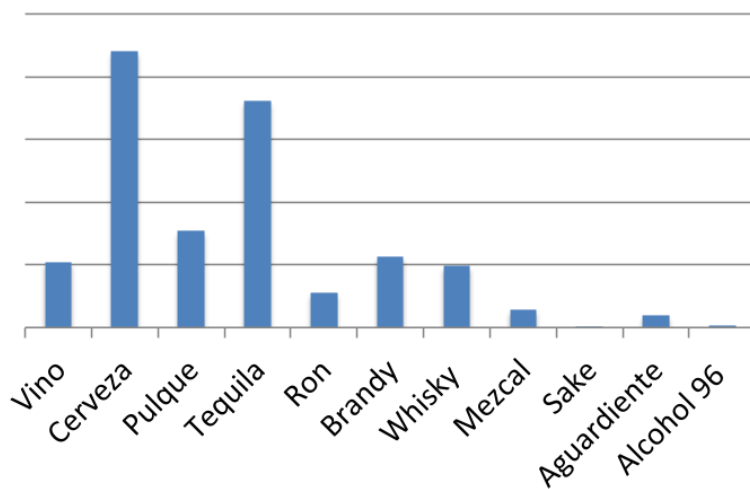
## XVI. Tablas suplementarias

**Tabla suplementaria 1.** Características generales de los individuos que continuaron y no continuaron en el estudio de la población de Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal)

<b>N</b>	<b>Seguimiento 379</b>	<b>Sin seguimiento 79</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>47.3 ± 14.9</b>	<b>41.3 ± 15.5</b>	<b>0.003</b>
<b>Estatura (m)</b>	<b>1.56 ± 9.11</b>	<b>1.60 ± 8.8</b>	<b>0.040</b>
Peso (kg)	69.92 ± 13.08	72.7 ± 12.4	0.215
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.61 ± 5.59	28.33 ± 4.18	0.771
Sobrepeso y obesidad n, (%)	273 (73.1)	29 (48.0)	0.309
Cadera (cm)	101.6 ± 10.99	102.5 ± 7.13	0.583
Cintura (cm)	91.93 ± 12.51	95.22 ± 10.08	0.093
Porcentaje de grasa (%)	33.57 ± 7.42	32.19 ± 8.97	0.324
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	<b>81.39 ± 15.62</b>	<b>78.91 ± 13.61</b>	<b>0.033</b>
<b>Insulina (mg/dL)</b>	<b>10.08 ± 6.64</b>	<b>12.08 ± 8.23</b>	<b>0.042</b>
<b>HbA1C (%)</b>	<b>5.45 ± 1.54</b>	<b>4.27 ± 0.70</b>	<b>0.003</b>
HOMA IR	2.05 ± 1.52	2.50 ± 2.14	0.505
Colesterol total (mg/dL)	186.7 ± 44.15	184.6 ± 37.76	0.716
HDL (mg/dL)	45.23 ± 10.31	44.79 ± 11.45	0.783
<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>104.6 ± 30.10</b>	<b>113.2 ± 27.4</b>	<b>0.054</b>
Triglicéridos (mg/dL)	195.7 ± 109.3	190.1 ± 111.3	0.835
AST (U/L)	24.92 ± 10.59	25.25 ± 7.82	0.701
ALT (U/L)	26.46 ± 16.52	27.82 ± 12.95	0.480
GGT (U/L)	33.67 ± 37.38	37.74 ± 69.69	0.506
<b>Hipertensión n (%)</b>	<b>76 (20.4)</b>	<b>2 (4.5)</b>	<b>0.010</b>
<b>Act. Fis Sedentaria – Leve</b>	<b>176 (46.4)</b>	<b>31 (53.5)</b>	<b>0.000</b>
<b>Act. Fis Moderada – vigorosa</b>	<b>205 (53.6)</b>	<b>29 (47.5)</b>	<b>0.000</b>
<b>Consumo de alcohol</b>	<b>180 (47.4)</b>	<b>3 (5.0)</b>	<b>0.000</b>
Consumo de tabaco	72 (19.0)	8 (21.6)	0.895

\*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $P < 0.05$

Se realizó prueba de T de Student para variables continuas y  $\chi^2$  para variables categóricas



	Obs	Media (g)	DS
Vino	45	42.38	36.67
<b>Cerveza</b>	<b>162</b>	<b>67.20</b>	<b>64.30</b>
<b>Pulque</b>	<b>58</b>	<b>72.99</b>	<b>65.91</b>
<b>Tequila</b>	<b>136</b>	<b>277.2</b>	<b>274.37</b>
Vodka	34	310.55	304.10
Ron	19	353.94	306.21
Brandy	39	273.14	203.53
Whisky	31	212.77	186.88
Mezcal	10	290.60	105.30
Sake	0	0	0
Aguardiente	4	526.38	446.7
Alcohol 96	2	185.02	78.10

**Tabla suplementaria 2:** Frecuencia de bebidas alcohólicas de mayor consumo en la medición basal

**Tabla suplementaria 3:** Características generales, antropométricas y bioquímicas de las diferentes categorías de consumo de alcohol basal de la población de estudio Emiliano Zapata, Hidalgo (Medición basal)

	<b>Abstemios</b>	<b>Moderado</b>	<b>Excesivo</b>	<b>P</b>
N= 379	N= 177	N= 12	N=190	
	177(46.7%)	12 (3.1%)	190 (50.1%)	
Edad (años)	48.8 ± 14.5**	46.17 ± 14.0	44.6 ± 13.9**	0.898
<b>Estatura (m)</b>	<b>1.56 ± 8.69</b>	<b>1.55 ± 11.0**</b>	<b>1.57 ± 8.11**</b>	<b>0.007*</b>
Peso (kg)	69.7 ± 12.2	69.6 ± 14.3	70.5 ± 13.6	0.204
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28.6 ± 4.94</b>	<b>29.1 ± 7.85**</b>	<b>28.4 ± 4.86</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Sobrepeso y obesidad n, (%)	129 (73)	56 (69)	92 (75)	0.645
Tabaquismo n, (%)	31 (17.6)	13 (187.1)	27 (21.4)	0.645
Porcentaje de grasa (%)	33.9 ± 7.79	32.3 ± 7.41	33.77 ± 6.80	0.333
<b>Cadera (cm)</b>	<b>101.9 ± 10.25</b>	<b>102.6 ± 13.7**</b>	<b>100.6 ± 9.94**</b>	<b>0.005*</b>
<b>Cintura (cm)</b>	<b>92.6 ± 11.6**</b>	<b>90.83 ± 15.5**</b>	<b>91.7 ± 11.4</b>	<b>0.006*</b>
Glucosa (mg/dL)	82.9 ± 16.2 **	81.0 ± 14.9	79.3 ± 15.06**	0.572
HbA1C (%)	5.48 ± 0.56	5.46 ± 0.52	5.39 ± 0.51	0.470
Colesterol (mg/dL)	189.0 ± 44.0	189.7 ± 42.1	181.9 ± 45.47	0.766
HDL (mg/dL)	44.6 ± 10.2	45.5 ± 10.0	45.8 ± 10.6	0.826
LDL (mg/dL)	105.0 ± 31.0	105.8 ± 24.6	103.6 ± 31.9**	0.067
<b>Insulina (uUI/mL)</b>	<b>9.97 ± 6.26</b>	<b>10.7 ± 8.29**</b>	<b>9.82 ± 6.03**</b>	<b>0.003*</b>
HOMA IR	2.41 ± 1.98	2.35 ± 2.27	2.21 ± 2.27	0.184
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>204.6 ± 127.7**</b>	<b>192.4 ± 186.8</b>	<b>177.0 ± 122.1**</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Relación Triglicéridos / cHDL</b>	<b>5.14 ± 6.14**</b>	<b>4.81 ± 6.23</b>	<b>4.22 ± 5.9**</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Resistencia a la insulina (HOMA IR) n, (%)	55 (32)	24 (32)	31 (25.2)	0.329
Resistencia a la insulina (Tg/cHDL) n,(%)	105 (62)	40 (54)	66 (53)	0.273
<b>ALT (U/L)</b>	<b>26.14 ± 15.1</b>	<b>31.1 ± 23.9**</b>	<b>24.2 ± 11.6**</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>AST (U/L)</b>	<b>25.0 ± 10.0</b>	<b>26.6 ± 15.7**</b>	<b>23.7 ± 6.66**</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>GGT (U/L)</b>	<b>33.7 ± 23.9</b>	<b>38.5 ± 18.65**</b>	<b>30.6 ± 22.6**</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Relación AST/ALT	1.06 ± 0.34	0.98 ± 0.30**	1.10 ± 0.38**	0.056
Hipertensión n, (%)	35 (20)	15 (20)	25 (20)	0.998
Hipercolesterolemia n, (%)	36 (21)	14 (18)	27 (21)	0.854
Hipertrigliceridemia n, (%)	34 (20)	14 (19)	28 (22)	0.800

Categorías de consumo de alcohol: Abstemios 0g, moderado 1 a14.9g y excesivo ≥15 g

\*Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de P ≤ 0.05

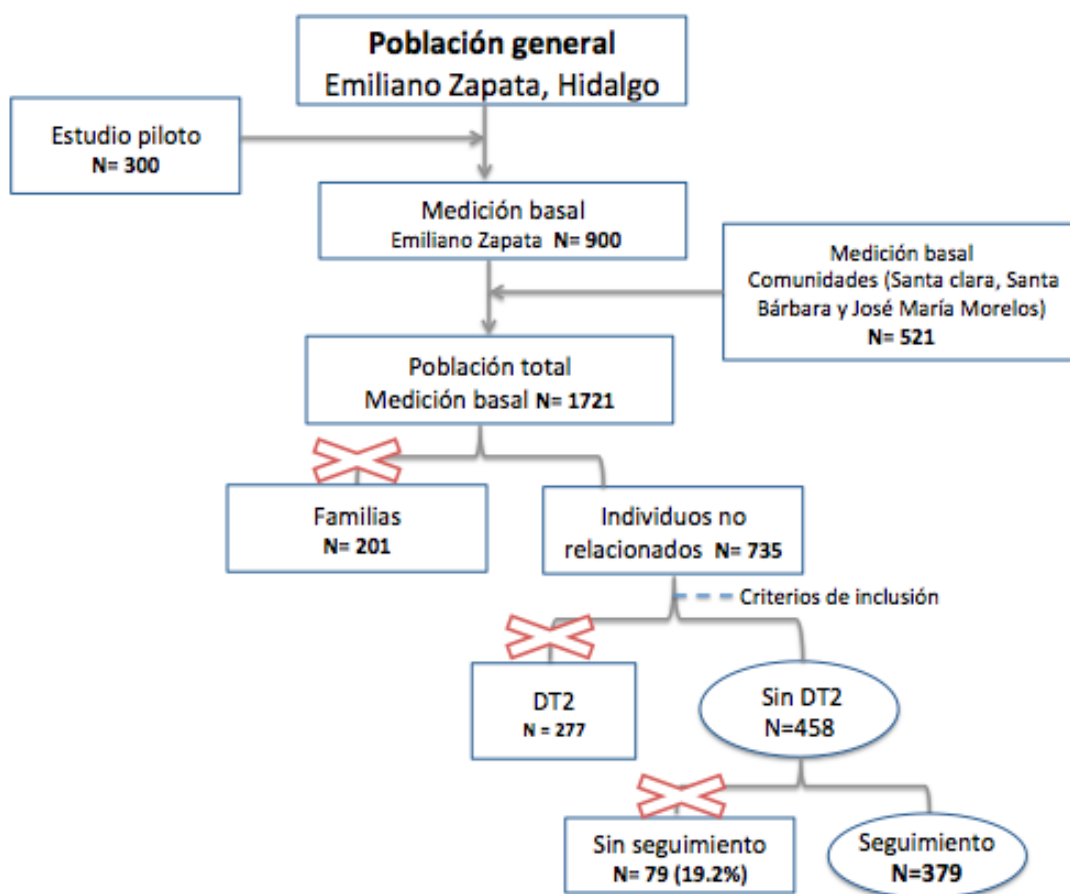
\*\* Diferencia entre grupos comprobadas por pruebas post hoc

Se realizó prueba de T de Student para variables continuas y X<sup>2</sup> para variables categóricas

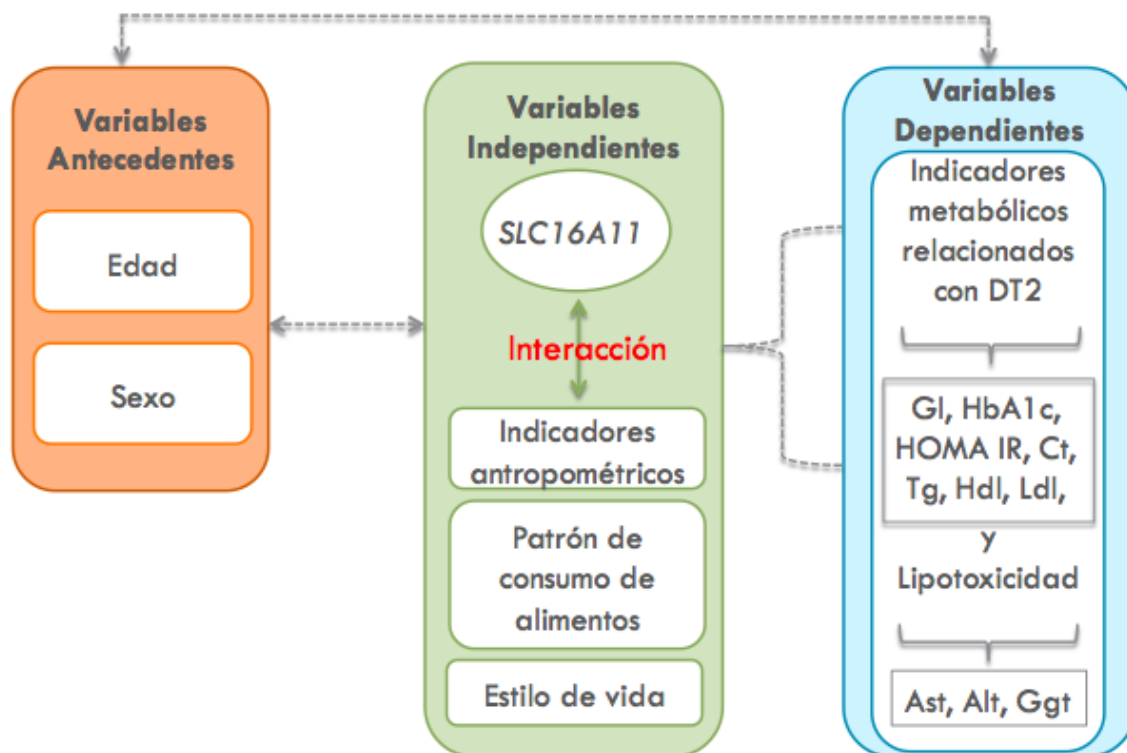
RI: Resistencia a la insulina, PCT: Pliegue cutáneo tricipital, PCB: Pliegue cutáneo bicipital, PSI: Pliegue supailíaco, PSE: Pliegue subescapular, HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; HOMA IR, Homeostasis model assesment to measure insulin resistance, Modelo de homeostasis para evaluar resistencia a la insulina. AST (Aspartato aminotransferasa), ALT Alanino aminotransferasa, GGT *Gama*-glutamil transferasa.

## XVII. Anexos

### Anexo 1: Diagrama del Marco muestral



**Anexo 2:** Marco Conceptual





### Anexo 3: Cronograma de actividades.

Actividad	2015												2016												2017											
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dec	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dec	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep					
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Elaboración de protocolo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X											
Recolección de datos de formatos de vaciado, muestras rotuladas y elaboración de base de datos.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X																	
Trabajo de campo: Obtención de datos de seguimiento.				X	X	X					X							X	X																	
Elaboración de base de datos conjunta de medición basal y seguimiento						X	X	X			X							X	X																	
Extracción de DNA								X	X	X	X							X	X																	
Análisis de marcadores de ancestría								X	X	X	X							X	X																	
Busqueda de variantes genéticas													X	X	X	X				X																
Análisis estadístico								X	X	X									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Análisis de dieta												X	X	X					X	X																
Análisis de estilo de vida																		X	X	X	X	X	X	X												
Genotipificación de variantes genéticas																								X	X	X	X									
Estructuración de Informe Final																												X	X	X						
Presentación final																															X					

Actividades realizadas  1° Semestre  2° Semestre  3° Semestre  4° Semestre



2.4 ¿Usted sabe leer y escribir?

- Sí  No

2.5 ¿Cuál es su nivel máximo de estudios?

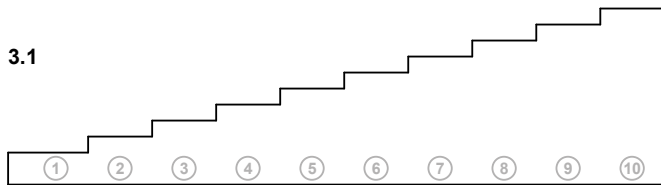
- Sin estudios
- Carrera técnica incompleta
- Primaria incompleta
- Carrera técnica completa
- Primaria completa
- Licenciatura incompleta
- Secundaria incompleta
- Licenciatura completa
- Secundaria completa
- Posgrado incompleto
- Bachillerato incompleto
- Posgrado completo
- Bachillerato completo
- Posdoctorado

**3. NIVEL SOCIOECONÓMICO**

"Tomando en cuenta la situación familiar, marque sobre el número, el peldaño de la escalera en el cual considere encontrarse. Tomando en cuenta que:"

1. En la parte más baja de la escalera (peldaño 1) se encuentran los que tienen poder adquisitivo casi nulo, poco dinero; los integrantes de la familia poseen menor nivel escolar y el peor empleo o carecen de él.

2. En la parte más alta de la escalera (peldaño 10) están los que tienen grandes fuentes de ingresos financieros, mejor educación y mejor trabajo."



**4. TABAQUISMO**

**Adicciones**

4.1 ¿En los últimos 12 meses ha fumado?

- Sí
- No ➔ **pase a la preg 4.3**
- No responde
- No sabe

4.2 ¿Cuántos cigarros fuma al día? (En caso de ser fumador actual)

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

4.3 ¿Convive con personas que fuman?

- Si  No

4.4 ¿En los últimos 12 meses ha consumido algún tipo de droga?

- Si
- No ➔ **pase a la preg. 4.6**

4.5 ¿En los últimos 12 meses ha usado drogas intravenosas?

- Si  ¿Cuál? \_\_\_\_\_

- No

4.6 ¿Usted acostumbra cocinar en ...?

- Estufa de gas
- Carbón
- Leña
- Otro

¿Cuál? \_\_\_\_\_

**5. CONSUMO DE FÁRMACOS**

5.1 ¿Consume regularmente aspirina?

- Sí ➔ **pase a la preg 5.2**
- No ➔ **pase a la preg 5.6**
- No sabe
- No responde

5.2 Número de aspirinas que consume regularmente al día

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

5.4 Dosis usual de la pastilla que toma (mg)

\_\_\_\_\_

5.5 ¿Cuál es el motivo por el cual consume aspirina?

- Problemas del corazón
- Dolor
- Otro

¿Cuál? \_\_\_\_\_

5.6 ¿Consumo medicamento para reducir la presión arterial?

- Sí ➔ **pase a la preg 5.7**
- No ➔ **pase a la preg 5.8**
- No sabe
- No responde







Bebida	6.2 En los últimos 12 meses ¿tomó...?	6.3 En los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia usted consumió.....?	6.4 En los últimos 30 días ¿Tomó.....?	6.5 ¿Cuántas copas por ocasión toma usted.....?	6.6 Durante los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia tomó 5 o más copas?	6.7 Usualmente consume ... con las comidas?																																									
¿Hay alguna otra bebida que no mencioné que haya consumido con frecuencia en los últimos 12 meses?  <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> Sí ¿Cuál? _____  <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> No sabe	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> No sabe / No contesta	<input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> No sabe	Número de copas <table border="1"> <tr><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>3</td><td>3</td></tr> <tr><td>4</td><td>4</td></tr> <tr><td>5</td><td>5</td></tr> <tr><td>6</td><td>6</td></tr> <tr><td>7</td><td>7</td></tr> <tr><td>8</td><td>8</td></tr> <tr><td>9</td><td>9</td></tr> </table> <input type="radio"/> Mezclado	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	Tipo de copa <table border="1"> <tr><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>3</td><td>3</td></tr> <tr><td>4</td><td>4</td></tr> <tr><td>5</td><td>5</td></tr> <tr><td>6</td><td>6</td></tr> <tr><td>7</td><td>7</td></tr> <tr><td>8</td><td>8</td></tr> <tr><td>9</td><td>9</td></tr> </table> <input type="radio"/> No sabe	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	<input type="radio"/> Ninguna vez <input type="radio"/> No sabe / No contesta <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> Sí  <input type="radio"/> No  <input type="radio"/> No sabe  <input type="radio"/> No responde
0	0																																														
1	1																																														
2	2																																														
3	3																																														
4	4																																														
5	5																																														
6	6																																														
7	7																																														
8	8																																														
9	9																																														
0	0																																														
1	1																																														
2	2																																														
3	3																																														
4	4																																														
5	5																																														
6	6																																														
7	7																																														
8	8																																														
9	9																																														

6.8 Considera que en el último año su consumo de alcohol ha sido:

- "Abstinencia" (No consumió alcohol)  
 "Bajo consumo" (Tomaba ocasionalmente sin llegar a sentirse borracho)  
 "Consumo moderado"(tomaba ocasionalmente y muchas ocasiones se sentía borracho)  
 "Consumo fuerte"(Tomaba muy frecuentemente y siempre se sentía borracho)

6.9 ¿A qué edad inició a tomar bebidas alcohólicas?

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

6.10 ¿Hace cuántos años dejó de tomar bebidas alcohólicas?

(Sólo para aquellos que dejaron de tomar)

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

< de 12 meses

## 7. VACUNALES Y TRANSFUSIONALES

7.1 En los últimos 12 meses, ¿ha recibido transfusión de sangre?

- Sí     No     No sé

7.3 En el último año, ¿se ha realizado algún tatuaje?

- Sí  
 No

7.4 Durante los últimos 12 meses, ¿se ha vacunado contra la hepatitis B?

- Sí                       No                       No sé

7.5 Durante los últimos 12 meses ¿se ha vacunado contra el tétanos?

- Sí                       No                       No sé

7.6 Durante los últimos 12 meses ¿se ha vacunado contra sarampión y rubéola?

- Sí                       No                       No sé

7.7 En el último año, ¿ha sido vacunado contra la influenza?

- Sí                       No

7.8 ¿Presentó alguna reacción a la vacuna?

- Sí     No    ¿Cuál? \_\_\_\_\_

## SOLO PARA MUJERES

7.9 En el último año, ¿se ha vacunado contra el virus del papiloma humano?

- Sí     No → **Pase a la sección 8**     No sé

## 8. DIETA Y CONSTITUCIÓN CORPORAL

A continuación le haremos algunas preguntas sobre su alimentación. Es importante que conteste de la forma más detallada y sincera posible. Recuerde que cada persona tiene diferentes hábitos alimenticios, por lo que no hay respuestas buenas o malas

8.1 Generalmente, en un día entre semana, ¿Cuántas comidas hace?

- Una comida por día  
 Dos comidas por día  
 Tres comidas por día  
 Cuatro comidas por día o más

8.2 ¿Acostumbra desayunar?

- Sí, diariamente
- Sí, tres o más veces a la semana
- Sí, menos de tres veces por semana
- Nunca

8.3 ¿Cuál de las siguientes considera usted como su comida más fuerte en una semana normal?

- Desayuno
- Comida
- Cena

8.4 ¿Cuántos vasos de agua simple toma al día?

- Casi nunca o nunca tomo agua simple
- 1 a 2 vasos de agua simple al día
- 3 a 5 vasos de agua simple al día
- 6 o más vasos de agua simple al día

8.5 Generalmente, ¿Adiciona sal a sus alimentos cuando los consume?

- Siempre o casi siempre
- A veces
- No, nunca adiciono sal a mis alimentos

### 8.6 FRECUENCIA DE CONSUMO

ALIMENTOS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
	Temporada	Nunca o menos de una vez al mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
1. Verduras: nopales, ejotes, calabaza chayote, col, espinacas, acelgas, zanahoria, coliflor (1 taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Frutas: fresas, papaya, melón, sandía (1 taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Frutas: naranja, manzana, toronja (1 pza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Frutas: plátano, mango, pera (1/2 pza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Tortilla de maíz (1 pieza de 30g)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Pan de caja (1 rebanada)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Pan bolillo o tortilla de harina (1/2 pieza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Pan: Cuerno, dona, reb. panque, pay (1/3 pieza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Hojuelas de cereal (1/2 taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Barrita de cereal (1 pieza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Arroz o sopa de pasta o atole (1/2 taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Tamal (1/3 pieza aprox. 30g)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Botanas tipo fritura: papas, fritos (1/2 taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Elote o papa (1/2 pieza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Frijoles, garbanzo, habas, lentejas (1/2 taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Pescado blanco: mero, mojarra, etc (40g)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Pollo: pechuga, muslo (30g)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Carne de res o cerdo magra, atún agua, queso panela, pechuga de pavo (40g)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Carne de res o cerdo c/grasa, atún aceite, queso Oaxaca o manchego, salchicha o jamón (35g)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Huevo entero (1 pza.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Leche o yogurt entera (240 ml)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Leche o yogurt descremado (240 ml)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Aceite, crema, mantequilla, manteca (1 cdta.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Cacahuete, nuez, almendras (10 pzas.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Chorizo, queso de puerco, tocino (20g)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Azúcar, miel, cajeta, chocolate (2 cdtas.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Refresco y/o bebidas dulces (no light)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Refresco y/o bebidas dulces (light)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. Jugo y/o agua natural (ejemplo: naranja, jamaica, limón, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>







11.7 En los últimos 12 meses ¿Le han practicado la prueba para detectar cáncer cérvico-uterino (Papanicolau)?

- Sí → pasar pregunta siguiente  
 No → pasar a pregunta 11.10

11.8 ¿Cuál fue el resultado?

---

---

---

11.9 ¿Cuándo fue la última vez que se realizó la prueba?

Mes		Año	
0	0	0	0
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9

11.10 En los últimos 12 meses, ¿buscó o recibió atención para exploración mamaria? (solo mujeres)

- Sí en la institución a la que estoy afiliado  
 Sí en otra institución diferente a la que estoy afiliado  
 No → pasar a pregunta 11.12

11.11 ¿Cuándo fue la última vez que se practicó una mastografía?

Mes		Año	
0	0	0	0
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9

Nunca me he practicado

11.12 En los últimos 12 meses ¿Ha estado embarazada?

- Sí → pasar pregunta siguiente  
 No → pasar a la pregunta 11.15  
 No sabe  
 No contesta

11.13 ¿Llevó control prenatal?

- Sí  No  No sabe  No contesta

11.14 En los últimos 12 meses, ¿buscó o recibió atención para cuidado del puerperio (posparto)? (solo mujeres)

- Sí en la institución a la que estoy afiliado  
 Sí en otra institución diferente a la que estoy afiliado  
 No

11.15 ¿Cuántos embarazos en total ha tenido incluyendo abortos?  
en caso de ser 0 pase a la siguiente sección

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11 o más

¿De estos embarazos cuántos han sido ....

11.16 Nacidos vivos vía vaginal?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11 o más

11.17 Nacidos vivos vía cesárea?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11 o más

11.18 Nacidos vivos, que hayan fallecido antes de cumplir un año de edad?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11 o más

11.19 Nacidos muertos?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11 o más

11.20 Abortos?

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11 o más

11.21 Durante alguno de sus embarazos, ¿le diagnosticaron diabetes gestacional?

- Sí  No sabe  
 No → pasar a la 11.23  No contesta

11.22 ¿En qué embarazo le diagnosticaron?  
(puede contestar más de una opción)

1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

11.23 Durante alguno de sus embarazos, ¿Le diagnosticaron pre-eclampsia? (que se le subiera la presión)

- Sí  No sabe  
 No → Pase a la siguiente sección  No contesta

11.24 ¿En qué embarazo le diagnosticaron?  
(puede contestar más de una opción)

1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

11.25 ¿Tuvo alguna complicación?

- Sí ¿Cuál? \_\_\_\_\_  
 No  
 No sabe  
 No contesta

## 12. SEXUALIDAD

12.1 ¿Alguna vez ha tenido relaciones sexuales?

- Sí  No → Pase a la sección 13

12.2 ¿A qué edad tuvo relaciones sexuales por primera vez?

Años

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

12.3 En su primera relación sexual, ¿Utilizó condón para protegerse?

- Sí  No  No sabe  No contesta

12.4 Derivado de su primera relación sexual, ¿quedó embarazada?

- Sí  No  No sabe  No contesta

12.5 En los últimos 12 meses, ¿Cuántas parejas sexuales masculinas ha tenido ?

Parejas

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

12.6 En los últimos 12 meses, ¿Cuántas parejas sexuales femeninas ha tenido?

Parejas

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

12.7 En los últimos 12 meses, ¿Ha tenido o se le ha diagnosticado alguna enfermedad de transmisión sexual?

- Sí  
 No **PASE A LA SECCIÓN 13**  
 No sabe / recuerda

12.8 ¿De las enfermedades de transmisión sexual enlistadas a continuación, cuál o cuáles ha padecido en los últimos 12 meses?

	Sí	No	No sabe
Sífilis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herpes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infección por VPH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gonorrea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infección por molusco contagioso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infección por virus hepatitis B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infección por virus hepatitis C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
VIH/SIDA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otra	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cuál?			

12.9 En los últimos 12 meses, ¿buscó o recibió atención para planificación familiar?

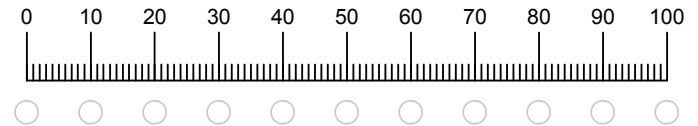
- Sí, en la institución a la que estoy afiliado  
 Sí, en otra institución diferente a la que estoy afiliado  
 No

**13. ACTIVIDAD FÍSICA**

Calcule en un día típico el número de horas que le dedica a las siguientes actividades	Número de horas
Número de horas que usted duerme	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13
Número de horas que está sentado	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13
Número de horas que usted se levanta y camina	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13
Número de horas en las que usted sube escaleras o hace ejercicio en casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13
Número de horas en las que hace actividades pesadas y ejercicio intenso como nadar, yoga, ejercicios aeróbicos, etc.	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10 <input type="radio"/> 11 <input type="radio"/> 12 <input type="radio"/> 13
Total de horas deberá sumar	<b>24</b>

**14. CALIDAD DE VIDA**

14.1 Elija la calificación que mejor describa su estado de salud al día de hoy, tomando en cuenta que "0" es el peor estado de salud imaginable y "100" el mejor estado de salud imaginable



14.2 Comparado con su estado de salud durante los últimos 12 meses, su salud hoy es: (LEER OPCIONES)

- Mejor  Peor  No sabe  
 Igual  Ninguno

**15. SERVICIOS DE SALUD**

15.1 En los últimos 12 meses, ¿Acudió a consulta con algún médico?

- Sí  No sabe  
 No **Pase a pregunta 15.4**  No contesta

15.2 ¿Cuántas veces?

- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12  Más de 12

15.3 ¿Cuál fue el motivo de la consulta médica?

---



---



---

