



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

**FACULTAD DE NUTRICIÓN**

**ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES *INS* E *IRS1*  
CON EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO II Y DESCONTROL  
METABÓLICO EN SUJETOS MEXICANOS.**

**TESIS**

**P R E S E N T A:**

Licenciada en Nutrición

**ALEJANDRA MELÉNDEZ GONZÁLEZ.**

Que para obtener el grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN**

**DIRECTORA DE TESIS:**

Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez

**COMITÉ TUTORAL:**

- Dra. Dolores Azucena Salazar Piña
- Dra. Delia Vanessa López Guerrero
- Dra. María Alejandra Terrazas Meraz

CUERNAVACA, MORELOS

ABRIL, 2023.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), con número de apoyo 773421, por la beca otorgada durante el tiempo de maestría.

Al Programa Salud y Ambiente, del Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM.

A mi familia y amigos. Principalmente a mi hermana, quien es mi pilar y mi motivo para seguir adelante. A mi abuela de quien aprendí valentía y dedicación. A mi mamá y abuela, por su apoyo incondicional. A mis tíos y primos, especialmente a la familia González Strever, por su apoyo en este momento tan importante, y por ser mis ejemplos para seguir. A Daniel y a la familia Marín Bustamante, por apoyarme como una verdadera familia. A Cuauhnáhuac y a los amigos que conocí ahí. A mis amigos, Ana, Brandon, Ariadna, Karen y a sus familias. Y a todos aquellos que ahora forman parte de mi familia por haberme aceptado como parte de la suya.

A mis mentores. En especial a la doctora Celeste Martínez, porque siempre ha creído en mí, incluso cuando yo no podía.

A mis compañeros de generación. Porque nos conocimos poco tiempo, pero siempre fuimos unidos. Mary, Mario, Antares y Nori. Que la vida nos vuelva a reunir pronto.

A mis compañeros de maestría y laboratorio, y a todos aquellos que colaboraron en el proyecto.

## RESUMEN:

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónico-degenerativa caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, causada por un estado continuo de resistencia a la insulina (RI). La RI es generada por una combinación de diversos factores de riesgo, dentro los que se destacan los polimorfismos asociados a la vía PI3k/Akt, como los polimorfismos rs1801278 presente en el gen del sustrato receptor de insulina numero 1 (*IRS1*), y el rs3842729, presente en el gen de la insulina (*INS*). Existen pocos estudios que relacionen dichos polimorfismos con indicadores de control metabólicos y el riesgo aditivo para DMT2 en sujetos mexicanos, por lo que el objetivo del presente estudio es determinar la asociación de los polimorfismos de los genes *INS* e *IRS1* con el riesgo de padecer DMT2 y descontrol metabólico en sujetos de población mexicana.

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo observacional derivado de una investigación realizada en sujetos con diagnóstico de DMT2 (ConDMT2) (n=100) comparados por edad y sexo con sujetos sin diagnóstico de esta enfermedad (SinDMT2) (n=99). Se evaluaron datos asociados a descontrol metabólico, además se realizó el análisis de los polimorfismos rs1801278 de *IRS1* y rs3842729 de *INS*. Existió asociación del descontrol de indicadores metabólicos y el riesgo de DMT2 con polimorfismos de los genes *INS* e *IRS1* en población mexicana, ya que los resultados indican que el genotipo heterocigoto (G/A) presente en el polimorfismo del gen *INS* no genera riesgo para la enfermedad de DMT2 en los sujetos analizados, con un valor OR de 0.45 (IC 95% 0.2 - 0.93, p = 0.04). Sin embargo, al agregar otras variables como IMC, nivel de glucosa en ayunas, HbA1c, triglicéridos y colesterol, estos valores se transforman en factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Además, se encontró que el riesgo aditivo de los polimorfismos analizados aumentó a casi el doble (OR 1.88 (IC 1.03 – 3.44) p=0.04) a padecer DMT2.

## **ABSTRACT:**

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic-degenerative disease characterized by elevated blood glucose levels, caused by a continuous state of insulin resistance (IR). IR is generated by a combination of various risk factors, including polymorphisms associated with the PI3k/Akt pathway, such as the rs1801278 polymorphism present in the insulin receptor substrate number 1 gene (*IRS1*), and rs3842729, present in the insulin gene (*INS*). There are few studies that relate these polymorphisms with indicators of metabolic control and the additive risk for T2DM in Mexican subjects, so the objective of the present study is to determine the association of the polymorphisms of the *INS* and *IRS1* genes with the risk of suffering T2DM and metabolic decontrol in subjects of the Mexican population.

A retrospective observational study was carried out derived from an investigation carried out in subjects diagnosed with T2DM (WithT2DM) (n=100) compared by age and sex with subjects without a diagnosis of this disease (WithoutT2DM) (n=99). Data associated with metabolic lack of control were evaluated, as well as the analysis of the *IRS1* rs1801278 and *INS* rs3842729 polymorphisms. There was an association between the lack of control of metabolic indicators and the risk of T2DM with polymorphisms of the *INS* and *IRS1* genes in the Mexican population, since the results indicate that the heterozygous genotype (G/A) present in the *INS* gene polymorphism does not generate risk for the T2DM disease in the subjects analyzed, with an OR value of 0.45 (95% CI 0.2 - 0.93,  $p = 0.04$ ). However, by adding other variables such as BMI, glucose level, HbA1c, triglycerides, and cholesterol, these values become risk factors for the development of the disease. In addition, it was found that the additive risk of the polymorphisms analyzed increased almost twice (OR 1.88 (CI 1.03 - 3.44)  $p=0.04$ ) of suffering T2DM.

# ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS: .....	I
RESUMEN: .....	II
ABSTRACT: .....	III
ÍNDICE GENERAL .....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS .....	VI
ÍNDICE DE TABLAS .....	VII
ÍNDICE DE ECUACIONES.....	IX
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	X
I. ANTECEDENTES .....	1
1.1 Diabetes Mellitus .....	1
1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 .....	1
1.2.1 Insulina .....	5
1.2.1.1 Vía de la insulina por PI3K/Akt .....	5
1.2.2 Polimorfismos y Diabetes Mellitus Tipo 2 .....	7
1.2.2.1 <i>Gen INS</i> .....	13
1.2.2.2 <i>Gen IRS1</i> .....	14
II. JUSTIFICACIÓN .....	15
III. HIPÓTESIS .....	16
IV. OBJETIVOS.....	16
4.1 Objetivo general.....	16
4.2 Objetivos específicos .....	16
V. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	17
5.1 Determinación de IMC .....	18
5.2 Evaluación bioquímica .....	18
5.3 Obtención de DNA.....	19
5.3.1 Genotipificación .....	19
5.3.2 PCR-RFLP .....	20
5.2 Análisis estadístico .....	21
VI. RESULTADOS.....	24

6.1 Evaluación de la población de estudio.....	24
VII. DISCUSIÓN.....	35
VIII. CONCLUSIÓN.....	40
IX. ANEXOS.....	41
9.1 Anexo I.....	41
9.2 Anexo II.....	42
9.3 Anexo III.....	43
X. TABLAS COMPLEMENTARIAS.....	44
XI. REFERENCIAS.....	47

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de diabetes por entidad federativa Ensanut 2018-19. ....	3
<b>Figura 2.</b> Vía de señalización de la insulina por PI3K/Akt .....	6

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Valores de referencia en parámetros bioquímicos y antropométricos en sujetos sanos y pacientes con DMT2.....	4
<b>Tabla 2.</b> Estudios previos de asociación de DMT2 con polimorfismos de los genes incluidos en el presente trabajo.....	10
<b>Tabla 3.</b> Oligonucleótidos y condiciones para las pruebas de PCR.....	19
<b>Tabla 4.</b> Condiciones para la prueba PCR-RFLP. ....	20
<b>Tabla 5.</b> Comparación de datos generales de la población en estudio por casos y controles (n=199). ....	24
<b>Tabla 6.</b> Análisis de la categorización de los datos generales para las muestras analizadas. ....	25
<b>Tabla 7.</b> Frecuencia alélica y genotípica de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas. ....	27
<b>Tabla 8.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de IMC.....	28
<b>Tabla 9.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de glucosa en ayunas. ....	29
<b>Tabla 10.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de hemoglobina glucosilada. ....	30
<b>Tabla 11.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas analizada según la clasificación de colesterol. .	32
<b>Tabla 12.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de triglicéridos. ....	33
<b>Tabla 13.</b> RM-multivariado de las interacciones de polimorfismos homocigotos mutantes presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> y el riesgo de padecer DMT2.....	34
<b>Tabla 14.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de IMC.....	44
<b>Tabla 15.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> en la población analizada según la clasificación de glucosa en ayunas.....	44



<b>Tabla 16.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de hemoglobina glucosilada. ....	45
<b>Tabla 17.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de colesterol. ....	45
<b>Tabla 18.</b> Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes <i>INS</i> e <i>IRS1</i> de las muestras analizadas según la clasificación de triglicéridos. ....	46

## ÍNDICE DE ECUACIONES

<b>Ecuación 1.</b> Cálculo de las frecuencias alélicas (49). .....	22
--	----

## **LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.**

**DM:** Diabetes Mellitus

**DMT2:** Diabetes Mellitus Tipo 2

**INS:** Gen de la insulina

**IRS1:** Gen del Sustrato receptor de insulina 1

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

**PI3K:** Fosfatidil inositol 3 cinasa

**RFLP:** Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción

**OR:** Oportunidad Relativa, o razón de momios (*Odds Ratio*)

**SNP:** Polimorfismos de un solo nucleótido

## I. ANTECEDENTES

### 1.1 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por niveles elevados de glucosa en sangre (1,2). Es consecuencia de la deficiencia en la acción de la insulina, causada por una disfunción endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos, que pierden su sensibilidad a la insulina (1,3). La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

1. Diabetes Mellitus Tipo 1: Se refiere a la destrucción de células  $\beta$  del páncreas, que conduce a una deficiencia parcial o absoluta de insulina como resultado de factores inmunológicos.
2. Diabetes Mellitus Tipo 2: Es debida a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de células  $\beta$  del páncreas, o por resistencia a la insulina.
3. Diabetes Mellitus Gestacional: Es un trastorno caracterizado por resistencia a la insulina, diagnosticado durante el embarazo.
4. Tipos específicos de diabetes con causas conocidas: Como las causadas por enfermedades que implican una deficiencia exocrina pancreática, endocrinopatías, defectos genéticos de la función de las células  $\beta$  del páncreas, defectos genéticos de la acción de la insulina, infecciones o por enfermedad autoinmune (1,4).

### 1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

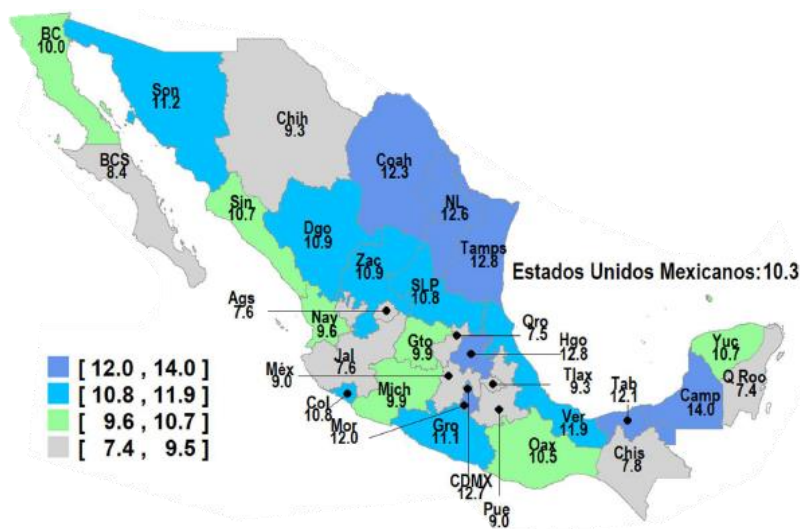
La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), anteriormente conocida como "diabetes no dependiente de insulina" o "diabetes de inicio en adultos" (4,5), es una enfermedad crónico-degenerativa que se distingue por la presencia de resistencia a la insulina, condición en la que las células que habitualmente responden a la insulina dejan de hacerlo; o por una deficiencia relativa de esta hormona en el

organismo (5). Se asocia con una falta de adaptación al incremento en la demanda de insulina (3,5).

Según la normativa nacional para la prevención de la diabetes, se establece el diagnóstico de DMT2 si existe presencia de los síntomas característicos de la enfermedad: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso (6,7); Una glucemia plasmática en ayuno mayor a 126 mg/dL, glucemia plasmática casual mayor a 200 mg/dL; y una prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor o igual 6.5% (7).

De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes, actualmente esta enfermedad afecta a más de 463 millones de personas en todo el mundo, y se prevé que para el 2030 existan a nivel mundial 578 millones personas con este padecimiento (8).

En México, según los datos obtenidos de la Encuesta de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018-19 10.3% de la población de 20 años y más (Figura 1), presentó diagnóstico médico previo de diabetes, siendo los estados de Campeche (14%), Tamaulipas (12.8%), Hidalgo (12.8%), Ciudad de México (12.7%) y Nuevo León (12.6%) los estados con la mayor prevalencia de esta enfermedad (Figura 1) (9). En la ENSANUT 2021, se reportó que 15.8% de la población padecía DM, de los cuales, 5.4% desconocía su condición (10).



**Figura 1.** Porcentaje de la población de 20 años y más con diagnóstico médico previo de diabetes por entidad federativa Ensanut 2018-19.

Ags.: Aguascalientes; B.C.: Baja California; B.C.S.: Baja California Sur; Camp.: Campeche; CDMX: Ciudad de México; Coah.: Coahuila; Col.: Colima; Chis.: Chiapas; Chih.: Chihuahua; Dgo.: Durango; Gto.: Guanajuato; Gro.: Guerrero; Hgo.: Hidalgo; Jal.: Jalisco; Méx.: Estado de México; Mich.: Michoacán; Mor.: Morelos; Nay.: Nayarit; N.L.: Nuevo León; Oax.: Oaxaca; Pue.: Puebla; Qro.: Querétaro; Q.R.: Quintana Roo; S.L.P.: San Luis Potosí; Sin.: Sinaloa; Son.: Sonora; Tab.: Tabasco; Tams.: Tamaulipas; Tlax.: Tlaxcala; Ver.: Veracruz; Yuc.: Yucatán; Zac.: Zacatecas. Obtenido de ENSANUT 2018 (9).

Diversos factores influyen en la aparición y desarrollo de complicaciones en esta enfermedad, como una vida sedentaria, sobrepeso u obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, dieta rica en hidratos de carbono, factores hormonales, microbiota intestinal, y la herencia poligénica (3,11), por lo que se recomienda que el diagnóstico de DMT2 sea realizado de manera integral con otras condiciones clínicas asociadas a la resistencia a la insulina (7).

Las complicaciones directas de la DMT2 son estados metabólicos graves, como hiperglucemias, hipoglucemias, cetoacidosis diabética y acidosis láctica (12), que pueden dar lugar a trastornos graves como neuropatías, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, pérdida de la visión, inmunosupresión, entre otras (13), y pueden causar la muerte de quienes las padecen (2).

Por ello, es necesaria la continua evaluación del estado de salud de estos pacientes, y el cumplimiento de las metas de control metabólico (Tabla 1) que incluyen el alcanzar cifras adecuadas de glucosa en sangre, colesterol total, colesterol de baja densidad (C-LDL), colesterol de alta densidad (C-HDL), triglicéridos, presión arterial, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal y hemoglobina glucosilada (7,14,15).

**Tabla 1.** Valores de referencia en parámetros bioquímicos y antropométricos en sujetos sanos y pacientes con DMT2.

Parámetros bioquímicos y antropométricos	Valores recomendables en pacientes sanos	Ref.	Valores recomendables en pacientes con DMT2	Ref.
Glucemia en ayunas (mg/dL)	<126	(7)	90 - 130	(4)
Glucemia posprandial de dos horas (mg/dL)	<200	(7)	<180	(4)
HbA1c (%)	<6.5%	(7)	< 7	(16)
Colesterol total (mg/dL)	< 200	(17)	< 200	(7)
Triglicéridos en ayuno (mg/dL)	< 150	(17)	< 150	(7)
C-LDL (mg/dL)	< 100	(17)	< 100	(7)
C-HDL (mg/dL)	> 40	(17)	> 40	(7)
Presión arterial (mmHg)	<120/80	(18)	<140/80	(7)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	>18.5 y < 25	(7)	>18.5 y < 25	(16)
Circunferencia de cintura (cm)	< 90 para hombres y < 80 para mujeres	(19)	< 94 para hombres y < 90 para mujeres	(16)

HbA1c: Hemoglobina glucosada; IMC: Índice de masa corporal; C-LDL: Colesterol lipoproteínas de baja densidad, C-HDL: Colesterol lipoproteínas de alta densidad.

La resistencia a la insulina también se ha asociado con el desarrollo de dislipidemias, esto es debido a que la insulina inhibe la lipólisis, provocando la falta de función de la insulina, que se genere una mayor movilización de ácidos grasos libres y se provoque un aumento de triglicéridos plasmáticos y C-HDL plasmático bajo, lo que da como resultado un mayor riesgo de enfermedades cerebrovasculares (20).

### **1.2.1 Insulina**

La insulina (INS) es una hormona anabólica, miembro de la familia de péptidos denominada “factores de crecimiento insulinoides” (3). Es un péptido de 51 aminoácidos producido y secretado a la sangre por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos de Langerhans (5,21). El gen de la insulina tiene una longitud aproximada de 1.5 Kb, se ubica en el cromosoma 11p15.5 y está compuesto por 3 exones y 2 intrones, de los cuales sólo el segundo y el tercer exón codifican proteínas (22,23).

La insulina está involucrada en el metabolismo de la glucosa (3,21), el metabolismo de lípidos, la producción hepática de VLDL, activa la lipoproteinlipasa (24), regula el metabolismo del ciclo de las pentosas fosfato y la síntesis de glucógeno en el hígado (25), y es inducida principalmente en respuesta al incremento de glucemia (3).

Además, esta hormona es responsable de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares; aumenta la absorción de glucosa de la sangre, en el hígado inhibe la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis, y promueve la síntesis de proteínas. Sus acciones biológicas se inician cuando se une con su receptor (5).

#### **1.2.1.1 Vía de la insulina por PI3K/Akt**

En el tejido del músculo esquelético, cardíaco y tejido adiposo, el ingreso de glucosa es estimulado por insulina por la vía PI3K/Akt (26). El receptor de insulina (IR) es una glucoproteína integral de membrana, el cual está formado por dos subunidades  $\alpha$ , que contienen el sitio de unión para la insulina; y dos subunidades  $\beta$ , que son activados por autofosforilación de varios residuos de tirosina (5).

Los residuos autofosforilados son reconocidos por diferentes proteínas adaptadoras, entre las que se incluyen miembros de la familia del sustrato del

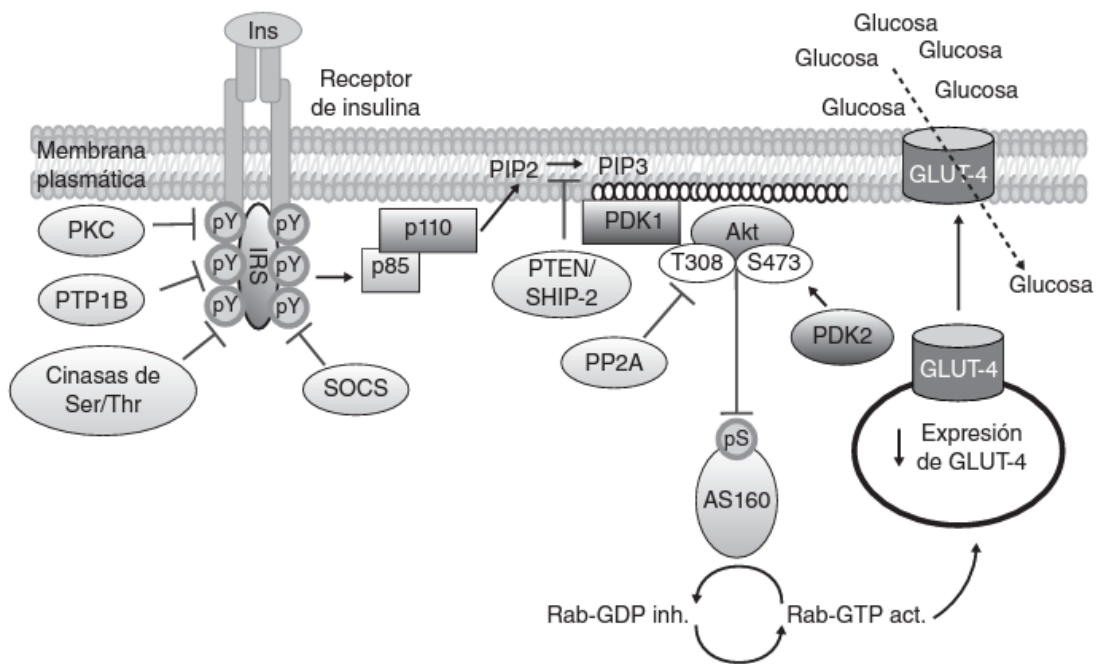


receptor de insulina (IRS), que es el principal mediador de las acciones metabólicas de la insulina, especialmente la isoforma 1 (IRS1) (3,5).

El gen del sustrato del receptor de insulina 1 (*IRS1*) tiene una longitud de 68.4 kb, contiene dos exones y está ubicado en el cromosoma 2q36 (27)

El sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) juega un papel crítico en la señalización de la insulina y su control tiene un lugar importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina.

El IRS1 es fosforilado por la cinasa del receptor de la insulina, posteriormente se une a la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), lo cual provoca la activación de la vía (Figura 2) (5).



**Figura 2.** Vía de señalización de la insulina por PI3K/Akt  
 IRS1: Sustrato receptor de insulina 1; Ins: Insulina; PI3K: Fosfatidilinositol – 3 cinasa; GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4. Modificado de (5).

La interacción entre las subunidades reguladoras y las proteínas IRS1 provoca la activación de la subunidad catalítica de PI3K (heterodímeros formados por una subunidad reguladora como *p85α*, *p55α*, *p50α*, *p85β* o *p55PIK*, y una subunidad catalítica *p110α*, *p110β* o *p110δ*) (26). La PI3K fosforila a fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) para producir fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) (3,26).

El PIP3 sirve como sitio de unión para cinasas como PDK1 (cinasa dependiente de fosfoinositidos-1), y Akt o proteína cinasa B (PKB) (26,28). Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina, como incorporando la glucosa a la célula a través de la translocación de GLUT4 (5,26,28).

La fosforilación de tirosina de IRS1 sirve como molécula de acoplamiento para efectores posteriores como la fosfatidilinositol 3-cinasainasa (PI3K) y la fosfotirosina fosfatasa-2 (29), lo que resulta en una disminución de las moléculas del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en la membrana externa de los tejidos musculares y adiposos. Esto disminuye la captación de glucosa en estos tejidos desde la sangre, y puede producir resistencia a la insulina y DMT2 (30).

A nivel molecular, la resistencia a la insulina es la consecuencia de las alteraciones en la señalización de esta hormona, que puede deberse a variantes genéticas postraduccionales de su receptor o de proteínas efectoras localizadas río abajo del mismo, como los polimorfismos (5).

### **1.2.2 Polimorfismos y Diabetes Mellitus Tipo 2**

Los polimorfismos son variantes del genoma que se transmiten a la descendencia y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones. Los polimorfismos son de interés debido a su peso en el desarrollo de enfermedades o su posible influencia ante factores de riesgo (31).

Los polimorfismos de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphism, SNP) son los más frecuentes, y como su nombre lo indica, son variantes de una base nitrogenada en la secuencia nucleotídica normal del genoma de algunos

individuos (31). Se han reportado cerca de 11 millones de SNP, y se encuentran en promedio cada 250 pb (32).

Se distinguen de las mutaciones por su frecuencia, ya que los polimorfismos se presentan en una proporción mayor al 1% (33); y también se distinguen por su penetrancia, puesto que en el caso de las mutaciones, los portadores de la variante suelen manifestar la enfermedad con una alta probabilidad (31), mientras que los polimorfismos solo pueden influir en la aparición de la enfermedad en presencia de otros factores de riesgo detonantes (31,32).

Se clasifican de acuerdo con la región donde se ubican y al efecto que ejercen, en: iSNP, si están localizados en regiones intrónicas; cSNP, en regiones codificantes (exones); rSNP, en regiones reguladoras, y gSNP, localizados en regiones intergenómicas. Los cSNP pueden estar representados por SNP's sinónimos (sSNP) o no sinónimos (nsSNP) (33).

- Reguladores (rSNP y miR-rSNP): Localizados en los promotores de genes codificantes de proteínas y no codificantes y afectan la expresión génica (34).
- Estructurales (srSNP y miR-srSNP): Se ubican en la estructura de los mRNA precursores (pre-mRNA) y los mRNA maduros se denominan SNP RNA estructurales (srSNP). Estos alteran la traducción, la estabilidad, la longitud y la interacción de mRNA/miRNA, además de la estructura, el procesamiento y la función de los miRNA (34).
- Codificantes: Se denominan sinónimos (sSNP; involucran un cambio de nucleótido y de codón, pero no de aminoácido) y no sinónimos (nsSNP; cambio de aminoácido). Los nsSNP se subdividen en nsSNP sin sentido (missense) y de sentido erróneo (nonsense). Los primeros generan un cambio de un aminoácido. y los segundos generan un codón de paro y terminación prematura de la proteína (34).

Dentro de los genes que intervienen en la regulación de las principales proteínas de la vía de señalización de la insulina por PI3K/Akt, se destacan el *INS* e *IRS1*. A continuación, en la tabla 2, se presenta un resumen de estudios relacionados con los polimorfismos de interés, asociados a la enfermedad de DMT2.

**Tabla 2.** Estudios previos de asociación de DMT2 con polimorfismos de los genes incluidos en el presente trabajo.

Gen involucrado	Nombre del autor	Año y país	Enfermedad	Polimorfismos asociados	Población de estudio	Información	Ref.
<i>INS</i>	Kisand, K. & Uibo, R.	2012, Estonia	Diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y diabetes autoinmune latente en adultos (LADA)	<i>INS</i> : -2221Msp/rs3842729.	Población de Estonia. 229 controles no diabéticos, 154 pacientes con DMT1, 65 pacientes LADA y 260 pacientes con DMT2.	No se encontró asociación entre los genotipos con el riesgo de DMT2.	(35)
<i>INS</i>	Lewandowski, L. et al.	2021, Polonia	Concentración plasmática de las isoenzimas superóxido dismutasa e insulina en DMT2	<i>INS</i> : rs3842729	117 individuos de 20 a 84 años, 42 se incluyeron en el grupo de no diabéticos, 23 personas en el grupo de diabéticos, 61 personas en el grupo de no obesos y 56 personas en el grupo de obesos.	Mayor riesgo para padecer DMT2 (OR=1.926) en los individuos con genotipo G/G, mientras que la concentración de glucosa, insulina y HOMA-IR menores en individuos del genotipo A/G.	(36)

**Tabla 2.** Estudios previos de asociación de DMT2 con polimorfismos de los genes incluidos en el presente trabajo. (Continuación).

Gen involucrado	Nombre del autor	Año y país	Enfermedad	Polimorfismos asociados	Población de estudio	Información	Ref.
<i>IRS1</i>	Ijaz, A. <i>et al.</i>	2019, Pakistán	DMT2	<i>IRS1</i> <i>Gly972Arg</i> (G972R): rs1801278	926 pacientes paquistanís, de los cuales 500 individuos eran controles sanos y 426 casos con DMT2.	Para <i>Gly972Arg</i> el análisis de genotipos combinados mostró que la diferencia en las frecuencias de alelos y genotipos alcanzó una diferencia estadística entre los casos y los controles, así como que la razón de probabilidades aumentó en combinación con otro polimorfismo.	(37)
<i>IRS1</i>	Thangavelu, M. <i>et al.</i>	2017, India	Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	<i>IRS1</i> : rs1801278.	169 mujeres con SOP y 169 mujeres control	El SNP rs1801278 (P = 0.002; OR = 2.88; IC del 95% = 1.43, 5.80) muestra una asociación con SOP en la población del sur de la India.	(38)
<i>IRS1</i>	Yousef, A. <i>et al.</i>	2018, Egipto	DMT2 y resistencia a la insulina	<i>IRS1</i> : <i>Gly972Arg</i> rs1801278	Se evaluaron dos grupos. 100 pacientes con DMT2, y 120 controles no diabéticos.	Tomando como referencia el genotipo GG y el alelo G, los genotipos GA, GA+AA y el alelo A mostraron una frecuencia significativamente mayor en el grupo de DMT2 en comparación con el grupo control, con mayor riesgo de desarrollar DMT2 en los controles sanos.	(39).

**Tabla 2.** Estudios previos de asociación de DMT2 con polimorfismos de los genes incluidos en el presente trabajo. (Continuación).

Gen involucrado	Nombre del autor	Año y país	Enfermedad	Polimorfismos asociados	Población de estudio	Información	Ref.
<i>IRS1</i>	Garcés, M. et al.	2015, Venezuela	Riesgo cardiometabólico	<i>IRS1</i> : Gly972Arg rs1801278	279 niños con edades comprendidas entre 2-12 años, clasificados en: a) niños obesos sin resistencia a la insulina (n=135), b) niños obesos con resistencia a la insulina (n=80) y c) niños controles sanos (n=64).	Se encontró diferencia significativa en la distribución de los diferentes genotipos del gen de <i>IRS1</i> en los niños con sobrepeso/obesidad sin resistencia a la insulina y niños con sobrepeso/obesidad con resistencia a la insulina con respecto al grupo.	(40).
<i>IRS1</i>	Burguette-Garcia, et al.	2010, México	DMT2	<i>IRS1</i> : rs1801276,	Pacientes diabéticos (n=444) y controles sanos (n=444).	De los 4 SNP estudiados, solo <i>rs1801276</i> mostró diferencias significativas entre casos y controles, con una frecuencia alélica del 2.6% en los controles frente al 7.9% en los casos.	(41)

### 1.2.2.1 Gen *INS*

El gen *INS*, localizado en el cromosoma 11p15.5, codifica a la hormona insulina. Su polimorfismo rs3842729, también conocido como 2163106 G>A o -2221 *MspI*, es una variante de la región reguladora, que genera el cambio de guanina por adenina en la posición 2163106 (42).

En un estudio realizado por Kisand y colaboradores en 2012 no se encontró asociación entre los polimorfismos del gen *INS* investigados (rs689 y rs3842729) con el riesgo de DMT2 en población de Estonia (35).

En un metaanálisis realizado por Zhang, y colaboradores en 2015, se destacó el papel del polimorfismo rs3842729, encontrándose una asociación entre el alelo G con el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (43).

Lewandowski y colaboradores (2021) observaron en población polaca que los individuos con genotipo G/G tenían mayor riesgo a padecer DMT2 (OR=1.926), mientras que aquellos con genotipo heterocigoto (A/G), quienes no presentaban riesgo o protección ante (OR= 1.000). Además, se observó una concentración de glucosa menor en individuos del genotipo heterocigoto en comparación con los del genotipo silvestre (G/G), y valores medios de insulina y HOMA-IR menores en individuos del genotipo heterocigoto (36).

No se encontraron estudios sobre este polimorfismo en población mexicana, sin embargo, dado que el alelo G de este polimorfismo ha sido asociado anteriormente con mayor riesgo a padecer DMT2 (36,43), resulta relevante el análisis de este polimorfismo en la enfermedad de DMT2, principalmente en esta población.



### 1.2.2.2 Gen *IRS1*

El gen que codifica para el sustrato del receptor de insulina (*IRS1*), ubicado en el cromosoma 2q36, es un elemento clave en la cascada de señalización de la insulina (40). Las variantes genéticas en este gen se han reportado que están asociadas con DMT2 y a la resistencia a la insulina en algunas poblaciones (39).

El polimorfismo rs1801278, conocido como *Gly972Arg* o *2911G>A*, es un polimorfismo no sinónimo (39,44). Este polimorfismo genera un cambio en el nucleótido G del aminoácido glicina (GGG) en el codón 972, cambiándolo por el nucleótido A y el aminoácido arginina (AGG) (39).

El genotipo mutante presente en el polimorfismo rs1801278, es decir *Arg972*, ha sido asociado con la resistencia a la insulina, debido a que *IRS1* codifica una proteína que es fosforilada por el receptor de insulina tirosina cinasa, este polimorfismo debilita la capacidad de esta hormona para activar la vía de señalización de la cinasa *IRS1 / PI3K / Akt /* en tejidos (39).

En un estudio realizado por Martínez-Gómez y colaboradores en población mexicana (2011), donde se buscaba determinar la asociación de los polimorfismos del gen *IRS1* (rs1801278), *CAPN10* (rs3792267), *TCF7L2* (rs7903146 y rs12255372) y *PPARG* (rs1801282) con la DMT2 en personas de Guerrero y de la Ciudad de México, la variante *Gly972Arg* del gen *IRS1* mostró la asociación más fuerte para DMT2 en ambas poblaciones analizadas (44).

## II. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es una enfermedad con alta incidencia a nivel mundial. Es determinado por diversos factores, entre los que se destacan la obesidad y la herencia poligénica. El descontrol metabólico puede ser consecuencia de un tratamiento inadecuado de esta enfermedad y/o por una carga genética que lo favorezca, este descontrol puede provocar patologías graves y costosas, que conducen a la hospitalización e incluso la muerte prematura del paciente.

Se sabe que los polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* se encuentran relacionados con la resistencia a la insulina y DMT2, sin embargo, se han reportado pocos estudios que relacionen dichos polimorfismos con indicadores de control metabólicos y el riesgo aditivo para DMT2 en sujetos mexicanos, por lo que en la presente investigación se pretende determinar si los polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* están relacionados con el riesgo de DMT2 y descontrol metabólico en sujetos mexicanos.

### **III. HIPÓTESIS**

Existe asociación del descontrol de indicadores metabólicos y el riesgo de DMT2 con polimorfismos de los genes *INS* e *IRS1* en población mexicana.

### **IV. OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo general**

Determinar la asociación de polimorfismos en los genes *INS* e *IRS1* con el riesgo de padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 y descontrol metabólico en sujetos de población mexicana.

#### **4.2 Objetivos específicos**

1. Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* de sujetos mexicanos con DMT2 y en sujetos mexicanos sin diagnóstico de DMT2 mediante la técnica PCR-RFLP.
2. Determinar el riesgo de padecer DMT2 con los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* en una muestra de población mexicana.
3. Determinar el riesgo de indicadores de control metabólico alterados con los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* con en una muestra de población mexicana.
4. Determinar el riesgo aditivo de DMT2 y los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* de sujetos mexicanos con y sin diagnóstico de la enfermedad.

## V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El presente estudio es tipo casos y controles, derivado de una investigación previa en pacientes con DMT2, realizado por el M.C.N. Jorge Alejandro Portillo Jacobo, bajo la dirección de la Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez.

Dicha investigación se realizó en sujetos con diagnóstico de DMT2 (ConDMT2) de centros de salud del estado de Morelos de los municipios de Amayuca (2%), Cuautla (15%), Cuernavaca (48%), Jiutepec (1%), Nexpa (16%), Pueblo Viejo (4%), San Pablo Hidalgo (8%) y Yauatepec (6%). Además del consultorio médico privado Glucomédica (ConDMT2 n= 100). El grupo ConDMT2 estuvo integrado por un 70% de mujeres y 30% de hombres, con una edad promedio de  $54.95 \pm 11.42$  años. En este estudio se respetan los principios bioéticos beneficencia y no maleficencia, justicia y autonomía, de tal manera que todos los pacientes de este grupo participaron de manera voluntaria y recibieron una explicación verbal y escrita de los objetivos del proyecto. Además, los participantes de dicho grupo firmaron un formato de consentimiento informado y se les entregó una copia de este (Anexo I).

Adicionalmente, la toma de muestras biológicas y el uso de los resultados analíticos para investigación, fueron aprobados por el comité de Ética en investigación del Hospital Henry Dunant de Cuernavaca, Morelos (Anexo 2), y el Comité de Ética del Instituto de Ciencias Biomédicas de la UNAM (Anexo 3).

Los sujetos con diagnóstico de DMT2 fueron pareados por edad y sexo con sujetos sin diagnóstico de DMT2 (SinDMT2 n= 99), cuyos datos se tomaron de un banco de pacientes del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, recolectadas de donadores del banco de sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Este grupo tuvo un total de 69.7% de mujeres y 30.3% de hombres, con una edad promedio de  $55.69 \pm 10.34$  años.

Los criterios de inclusión tomaron en cuenta para los ConDMT2 a aquellos individuos mexicanos, no relacionados entre sí, con diagnóstico de DMT2 de al menos un año de evolución, que presentaran información completa y aceptaron participar en el estudio.

Para los sujetos sin diagnóstico de DMT2 fueron incluidos muestras de DNA de sujetos mexicanos, no relacionados entre sí, y sin diagnóstico de la enfermedad. Fueron excluidos aquellos participantes que no cumplieran estos criterios.

Para el presente estudio fueron evaluados los datos de índice de masa corporal (IMC), glucosa en ayunas, colesterol, triglicéridos y hemoglobina glucosilada (HbA1c). Además, se realizó el análisis de los polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* respectivamente.

### **5.1 Determinación de IMC**

Los datos de IMC de los pacientes con diagnóstico de DMT2 fueron recolectados por estudiantes de la Maestría en Ciencias de la Nutrición y estudiantes de la Licenciatura en Nutrición, quienes previamente acudieron a un taller de estandarización de medidas antropométricas impartido en noviembre 2016 en la Facultad de Nutrición de la UAEM.

Los datos de IMC de los pacientes con diagnóstico de DMT2 fueron proporcionados por el personal del centro de salud del cual provenía la muestra.

### **5.2 Evaluación bioquímica**

Los valores de glucosa, colesterol, triglicéridos y hemoglobina glucosilada (HbA1c), fueron obtenidos de los expedientes médicos, realizados en laboratorios clínicos de los hospitales de los servicios de salud de Morelos (ConDMT2) y del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI (SinDMT2). Estos datos fueron de los últimos 3 meses antes de la recogida de datos.

### 5.3 Obtención de DNA

EL DNA de las muestras biológicas fue obtenido antes del inicio del presente proyecto mediante el método de gradiente de sacarosa (modificado de Lahiri & Numberger, 1991) (45), en el Laboratorio A de la Facultad de Nutrición de la UAEM y en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM en el laboratorio de Medicina genómica a cargo de la Dra. Julieta Rubio Lightbourn.

Posteriormente las muestras de DNA se almacenaron a -20 grados en un ultracongelador Thermoscientific hasta el momento de la genotipificación.

#### 5.3.1 Genotipificación

Para realizar la genotipificación se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa seguida por la digestión con enzimas de restricción (RFLP-PCR).

Se utilizó un termociclador modelo Multigene Optimax, marca Labnet, con las siguientes condiciones para la PCR (Tabla 3).

**Tabla 3.** Oligonucleótidos y condiciones para las pruebas de PCR.

Polimorfismo	Oligos	Amplicón	Temperatura de alineamiento	Ref.
<i>INS</i> rs3842729	5' GGC TTG ACC GGC CAG GGT GTC CCC 3'	283 pb	68 °C	(36)
	5' ACC CCC AGC TGC AAC CTC AGG GGC T 3'			
<i>IRS1</i> rs1801278	5' CTT TCC ACA GCT CAC CTTC 3'	198 pb	57 °C	(46)
	5' GTT AGG CCT GCA AAT GTC TA 3'			

Posteriormente, para verificar los productos de PCR, se corrieron las muestras en un gel de agarosa al 4% con 4 µL buffer de carga marca Thermoscientific y 4 µL de muestra. En el primer pozo se depositó un marcador de peso molecular para

DNA marca Invitrogen de 100 pares de bases y se corrió en una cámara de electroforesis durante 30 minutos, posteriormente el gel se impregno con bromuro de etidio en concentración al 10% durante 10 minutos y se observó con luz ultravioleta en un transiluminador modelo PrepOne Sapphire, marca Embitec. Los productos amplificados fueron secuenciados en el laboratorio del Instituto de investigaciones Biomédicas para asegurar que el fragmento amplificado correspondiera a los genes de interés.

### 5.3.2 PCR-RFLP

Una vez comprobados los productos amplificados mediante PCR se utilizó la técnica de RFLP (polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción por sus siglas en inglés). Se realizó incubación para digestión con la enzima de restricción de acuerdo con las instrucciones especificadas por el fabricante (Tabla 4), para conocer el sitio de corte de los fragmentos estos se separaron por electroforesis en geles de agarosa al 4% y fueron visualizados en el transiluminador modelo PrepOne Sapphire, marca Embitec.

**Tabla 4.** Condiciones para la prueba PCR-RFLP.

Polimorfismo	Enzima de restricción	Condiciones de digestión	Tamaño de Fragmentos digeridos			Ref.
			Silvestre	Heterocigoto	Mutante	
<b>INS</b> <b>rs3842729</b>	MspI, (Thermo Fisher Scientific, cat. no. ER0541).	37.0 °C, 3 U MspI, 2.5 h.	<b>G/G:</b> 8 bp, 145 bp, 130 bp	<b>A/G:</b> 8 bp, 275 bp, 145 bp, 130 bp	<b>A/A:</b> 8 bp, 275 bp	(36)
	<b>IRS1</b> <b>rs1801278</b>	2 µL de SmaI	<b>G/G:</b> 171 pb 27 pb.	<b>A/G:</b> 198 pb 171 pb 27 pb	<b>A/A:</b> 198 pb	

## 5.2 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el programa estadístico GraphPad Prism versión 8.0.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, EE. UU., [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) con licencia oficial de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Para evaluar la normalidad de los datos, se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias estadísticas entre los valores de edad, sexo, índice de masa corporal, glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol y HbA1c fueron analizadas con una prueba no paramétrica para muestras no pareadas U de Mann-Whitney (47).

La categorización de los datos de género, IMC, glucosa en ayuno, HbA1c, triglicéridos y colesterol se expresaron como frecuencias y porcentajes. Fueron analizados con una prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), aplicando corrección de Yates cuando el valor de la frecuencia esperada fue menor a 5 (47). El resaltado en negritas indica los valores significativos, con nivel de significancia  $\alpha=0.05$ .

La categorización de los datos de la población fue realizada de acuerdo con lo explicado en la tabla 1 donde se indican los valores de referencia en pacientes sanos y con DMT2. Para la categorización de las variables de estudio se utilizaron los recomendados en la NOM-015-SSA2-2018 (7). Para IMC: Normo peso: 18.5 – 24.9 (kg/m<sup>2</sup>); Sobrepeso. 25.0 – 29.9 (kg/m<sup>2</sup>); Obesidad: >30.0 (kg/m<sup>2</sup>). El punto de corte de glucemia en ayunas normal para personas sin diabetes: <126 mg/dL; glucosa en personas sin diabetes: >126 mg/dL (7); glucemia en ayunas normal personas con diabetes: <129 mg/dL; nivel elevado en personas con diabetes: >130 mg/dL (4). HbA1c normal para personas sin diabetes <6.4%; HbA1c elevada en personas sin diabetes >6.4% (7); HbA1c normal en personas con diabetes <7%; HbA1c elevada en personas con diabetes >7% (16). Para valores de colesterol el límite deseable fue <200 mg/dL; límite alto: 200 – 239 mg/dL;



colesterol alto: >240 mg/dL. Triglicéridos normales: <150 mg/dL; límite alto: 150 – 199 mg/dL; alto: 200 – 499 mg/dL; muy alto: >500 mg/dL (7,17).

Para el análisis comparativo de las variantes genóticas se utilizó una prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), aplicando corrección de Yates cuando el valor de la frecuencia esperada fue menor a 5. Esto se realizó en cada polimorfismo con diferentes modelos genéticos (codominante o heterocigoto, dominante o silvestre y recesivo o mutante). Así mismo se realizó el cálculo de la *Odd Ratio* (OR) cruda con el intervalo de confianza de Baptista-Pike (48).

Para determinar las frecuencias alélicas de los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1*, se utilizó la siguiente formula:

**Ecuación 1.** Cálculo de las frecuencias alélicas (49).

$$p = \frac{2d + h}{2N}$$

$$q = \frac{2r + h}{2N}$$

- p= alelo dominante (silvestre).
- q= alelo recesivo (mutante).
- N= número de individuos en una población.
- d= número de individuos con genotipos dominantes.
- h= número de individuos con genotipos heterocigotos.
- r= número de individuos con genotipos recesivos.

La asociación entre los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* con el riesgo de DMT2 e indicadores de descontrol se determinó utilizando una prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), calculando la razón de momios, también conocida como oportunidad relativa (50) y en inglés como *Odds Ratio* (OR).

Para determinar el riesgo aditivo de los alelos de riesgo de los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* en la enfermedad de DMT2 de sujetos mexicanos con esta enfermedad y sin diagnóstico de DMT2, se utilizó el programa *Multifactor Dimensionality Reduction Analysis software* (MDR; version 3.0.2; <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl557>) Este programa calcula el OR de diferentes modelos de interacción entre genes y se propone como una medida cuantitativa del riesgo de enfermedad (51).

## VI. RESULTADOS

### 6.1 Evaluación de la población de estudio

Las características generales de la población de estudio se observan en la Tabla 5. Ambos grupos se encuentran pareados por edad y sexo. El grupo de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (ConDMT2) estuvo compuesto por 70 mujeres y 30 hombres. El grupo sin diagnóstico de DMT2 (SinDMT2), por 69 mujeres y 30 hombres) con una edad promedio similar entre ambos grupos de  $54.95 \pm 11.42$  años para ConDMT2, y  $55.69 \pm 10.34$  años para los SinDMT2.

Puede observarse una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de IMC, glucosa en ayunas, HbA1c y triglicéridos ( $p < 0.05$ ) entre los grupos con y sin diagnóstico de DMT2.

No se observan diferencias significativas en los parámetros de edad, género y colesterol ( $p > 0.05$ ), y tampoco dentro de la clasificación de los niveles de colesterol ( $p = 0.26$ ).

**Tabla 5.** Comparación de datos generales de la población en estudio por casos y controles (n=199).

Variable	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	Valor p
<b>Edad (Años)</b>	$54.95 \pm 11.42$	$55.69 \pm 10.34$	0.81
<b>Género</b>			
Femenino	70 (70%)	69 (69.7%)	>0.9999
Masculino	30 (30%)	30 (30.3%)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$29.42 \pm 4.52$	$26.01 \pm 4.20$	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	$191.21 \pm 84.62$	$95.62 \pm 15.71$	<b>&lt;0.0001</b>
<b>HbA1c (%)</b>	$9.48 \pm 2.00$	$5.05 \pm 0.65$	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	$194.90 \pm 73.63$	$155.81 \pm 81.38$	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	$204.41 \pm 54.90$	$197.09 \pm 53.42$	0.33

Los datos de edad, IMC, glucosa en ayuno, HbA1c, triglicéridos y colesterol se expresan en media y desviación estándar, fueron analizados con una prueba no paramétrica para muestras independientes U de Mann-Whitney. El resaltado en negritas indica los valores significativos. DE: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glucosilada.

Se encontraron diferencias significativas entre los valores de clasificación para los parámetros: IMC ( $p = 0.0005$ ), glucemia en ayunas ( $p = <0.0001$ ), HbA1c ( $p = <0.0001$ ) y triglicéridos ( $p = 0.0007$ ) siendo mayores en el grupo de los pacientes diagnosticados con DMT2 en comparación con los pacientes sin la enfermedad, con excepción de la clasificación de colesterol (ver tabla 6).

**Tabla 6.** Análisis de la categorización de los datos generales para las muestras analizadas.

Variable	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	Valor $p$
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Normopeso	16 (16%)	38 (38.4%)	<b>0.0005</b>
Sobrepeso	45 (45%)	41 (41.4%)	
Obesidad	39 (39%)	20 (20.2%)	
<b>Glucosa (mg/dl)</b>			
Normal	30 (30%)	92 (92.9%)	<b>&lt;0.0001</b>
Elevado	70 (70%)	7 (7.1%)	
<b>HbA1c (%)</b>			
Normal	8 (8%)	99 (100%)	<b>&lt;0.0001</b>
Elevado	92 (92%)	0 (0%)	
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>			
Normal	35 (35%)	56 (56.6%)	<b>0.0007</b>
Limite alto	23 (23%)	25 (25.3%)	
Alto	42 (42%)	18 (18.2%)	
<b>Colesterol (mg/dl)</b>			
Deseable	46 (46%)	57 (57.6%)	0.26
Limite alto	27 (27%)	20 (20.2%)	
Colesterol alto	27 (27%)	22 (22.2%)	

La categorización de los datos de género, IMC, glucosa en ayuno, HbA1c, triglicéridos y colesterol se expresaron como frecuencias y porcentajes. Fueron analizados con una prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ), aplicando corrección de Yates cuando el valor de la frecuencia esperada fue menor a 5. El resaltado en negritas indica los valores significativos. El resaltado en negritas indica los valores significativos. DE: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glucosilada.

En la Tabla número 7, se muestran las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1*. Para esta población, el genotipo heterocigoto (G/A) del polimorfismo perteneciente al gen de la insulina, presentó una tendencia protectora para la enfermedad de DMT2, con un valor de OR de 0.45 (IC 95% 0.2 - 0.93), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.04$ ).

No se observó diferencia significativa en el resultado de la frecuencia genotípica mutante, con un valor de  $p = 0.17$ , y una OR de 0.61 (IC 95% (0.31 - 1.21)).

Las frecuencias alélicas de este polimorfismo no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí, pero se observa que el alelo A tiene mayor representatividad en ambas muestras poblacionales, en comparación con el alelo G.

El genotipo heterocigoto (G/A) perteneciente al gen *IRS1*, no generó una influencia positiva o negativa sobre el riesgo de padecer DMT2, con una OR de 1.01 (IC 95% 0.53 - 1.94). Por otro lado, el genotipo homocigoto mutante (A/A) no presentó una relación positiva con el riesgo de padecer DMT2, con un resultado de OR de 0.53 (IC 95% 0.26 - 1.027), y una diferencia marginalmente significativa de sus datos ( $p = 0.07$ ).

No existieron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas del polimorfismo rs1801278. Sin embargo, se destaca que el alelo G tuvo mayor representatividad en ambas poblaciones, en comparación con el alelo A.

**Tabla 7.** Frecuencia alélica y genotípica de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas.

Polimorfismo	Cambio	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p
<b><i>INS</i></b> <b>rs3842729</b>	G	0.45	0.38	-	>0.9999
	A	0.55	0.62		
	Silvestre G/G	32 (32%)	20 (20.2%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	25 (25%)	35 (35.4%)	0.45 (0.2 - 0.93)	<b>0.04</b>
	Mutante A/A	43 (43%)	44 (44.4%)	0.61 (0.31 - 1.21)	0.17
	G	0.65	0.55	-	>0.9999
A	0.35	0.45			
<b><i>IRS1</i></b> <b>rs1801278</b>	Silvestre G/G	50 (50%)	42 (42.4%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	30 (30%)	25 (25.3%)	1.01 (0.53 - 1.94)	0.98
	Mutante A/A	20 (20%)	32 (32.3%)	0.53 (0.26 - 1.03)	0.07
	G	0.65	0.55	-	>0.9999
A	0.35	0.45			

Los datos de las frecuencias genotípicas se expresan en como frecuencia y porcentaje. Las frecuencias alélicas fueron calculadas con la fórmula encontrada en la ecuación 1. <sup>a</sup>: Valor de referencia. OR: Oportunidad relativa (*odd ratio*); IC: Intervalo de confianza. *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1.

Como se observa en la Tabla 8, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias genotípicas ni alélicas de los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* al realizar la comparación entre los pacientes sanos y los pacientes con DMT2 (ConDMT2) según su índice de masa corporal.

Sin embargo, es necesario destacar que al tomar en cuenta la variable IMC, la presencia de los genotipos heterocigoto (A/G) y mutante (A/A) del polimorfismo presente en el gen *INS* aumenta el doble o casi el doble el riesgo de DMT2. Siendo el genotipo Heterocigoto (A/G) del polimorfismo en el gen *INS* el que genera más riesgo al presentarse un estado de obesidad, con un valor de OR de 2.4 y un valor de  $p=0.25$ .

El genotipo mutante (A/A) del polimorfismo presente en el gen *IRS1* combinado con un estado de sobrepeso, aumenta a más del doble el riesgo de DMT2 OR de 2.4 ( $p=0.087$ ). El genotipo heterocigoto (A/G) del mismo polimorfismo disminuyó este riesgo en un estado de normopeso OR de 0.7 ( $p=0.62$ ).

**Tabla 8.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de IMC.

Polimorfismo	Cambio	Normopeso				Sobrepeso				Obesidad			
		ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p
<b>INS</b> <b>rs3842729</b>	G	0.085	0.155	-	>0.9999	0.185	0.14	-	>0.9999	0.175	0.08	-	>0.9999
	A	0.075	0.225			0.265	0.27			0.215	0.12		
	Silvestre G/G	6 (6%)	8 (8.08%)	1 <sup>a</sup>	-	12 (12%)	7 (7.07%)	1 <sup>a</sup>	-	14 (14%)	5 (5.05%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	5 (5%)	15 (15.15%)	2.25 (0.56- 10.5)	0.27	13 (13%)	14 (14.14%)	1.85 (0.52- 6.26)	0.31	7 (7%)	6 (6.06%)	2.4 (0.57- 12.07)	0.25
	Mutante A/A	5 (5%)	15 (15.15%)	2.25 (0.56- 10.5)	0.27	20 (20%)	20 (20.2%)	1.71 (0.57- 5.01)	0.34	18 (18%)	9 (9.09%)	1.4 (0.40- 4.86)	0.61
	G	0.095	0.225	-	>0.9999	0.295	0.205	-	>0.9999	0.26	0.115	-	>0.9999
<b>IRS1</b> <b>rs1801278</b>	A	0.065	0.155			0.155	0.205			0.13	0.085		
	Silvestre G/G	7 (7%)	18 (18.18%)	1 <sup>a</sup>	-	24 (24%)	16 (16.16%)	1 <sup>a</sup>	-	19 (19%)	8 (8.08%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	5 (5%)	9 (9.09%)	0.7 (0.20- 2.84)	0.62	11 (11%)	9 (9.09%)	1.23 (0.40- 3.61)	0.71	14 (14%)	7 (7.07%)	1.19 (0.34- 3.91)	0.78
	Mutante A/A	4 (4%)	11 (11.11%)	1.07 (0.28- 3.86)	0.78	10 (10%)	16 (16.16%)	2.4 (0.86- 6.46)	0.087	6 (6%)	5 (5.05%)	1.98 (0.46- 7.96)	0.35

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Las frecuencias alélicas fueron calculadas con la fórmula encontrada en la ecuación 1. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y se calculó la razón de momios, con un intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup>: Valor de referencia. El resaltado en negritas indica los valores significativos. *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1; OR: Oportunidad relativa (*odd ratio*); IC: Intervalo de confianza.

No se encontraron diferencias significativas entre en la comparación de las frecuencias genéticas de los polimorfismos entre los pacientes sanos (SinDMT2) y los pacientes con DMT2 (ConDMT2) y las frecuencias genotípicas de los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* (Tabla 9).

En la muestra analizada, un valor de glucosa en sangre normal, combinado con el genotipo heterocigoto (A/G) del polimorfismo presente en *INS* genera un riesgo mayor al doble de desarrollo de DMT2, con una OR de 2.52 ( $p=0.13$ ).

El genotipo mutante (A/A) del polimorfismo de *IRS1* combinado con un estado de glucosa normal, aumenta a más del doble el riesgo de DMT2 OR de 2.54 ( $p=0.09$ ).

**Tabla 9.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de glucosa en ayunas.

Polimorfismo	Cambio	Normal				Elevado			
		ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p
	G	0.11	0.35	-	>0.9999	0.335	0.025	-	>0.9999
	A	0.19	0.57			0.365	0.045		
	Silvestre G/G	8 (8%)	18 (18.18%)	1 <sup>a</sup>	-	24 (24%)	2 (2.02%)	1 <sup>a</sup>	-
<b><i>INS</i></b> <b>rs3842729</b>	Heterocigoto A/G	6 (6%)	34 (34.34%)	2.52 (0.82-8.39)	0.13	19 (19%)	1 (1.01%)	0.63 (0.042-5.8)	0.81
	Mutante A/A	16 (16%)	40 (40.4%)	1.11 (0.39-3.1)	0.84	27 (27%)	4 (4.04%)	1.78 (0.38-9.90)	0.84
	G	0.205	0.5	-	>0.9999	0.445	0.045	-	>0.9999
	A	0.095	0.42			0.255	0.025		
	Silvestre G/G	16 (16%)	39 (39.39%)	1 <sup>a</sup>	-	34 (34%)	3 (3.03%)	1 <sup>a</sup>	-
<b><i>IRS1</i></b> <b>rs1801278</b>	Heterocigoto A/G	9 (9%)	22 (22.22%)	1.00 (0.39-2.55)	0.99	21 (21%)	3 (3.03%)	1.62 (0.35-7.38)	0.90
	Mutante A/A	5 (5%)	31 (31.31%)	2.54 (0.84-6.82)	0.09	15 (15%)	1 (1.01%)	0.76 (0.055-5.46)	0.74

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y se calculó la razón de momios, con un intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup>: Valor de referencia. El resaltado en negritas indica valor  $p<0.05$ . *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1 OR: Oportunidad relativa (*odd ratio*); IC: Intervalo de confianza.



Como se observa en la Tabla 10, la frecuencia genotípica mutante (A/A) del polimorfismo presente en *INS* de la población analizada, en combinación con un valor de HbA1c normal, genera un riesgo mayor a tres veces el desarrollo de DMT2, con un *OR* de 3.67 ( $p=0.1749$ ). No fueron reportados los datos del grupo SinDMT2, ya que los valores presentados en este parámetro fueron igual a 0.

**Tabla 10.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de hemoglobina glucosilada.

Polimorfismo	Cambio	Normal			
		ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p
<b><i>INS</i> rs3842729</b>	G	0.05	0.375	-	>0.9999
	A	0.03	0.615		
	Silvestre G/G	5 (5%)	20 (20.2%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	0	35 (35.35%)	N/A	N/A
	Mutante A/A	3 (3%)	44 (44.44%)	3.67 (0.82-14.63)	0.1749
<b><i>IRS1</i> rs1801278</b>	G	0.04	0.545	-	>0.9999
	A	0.04	0.445		
	Silvestre G/G	2 (2%)	42 (42.42%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	4 (4%)	25 (25.25%)	0.30 (0.05-1.38)	0.3309
	Mutante A/A	2 (2%)	32 (32.32%)	0.76 (0.11-5.08)	0.8009

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y se calculó la razón de momios, con un intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup>: Valor de referencia. El resaltado en negritas indica los valores significativos. Categorización de los datos de la población. HbA1c normal personas con diabetes: <7%; HbA1c elevada en personas con diabetes: >7% (16); HbA1c: Hemoglobina glucosilada. *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1. OR: Oportunidad relativa (*odd ratio*); IC: Intervalo de confianza.

El genotipo homocigoto mutante (A/A) del polimorfismo perteneciente al gen *IRS1* presento una diferencia marginalmente significativa ( $p = 0.07$ ) entre los valores de colesterol deseable entre las poblaciones sanas y con la enfermedad de DMT2, con un resultado de *OR* de 2.41 (IC 95% 0.97-5.83) (Tabla 11), que aumenta a más del doble el riesgo de DMT2.

En la población analizada, el genotipo heterocigoto (A/G) y mutante (A/A) del polimorfismo perteneciente a *INS* con valores de colesterol deseable (*OR* heterocigoto de 2.3 y  $p= 0.12$  y mutante *OR* 2.18 y  $p=0.11$ ) y limite alto (*OR* heterocigoto de 2.67 y  $p= 0.41$  y mutante *OR* 2.13 y  $p=0.59$ ) aumenta a más del doble el riesgo de DMT2.

**Tabla 11.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de colesterol.

Polimorfismo	Cambio	Deseable				Limite alto				Colesterol alto			
		ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	ConDMT2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p
<b>INS</b> <b>rs3842729</b>	G	0.22	0.205	-	>0.9999	0.125	0.075	-	>0.9999	0.1	0.095	-	>0.9999
	A	0.24	0.365			0.145	0.125			0.17	0.125		
	Silvestre G/G	16 (16%)	11 (11.11%)	1 <sup>a</sup>	-	8 (8%)	3 (3.03%)	1 <sup>a</sup>	-	8 (8%)	6 (6.06%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	12 (12%)	19 (19.19%)	2.3 (0.75- 6.72)	0.12	9 (9%)	9 (9.09%)	2.67 (0.57- 11.31)	0.41	4 (4%)	7 (7.07%)	2.33 (0.46- 10.22)	0.53
	Mutante A/A	18 (18%)	27 (27.27%)	2.182 (0.84- 5.35)	0.11	10 (10%)	8 (8.08%)	2.13 (0.45- 9.14)	0.59	15 (15%)	9 (9.09%)	0.80 (0.19- 2.73)	0.99
	G	0.29	0.275	-	>0.9999	0.19	0.125	-	>0.9999	0.17	0.145	-	>0.9999
<b>IRS1</b> <b>rs1801278</b>	A	0.17	0.295			0.08	0.075			0.1	0.075		
	Silvestre G/G	22 (22%)	21 (21.21%)	1 <sup>a</sup>	-	15 (15%)	10 (10.1%)	1 <sup>a</sup>	-	13 (13%)	11 (11.11%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	14 (14%)	13 (13.13%)	0.97 (0.36- 2.58)	0.95	8 (8%)	5 (5.05%)	0.94 (0.24- 4.03)	0.93	8 (8%)	7 (7.07%)	1.03 (0.26- 3.9)	0.96
	Mutante A/A	10 (10%)	23 (23.23%)	2.41 (0.97- 5.83)	0.07	4 (4%)	5 (5.05%)	1.87 (0.38- 7.21)	0.68	6 (6%)	4 (4.04%)	0.79 (0.21- 3.30)	0.95

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y se calculó la razón de momios, con un intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup>: Valor de referencia. El resaltado en negritas indica los valores significativos. *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1. OR: Oportunidad relativa (*odd ratio*); IC: Intervalo de confianza.

Se encontró una diferencia significativa ( $p=0.0062$ ) entre las frecuencias de los niveles altos de triglicéridos entre las poblaciones de pacientes sanos con aquellos con la enfermedad de DMT2 en el genotipo heterocigoto (A/G) del polimorfismo presente en *INS* (Tabla 12).

El genotipo homocigoto mutante (A/A) del polimorfismo de *IRS1* presentó una diferencia marginalmente significativa ( $p = 0.07$ ) entre los valores de triglicéridos altos, con un resultado de OR de 3.14 (IC 95% 0.95-10.85), que puede considerarse de riesgo para la muestra analizada.

**Tabla 12.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de triglicéridos.

Polimorfismo Cambio	Deseable				Limite alto				Alto				
	ConDMT2 (n = 100)	SinDM T2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	ConDM T2 (n = 100)	SinDMT2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	ConDM T2 (n = 100)	SinDM T2 (n = 99)	OR (95% IC)	Valor p	
<b>INS</b> <b>rs3842729</b>	G	0.155	0.21	-	>0.9999	0.1	0.08	-	>0.9999	0.19	0.085	-	>0.9999
	A	0.195	0.35			0.13	0.17			0.23	0.095		
	Silvestre G/G	11 (11%)	12 (12.12%)	1 <sup>a</sup>	-	8 (8%)	2 (2.02%)	1 <sup>a</sup>	-	13 (13%)	6 (6.06%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	9 (9%)	18 (18.18%)	1.83 (0.56-5.27)	0.30	4 (4%)	12 (12.12%)	12.00 (1.76-66.13)	<b>0.0062</b>	12 (12%)	5 (5.05%)	0.90 (0.21-3.40)	0.89
	Mutante A/A	15 (15%)	26 (26.26%)	1.59 (0.59-4.29)	0.38	11 (11%)	11 (11.11%)	4.00 (0.78-21.17)	0.11	17 (17%)	7 (7.07%)	0.89 (0.22-2.99)	0.86
	G	0.24	0.315	-	>0.9999	0.135	0.15	-	>0.9999	0.275	0.08	-	>0.9999
<b>IRS1</b> <b>rs1801278</b>	A	0.11	0.245			0.095	0.1			0.145	0.1		
	Silvestre G/G	19 (19%)	24 (24.24%)	1 <sup>a</sup>	-	9 (9%)	11 (11.11%)	1 <sup>a</sup>	-	22 (22%)	7 (7.07%)	1 <sup>a</sup>	-
	Heterocigoto A/G	10 (10%)	15 (15.15%)	1.19 (0.42-3.09)	0.74	9 (9%)	8 (8.08%)	0.73 (0.18-2.70)	0.63	11 (11%)	2 (2.02%)	0.57 (0.11-2.81)	0.82
	Mutante A/A	6 (6%)	17 (17.17%)	2.24 (0.70-7.14)	0.15	5 (5%)	6 (6.06%)	0.98 (0.23-4.57)	0.98	9 (9%)	9 (9.09%)	3.14 (0.95-10.85)	0.07

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y se calculó la razón de momios, con un intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup>: Valor de referencia. El resultado en negritas indica los valores significativos. *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1. OR: Oportunidad relativa (*odd ratio*); IC: Intervalo de confianza.

Bajo la hipótesis del aumento en el riesgo de DMT2 por el aumento en el número de polimorfismos determinamos la interacción gene - gene de los 2 polimorfismos estudiados en el programa MDR (*Multifactor Dimensionality Reduction Analysis software*, version 3.0.2) Este programa calcula el OR de diferentes modelos de interacción entre genes y se propone como una medida cuantitativa del riesgo de enfermedad (51).

el cual es capaz de reducir la dimensión de las interacciones este programa calculo la RM de las diferentes interacciones las diferencias estadísticas fueron consideradas cuando  $p$  menor a 0.05 todos los valores  $p$  reportados son de 2 colas

El análisis de riesgo aditivo de los polimorfismos rs3842729 de *INS* y rs1801278 de *IRS1* en la enfermedad de DMT2 de sujetos mexicanos con y sin diagnóstico de DMT2 (Tabla 13), confirmó que por sí solo el polimorfismo perteneciente al gen de la insulina no representa un riesgo para la enfermedad de DMT2 ( $OR$  1.64 (IC 0.86 – 3.11)  $p=0.13$ ). No obstante, al encontrarse este polimorfismo en combinación con el perteneciente al gen *IRS1*, se observó que el riesgo a padecer DMT2 aumentó a casi el doble ( $OR$  1.88 (IC 1.03 – 3.44)  $p=0.04$ ).

**Tabla 13.** RM-multivariado de las interacciones de polimorfismos homocigotos mutantes presentes en los genes *INS* e *IRS1* y el riesgo de padecer DMT2.

No. de polimorfismos homocigotos mutantes	Modelos	Prueba de precisión	CVC	RM-MDR	95% IC	Valor p del test $X^2$
1	<i>INS</i>	0.487	6/10	1.7238	(0.946 – 3.1411)	0.0743
2	<i>INS – IRS1</i>	0.553	10/10	2.0592	(1.1328 – 3.7434)	<b>0.0172</b>

CVC: Validación de constancia; RM-MDR: Razón de momios – Reducción de dimensionalidad multifactorial; 95% IC: Intervalo de confianza; 95%: \*Valores significativos. Dimensionality Reduction Analysis software. *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1.

## VII. DISCUSIÓN

Dentro de los criterios de selección para el grupo ConDMT2 era necesario un diagnóstico clínico de DMT2 que, como se mencionó anteriormente, se diagnostica por la presencia de los síntomas clásicos, y pruebas de glucemia en ayuno, glucemia plasmática o de HbA1c con valores elevados (6,7). Por ello, no resulta sorprendente que el grupo con dicho diagnóstico presentara niveles elevados de glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada, en comparación con el grupo SinDMT2.

Se observó que existió mayor prevalencia de obesidad entre los pacientes con diagnóstico de DMT2, en comparación con aquellos que no tenían un diagnóstico previo de esta enfermedad. Así mismo, los valores de triglicéridos también se observaron elevados en el grupo de ConDMT2. Esto puede ser debido a que un estado de sobrepeso u obesidad es atribuido al consumo excesivo de una dieta occidentalizada, caracterizada por el elevado contenido en macronutrientes, y un estilo de vida sedentario (52). Este estilo de vida ha sido relacionado con los estados dislipidémicos y de resistencia a la insulina (RI) (53). Las dislipidemias, causan una acción alterada de la insulina que desencadena una RI, y eventualmente conduce a la disfunción de las células beta pancreáticas y la DMT2 (53).

La dislipidemia en personas con DMT2 es común, principalmente el aumento de los triglicéridos y la reducción del colesterol HDL, pudiendo ser un factor de riesgo para promover el desarrollo de aterosclerosis (24), enfermedades hepáticas (53) y eventos cardiovasculares (24,53). Además, se observa un aumento en la producción de quilomicrones, lo que contribuye a la hiperlipidemia posprandial observada en esta población (24).

Los lípidos se transportan dentro de los fluidos corporales en forma de partículas de lipoproteínas, que se clasifican según su densidad, desde quilomicrones,

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), LDL y HDL (24).

En el período posprandial, los lípidos de la dieta son absorbidos por los enterocitos mediante difusión pasiva o transportadores específicos. Dentro de los enterocitos, los triglicéridos y otros lípidos se asocian con la apolipoproteína B-48 para formar quilomicrones. Luego, los quilomicrones se exportan a la linfa y, posteriormente, a la sangre, donde alcanzarán tejidos de los músculos, el corazón y el tejido adiposo (principalmente en los adipocitos blancos) para proporcionar energía. Los restos de quilomicrones producidos por la lipólisis son absorbidos por el hígado a través del receptor de LDL. Los lípidos se exportan del hígado a la sangre como VLDL (24).

Los adipocitos blancos, son los principales encargados del almacenamiento y la movilización de lípidos en momentos de necesidad calórica (54). Durante el ayuno, los ácidos grasos resultan tanto de la lipólisis intracelular de los depósitos de triglicéridos, como de la lipólisis de los triglicéridos de las moléculas de VLDL (53).

El aumento de los niveles de triglicéridos en plasma en pacientes con DMT2 se debe en gran parte a un mayor número de VLDL (24), ya que la insulina inhibe la producción hepática de VLDL (55), inhibe la lipasa sensible a hormonas, activa la lipoproteinlipasa, y aumenta la expresión del receptor LDL (24).

Verges y colaboradores en 2015 propusieron que la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) está implicada en el efecto inhibitorio de la insulina sobre la secreción de VLDL. La unión de la insulina a su receptor induce la fosforilación de tirosina de los sustratos del receptor de insulina que conduce a la activación de PI3K, lo que conduce a la activación de Akt. En condiciones normales, la insulina inhibe la fase de maduración del ensamblaje de VLDL al evitar la transferencia de triglicéridos a los precursores de VLDL (24).

Las variantes genéticas, como los SNP, presentes tanto en la insulina como en su sustrato receptor pueden generar alteraciones en esta vía metabólica, promoviendo la RI y dislipidemias en aquellos que presentan estas variantes, ya que la resistencia a la insulina es la consecuencia de las alteraciones en la señalización de esta hormona (5).

Se observó en la comparación entre pacientes con diagnóstico de DMT2 y sujetos sanos, que el genotipo heterocigoto de *INS* (A/G) podía considerarse un polimorfismo de riesgo para un límite alto de triglicéridos en sangre (150 – 199 mg/dL) en pacientes sanos ( $p=0.0062$  OR 12 (IC 95% 1.76-66.13)).

Se observaron diferencias marginalmente significativas entre las frecuencias genotípicas del polimorfismo presente en *IRS1* en la comparación entre las dos muestras analizadas y los valores de colesterol deseable ( $p = 0.07$ , OR de 2.41 (IC 95% 0.97-5.83)) y triglicéridos altos ( $p = 0.07$  OR 3.14 (IC 95% 0.95-10.85)) en la muestra analizada, pudiendo considerarse al genotipo homocigoto mutante (A/A) de riesgo para generar esta diferencia. Esto puede deberse a la frecuencia de sobrepeso entre los pacientes sanos, que no es muy distinta a la frecuencia de sobrepeso entre los pacientes con DMT2. Lo cual puede ser un predisponente para el desarrollo de dislipidemias (52).

El polimorfismo presente en *IRS1* ha sido relacionado con un mayor riesgo de desarrollo a la enfermedad de DMT2 en diferentes estudios. Garcés y colaboradores en 2015 estudiaron en población de Venezuela el riesgo cardio metabólico, y observaron que la frecuencia genotípica fue 89% genotipo G/G y 11% genotipo G/A. Observaron una diferencia significativa en la distribución de los diferentes genotipos del gen de *IRS1* en los niños con sobrepeso/obesidad sin resistencia a la insulina y niños con sobrepeso/obesidad con resistencia a la insulina con respecto al grupo control (OR= 4.47; IC 95%=0.96-16.92;  $p <0.05$ ) y (OR= 4.43; IC 95%=0.93-21.00;  $p <0.05$ ) respectivamente (40).



Por otro lado, Yousef y colaboradores en 2018 encontraron que el genotipo G/G y el alelo G, los genotipos G/A, y el alelo A mostraron una frecuencia significativamente mayor en el grupo de DMT2 en comparación con el grupo control para población egipcia (39).

Además, Burguette-García y colaboradores en 2010 en población mexicana observaron que de los polimorfismos analizados, los sujetos con al menos 1 copia del polimorfismo del gen *IRS1* mostraron un mayor riesgo de diabetes, con una razón de probabilidad bruta de 3.26 (IC 95 %, 2.00-5.33) (41).

En el estudio realizado por Martínez-Gómez y colaboradores en 2011 donde evaluaron a una población mexicana, observaron un efecto con el genotipo G/A el modelo dominante con *OR* de 2.56 (1.35–4.86), asociando dicho polimorfismo con el desarrollo de la enfermedad de DMT2 (44).

En el presente estudio, se observaron diferencias significativas entre los genotipos de este polimorfismo, y se encontró asociación con los valores de IMC, glucosa, HbA1c, triglicéridos y colesterol de la población analizada.

El polimorfismo perteneciente al gen de la insulina (*INS*), ha sido evaluado anteriormente en poblaciones europeas como el estudio realizado por Kisand y colaboradores en 2012 en población de estonia, donde no se encontró asociación entre los genotipos con el riesgo de DMT2 (35). Lewandowski y colaboradores (2021) en población polaca. Reportaron mayor riesgo a padecer DMT2 (*OR*=1.926) en los individuos con genotipo G/G, mientras que concentración de glucosa, insulina y HOMA-IR menores en individuos del genotipo A/G (36).

En el presente estudio, se puede observar que el genotipo A/G del polimorfismo perteneciente al gen *INS* fue estadísticamente distinto ( $p=0.04$ ) a los genotipos G/G y A/A, con un valor de *OR* de 0.45 (IC= 0.2 - 0.93) que puede interpretarse como protector, dado que el valor es menor a 1. Similar a lo reportado por Kisand y colaboradores en población de estonia en 2012 (35).

Aunque Lewandowski y colaboradores (2021) observaron una asociación entre este polimorfismo rs3842729 y los niveles de glucosa (36), en el presente trabajo no se pudo establecer dicha asociación evaluando el efecto de dicho polimorfismo individualmente. Por otro lado, se pudo relacionar la frecuencia genotípica heterocigota (A/G) del polimorfismo de *INS* y los valores normales de HbA1c ( $p=0.022$ ) en población con DMT2, proponiéndose que este genotipo puede dificultar el control metabólico de los niveles de glucosa normales en pacientes con DMT2.

Se observó que por si solos, los polimorfismos analizados en el presente estudio no son de riesgo para la enfermedad de DMT2. Pero al realizar el análisis de riesgo aditivo de los polimorfismos estudiados se encontró que el riesgo a padecer DMT2 aumentó a casi el doble ( $OR\ 1.88$  (IC 1.03 – 3.44)  $p=0.04$ ). Ijaz y colaboradores en 2019 mencionan que los SNP al ser estudiados individualmente pueden no afectar el fenotipo, pero cuando se combinan, el efecto se vuelve más fuerte y más visible (37).

Este grupo de investigadores observaron que en población pakistaní el riesgo de DMT2 y los niveles elevados de lípidos en sangre como TG, HDL y LDL, aumentaron en aquella muestra que presentaban las variantes en los polimorfismos Gly972Arg del gen *IRS1* y polimorfismo Gly1057Asp del gen *IRS2* (37).

Se sugiere una evaluación con una población de mayor tamaño para conocer si las diferencias marginalmente significativas pueden ser estadísticamente distintas a las obtenidas en el presente estudio. Y también las asociaciones con los parámetros metabólicos.

## VIII. CONCLUSIÓN

- ❖ Existió asociación del descontrol de indicadores metabólicos y el riesgo de DMT2 con polimorfismos de los genes *INS* e *IRS1* en población mexicana, ya que los resultados observados indican que el genotipo heterocigoto (G/A) presente en el polimorfismo del gen *INS* es protector para la enfermedad de DMT2 en la población analizada, con un valor de *OR* de 0.45 ( $p = 0.04$ ). Además, al agregar otras variables como IMC, nivel de glucosa en ayunas, HbA1c, triglicéridos y colesterol, estos valores se transforman en factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.
- ❖ Se observó en la comparación entre grupos, que el genotipo heterocigoto de *INS* (A/G) podía considerarse un polimorfismo de riesgo para un límite alto (150 – 199 mg/dL) de triglicéridos en sangre en la muestra ConDMT2  $p=0.0062$  *OR* 12 (IC 95% 1.76-66.13).
- ❖ El genotipo homocigoto mutante (A/A) del polimorfismo perteneciente al gen *IRS1* no presentó una relación positiva con el riesgo de padecer DMT2, con un resultado de *OR* de 0.53 (IC 95% 0.26 - 1.027) con una diferencia marginalmente significativa de sus datos ( $p = 0.07$ ).
- ❖ Existieron diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas del polimorfismo de *INS* de acuerdo con la comparación entre los valores normales y alterados de triglicéridos ( $p=0.0062$ ) en los grupos analizados.
- ❖ Los polimorfismos analizados en el presente estudio por sí solos no son de riesgo para la enfermedad de DMT2. Pero al realizar el análisis de riesgo aditivo de los polimorfismos estudiados se encontró que el riesgo a padecer DMT2 aumentó a casi el doble (*OR* 1.88 (IC 1.03 – 3.44)  $p=0.04$ ).

## IX. ANEXOS

### 9.1 Anexo I



## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



### FORMATO DE ACEPTACIÓN PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

*“Relación de la microbiota intestinal con la expresión de TLR4, Myd88 y NFK-B en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2”*

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad cuyos casos han aumentado considerablemente, recientemente se ha descubierto que las bacterias de la flora intestinal (microbiota) contribuyen en regular la absorción de nutrientes y glucosa, también se conoce que una flora intestinal alterada puede ocasionar inflamación de bajo grado aumentando el riesgo de complicaciones y diversas enfermedades, varios estudios han demostrado que las bacterias intestinales de personas sanas son diferentes a las bacterias de personas con diabetes pero aún no se comprende del todo como esta diferencia puede impactar en la evolución de la enfermedad. Este estudio tiene como objetivo determinar si existe una relación entre genes que regulan inflamación y a una flora intestinal alterada en personas con diabetes tipo 2 de tal manera que podamos entender mejor la participación de la flora intestinal en la diabetes y encontrar nuevos objetivos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad. Tras haber sido informado(a) acerca del protocolo de investigación.

Yo \_\_\_\_\_

Acepto voluntariamente participar en el estudio de *“Relación de la microbiota intestinal con la expresión de TLR4, Myd88 y NFK-B en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2”* que se llevara a cabo en Glucomédica Cuernavaca y unidades de atención de los servicios de salud de Morelos en colaboración con la Facultad de Nutrición de la UAEM. Acepto que como parte del estudio se me realice una toma de muestra de sangre periférica de 10 ml y una muestra de orina de 5 ml y una muestra de heces las cuales serán exclusivamente utilizadas en este protocolo. La toma de la muestra de sangre no representa ningún peligro, ya que el material empleado se encuentra sellado y esterilizado. Sin embargo, en algunos casos pudiera formarse un hematoma en el lugar de la punción, ocasionalmente se puede presentar sensación de mareo, punción múltiple para localizar la vena o infección si no se toman los cuidados necesarios. Aunque cabe aclarar que estos casos son muy raros. Estoy enterado(a) que dicha investigación no será de utilidad para mi diagnóstico o evolución ni es forzoso para continuar mi tratamiento médico particular y únicamente tiene como objetivo generar nuevo conocimiento, así mismo la institución se compromete a guardar la confidencialidad absoluta de mis datos personales.

#### CONSENTIMIENTO PARA PRUEBAS GENÉTICAS Y FUTURAS INVESTIGACIONES

*Doy mi consentimiento para que los investigadores responsables del proyecto a partir de la muestra de sangre obtenida realicen estudios genéticos con fines de investigación, de igual manera tienen mi aprobación para utilizar de manera anónima los sobrantes de mis muestras biológicas (plasma, células, ADN o ARN) para realizar futuras investigaciones. SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_*

Firma de aceptación: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ No control: \_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 1 \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del Testigo 2 \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Responsable del proyecto: Dra. Celeste Ollin Martínez Ramírez (celeste.martinez@uaem.mx)  
Médico Cirujano Jorge Alejandro Portillo Jacobo (jorge.portillo@uaem.mx)

Facultad de Nutrición UAEM, calle Iztaccihuatl Núm 100 Col. Los Volcanes Cuernavaca Morelos, México cp 62350



## 9.2 Anexo II



Cuernavaca Morelos a 31 de marzo de 2017

**DRA. OLLIN CELESTE MARTINEZ RAMIREZ**  
**PROFESORA INVESTIGADORA TC**  
**FACULTAD DE NUTRICIÓN DE LA UAEM**

Con relación al estudio:

**Título del estudio:** - *Relación de la microbiota intestinal con la expresión de TLR4, NFK-B y Myd 88 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

Informo a Ud. que en sesión ordinaria del H. Comité de Ética en Investigación llevada a cabo el 1o de noviembre de 2016 y después de haber sido revisadas las recomendaciones emitidas a los siguientes documentos:

- ✓ Protocolo en español
- ✓ Carta de consentimiento de informado en español.

Y que una vez terminada la discusión y revisar que cumple con la reglamentación para la protección de los voluntarios se decide:

**APROBARLO POR UNANIMIDAD DE VOTOS**

Se le invita a conducir el estudio en el marco de a Ética y en estricto apego a los lineamientos de la investigación clínica y las buenas prácticas clínicas. BPC

ATENTAMENTE

  
**DR. VICTOR ALFONSO FRANCOLUGO VELEZ**  
**PRESIDENTE**  
**COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION**

 **HOSPITAL**  
**Henri Dunant**

**Comité de Ética**  
**en Investigación**

Prot . No. 001014-2016 2

Río Pánuco No. 100, Col. Lomas de los Volcanes C.P. 62350 Cuernavaca, Mor. Tels.: 316-7992, 316-0486 y 322-2442 [www.henridunant.com.mx](http://www.henridunant.com.mx)

**ANP**

### 9.3 Anexo III



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MÉXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS  
APARTADO POSTAL 7028  
CIUDAD UNIVERSITARIA  
04510 MÉXICO, D.F.

DRA. JULIETA RUBIO LIGHTBOURN

Investigador asociado "C"

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Estimada Dra. Rubio:

La Comisión de Bioética para Investigaciones en Humanos del Instituto de Investigaciones Biomédicas reviso el proyecto de investigación "Polimorfismos de riesgo a Enfermedades relacionadas con la nutrición en población mexicana". De acuerdo con nuestro Código Ético y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, este proyecto se clasifica dentro de la categoría II y por lo tanto no requiere de una revisión exhaustiva ya que no hay sujetos humanos involucrados directamente, sino que se trabajará con muestras biológicas. Por lo anterior esta Comisión emite un dictamen aprobatorio, recomendando guardar la confidencialidad respecto a la identidad de los participantes.

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cd. Universitaria, a 18 de agosto de 2016  
POR LA COMISIÓN

DR. RAÚL MANCILLA JIMÉNEZ

## X. TABLAS COMPLEMENTARIAS

**Tabla 14.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de IMC.

Polimorfismo	Cambio	<i>INS</i>			<i>Valor p</i>	<i>IRS1</i>			<i>Valor p</i>
		rs3842729	rs1801278			rs1801278			
		Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A		Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A	
ConDMT2 (n=100)	Normopeso	6 (6%)	5 (5%)	5 (5%)	0.62	7 (7%)	5 (5%)	4 (4%)	0.76
	Sobrepeso	12 (12%)	13 (13%)	20 (20%)		24 (24%)	11 (11%)	10 (10%)	
	Obesidad	14 (14%)	7 (7%)	18 (18%)		19 (19%)	14 (14%)	6 (6%)	
SinDMT2 (n=99)	Normopeso	8 (8.08 %)	15 (15.15%)	15 (15.15%)	0.88	18 (18.18%)	9 (9.09%)	11 (11.11%)	0.67
	Sobrepeso	7 (7.07 %)	14 (14.14%)	20 (20.20%)		16 (16.16%)	9 (9.09%)	16 (16.16%)	
	Obesidad	5 (5.05%)	6 (6.06 %)	9 (9.09%)		8 (8.08 %)	7 (7.07%)	5 (5.05%)	

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ). El resaltado en negritas indica los valores significativos. Categorización de los datos de la población. IMC: Normo peso: 18.5 – 24.9 (kg/m<sup>2</sup>); Sobrepeso. 25.0 – 29.9 (kg/m<sup>2</sup>); Obesidad: >30.0 (kg/m<sup>2</sup>) (7); IMC: Índice de masa corporal; *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1.

**Tabla 15.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* en la población analizada según la clasificación de glucosa en ayunas.

Polimorfismo	Cambio	<i>INS</i>			<i>Valor p</i>	<i>IRS1</i>			<i>Valor p</i>
		rs3842729	rs1801278			rs1801278			
		Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A		Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A	
ConDMT2 (n = 100)	Normal	8 (8%)	6 (6%)	16 (16%)	0.39	16 (16%)	9 (9%)	5 (5%)	0.85
	Elevado	24 (24%)	19 (19%)	27 (27%)		34 (34%)	21 (21%)	15 (15%)	
SinDMT2 (n = 99)	Normal	18 (18.18%)	34 (34.34%)	40 (40.4%)	0.48	39 (39.39%)	22 (22.22%)	31 (31.31%)	0.43
	Elevado	2 (2.02%)	1 (1.01%)	4 (4.04%)		3 (3.03%)	3 (3.03%)	1 (1.01%)	

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ). El resaltado en negritas indica los valores significativos

**Tabla 16.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de hemoglobina glucosilada.

Polimorfismo	<i>INS</i>				<i>IRS1</i>				
		rs3842729				rs1801278			
	Cambio	Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A	Valor p	Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A	Valor p
ConDMT2	Normal	5 (5%)	0 (0%)	3 (3%)	0.09	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)	0.31
(n = 100)	Elevado	27 (27%)	25 (25%)	40 (40%)		48 (48%)	26 (26%)	18 (18%)	
SinDMT2	Normal	20 (20.2%)	35 (35.35%)	44 (44.44%)	N/A	42 (42.42%)	25 (25.25%)	32 (32.32%)	N/A
(n = 99)	Elevado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ). El resaltado en negritas indica los valores significativos. Categorización de los datos de la población. HbA1c normal personas sin diabetes: <6.4%; HbA1c elevada personas sin diabetes: >6.5% (7); HbA1c normal personas con diabetes: <7%; HbA1c elevada en personas con diabetes: >7% (16); HbA1c: Hemoglobina glucosilada. *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1.

**Tabla 17.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de colesterol.

Polimorfismo	<i>INS</i>				<i>IRS1</i>				
		rs3842729				rs1801278			
	Cambio	Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A	Valor p	Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A	Valor p
ConDMT2	Deseable	16 (16%)	12 (12%)	18 (18%)	0.48	22 (22%)	14 (14%)	10 (10%)	0.95
(n = 100)	Limite alto	8 (8%)	9 (9%)	10 (10%)		15 (15%)	8 (8%)	4 (4%)	
	Colesterol alto	8 (8%)	4 (4%)	15 (15%)		13 (13%)	8 (8%)	6 (6%)	
SinDMT2	Deseable	11 (11.11%)	19 (19.19%)	27 (27.27%)	0.78	21 (21.21%)	13 (13.13%)	23 (23.23%)	0.36
(n = 99)	Limite alto	3 (3.03%)	9 (9.09%)	8 (8.08%)		10 (10.1%)	5 (5.05%)	5 (5.05%)	
	Colesterol alto	6 (6.06%)	7 (7.07%)	9 (9.09%)		11 (11.11%)	7 (7.07%)	4 (4.04%)	

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ). El resaltado en negritas indica los valores significativos. Categorización de los datos de la población. Colesterol limite deseable: <200 mg/dL; Limite alto: 200 – 239 mg/dL; Colesterol alto: >240 mg/dL (7,17). *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1.



**Tabla 18.** Frecuencia genética de polimorfismos presentes en los genes *INS* e *IRS1* de las muestras analizadas según la clasificación de triglicéridos.

Polimorfismo	Cambio	<i>INS</i>			<i>Valor p</i>	<i>IRS1</i>			<i>Valor p</i>
		rs3842729	rs1801278						
		Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A		Silvestre G/G	Heterocigoto A/G	Mutante A/A	
ConDMT 2 (n = 100)	Deseable	11 (11%)	9 (9%)	15 (15%)	0.91	19 (19%)	10 (10%)	6 (6%)	0.77
	Limite alto	8 (8%)	4 (4%)	11 (11%)		9 (9%)	9 (9%)	5 (5%)	
	Alto	13 (13%)	12 (12%)	17 (17%)		22 (22%)	11 (11%)	9 (9%)	
SinDMT2 (n = 99)	Deseable	12 (12.12%)	18 (18.18%)	26 (26.26%)	0.27	24 (24.24%)	15 (15.15%)	17 (17.17%)	0.36
	Limite alto	2 (2.02%)	12 (12.12%)	11 (11.11%)		11 (11.11%)	8 (8.08%)	6 (6.06%)	
	Alto	6 (6.06%)	5 (5.05%)	7 (7.07%)		7 (7.07%)	2 (2.02%)	9 (9.09%)	

Los datos se expresan en frecuencias y porcentajes. Los análisis se realizaron por la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ). El resaltado en negritas indica los valores significativos. Categorización de los datos de la población. Triglicéridos normales: <150 mg/dL; Limite alto: 150 – 199 mg/dL; Alto: 200 – 499 mg/dL; Muy alto: >500 mg/dL (7,17). *INS*: gen de la insulina. *IRS1*: gen del receptor de insulina 1.

## XI. REFERENCIAS

1. Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(7):406–10.
2. Beaven DW, Arcus AC, Bell JP, Smith JR. Epidemiology of diabetes mellitus. *N Z Med J*. 1974;80(525):291–9.
3. Cervantes-Villagrana R, Presno-Bernal J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas [Internet]. Vol. 21, *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2013. Available from: [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
4. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd - 2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan 1;42(1):S13–28.
5. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):214–28.
6. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2 2010 Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes. *D Of la Fed* [Internet]. 2010;2:40. Available from: [www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx)
7. Secretaría de Salud. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2018, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus. *D Of la Fed*. 2018;1–48.
8. IDF. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*, 9th edn. Brussels, Belgium. Atlas de la Diabetes de la FID. 2019. 1–169 p.
9. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez

- M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutricion 2018-19 Resultados nacionales [Internet]. Vol. 53, Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. 1689–1699 p. Available from: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_informe\\_final.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf)
10. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutricion Continua 2021 [Internet]. Encuesta Nacional de Salud y Nutricion 2021. 2021. 1 p. Available from: <https://ensanut.insp.mx/>
  11. Zhang Q, Yu H, Xiao X, Hu L, Xin F, Yu X. Inulin-type fructan improves diabetic phenotype and gut microbiota profiles in rats. PeerJ [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 21];2018(3). Available from: </pmc/articles/PMC5835350/?report=abstract>
  12. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN. 2001;27(3):132–45.
  13. Páez JA, Triana JD, Ruiz MÁ, Masmela KM, Parada YA, Peña CA, et al. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus: visión práctica para el médico de atención primaria. Rev Cuarzo. 2016;22(1):13.
  14. Figueroa-Suárez ME, Cruz-Toledo JE, Ortiz-Aguirre AR, Lagunes-Espinosa AL, Jiménez-Luna J, Rodríguez-Moctezuma JR. Estilo de vida y control metabólico en diabéticos del programa DiabetIMSS. Gac Med Mex. 2014;150(1):29–34.
  15. Roca-Rodríguez M del M, Carral-San Laureano F, Baena-Nieto G, Aguilar-Diosdado M. Evaluación del grado de consecución de objetivos de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol y Nutr. 2010;57(9):434–9.
  16. ALAD. Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes sobre el

Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. ALAD. 2019;

17. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. D Of la Fed [Internet]. 2012;1–38. Available from: <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR36.pdf>
18. Rubio-Guerra AF. New guides of American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension for the treatment of high blood pressure. A jump in the right direction? *Med Interna Mex.* 2018;34(2):299–303.
19. de León Medrano DL, Muñoz Muñoz MG, Ochoa C. La Antropometría En El Reconocimiento Del Riesgo Cardiovascular. *Rev Cuba Aliment Nutr.* 2017;1(1):1561–2929.
20. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab [Internet].* 2012;38(3):183–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2011.11.006>
21. Khoo S, Griffen SC, Xia Y, Baer RJ, German MS, Cobb MH. Regulation of insulin gene transcription by ERK1 and ERK2 in pancreatic  $\beta$  cells. *J Biol Chem.* 2003;278(35):32969–77.
22. Irwin DM. Evolution of the Insulin Gene: Changes in Gene Number, Sequence, and Processing. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(April):1–6.
23. Støy J, De Franco E, Ye H, Park SY, Bell GI, Hattersley AT. In celebration of a century with insulin – Update of insulin gene mutations in diabetes. *Mol Metab [Internet].* 2021;52(June):101280. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101280>

24. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–99.
25. UniProt: the universal protein knowledge base in 2021. INS - Precursor de insulina - Homo sapiens (humano) - Gen y proteína INS [Internet]. *Nucleic Acids Res*. 2021 [cited 2022 Jun 20]. p. 49:D1. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/P01308>
26. Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Mecanismos de Acción de la Insulina. *Proc Int Conf Manag Emergent Digit Ecosyst MEDES'10*. 2008;27(1):9–16.
27. Rasool SUA, Nabi M, Ashraf S, Amin S. Insulin Receptor Substrate 1 Gly972Arg (rs1801278) Polymorphism Is Associated with Obesity and Insulin Resistance in Kashmiri Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022;13(8).
28. Wang J, Shi Z, Zou T, Zou MX, Yang HX, Zhang CP, et al. A novel recombinant peptide INSR-IgG4Fc (Yiminsu) restores insulin sensitivity in experimental insulin resistance models. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;109(September 2018):1276–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.074>
29. Arikoglu H, Aksoy Hepdogru M, Erkok Kaya D, Asik A, Ipekci SH, Iscioglu F. IRS1 gene polymorphisms Gly972Arg and Ala513Pro are not associated with insulin resistance and type 2 diabetes risk in non-obese Turkish population. *Meta Gene* [Internet]. 2014;2:579–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2014.07.008>
30. Marushchak M, Krynytska I. Insulin Receptor Substrate 1 Gene and Glucose Metabolism Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus with Comorbidities. *Ethiop J Health Sci*. 2021;31(5):1001–10.

31. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gac Sanit* [Internet]. 2005;19(4):333–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13078029>
32. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla-Zárate C, Fragoso JM. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gac Med Mex*. 2013;149(2):220–8.
33. Checa Caratachea MA. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones medigraphic. *REV INST NAL ENF RESP MEX* [Internet]. 2007;20(3):213–21. Available from: [www.iner.gob.mx](http://www.iner.gob.mx)
34. Ramírez-Bello M, Jiménez-Morales J. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. *Gac Med Mex*. 2017;153:238–50.
35. Kisand K, Uibo R. LADA and T1D in Estonian population - Two different genetic risk profiles. *Gene* [Internet]. 2012;497(2):285–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.089>
36. Lewandowski Ł, Urbanowicz I, Kepinska M, Milnerowicz H. Concentration/activity of superoxide dismutase isozymes and the pro-/antioxidative status, in context of type 2 diabetes and selected single nucleotide polymorphisms (genes: INS, SOD1, SOD2, SOD3) – Preliminary findings. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111396.
37. Ijaz A, Babar S, Sarwar S, Shahid SU, Shabana. The combined role of allelic variants of IRS-1 and IRS-2 genes in susceptibility to type 2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019;11(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0459-1>

38. Thangavelu M, Godla UR, Paul SFD, Maddaly R. Single-nucleotide polymorphism of INS, INSR, IRS1, IRS2, PPAR-G and CAPN10 genes in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *J Genet.* 2017;96(1):87–96.
39. Yousef AA, Behiry EG, Allah WMA, Hussien AM, Abdelmoneam AA, Imam MH, et al. IRS-1 genetic polymorphism (R.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance. *Appl Clin Genet.* 2018;11:99–106.
40. Garcés M, Fung M-L, Rivero M, Stekman H, Hernández C, López A, et al. Polimorfismo GLY972ARG del gen sustrato del receptor de insulina 1 en pre-púberes con riesgo cardiometabólico. *Arch Venez Pueric Pediatr.* 2015;78(1):18–26.
41. Burguete-Garcia AI, Cruz-Lopez M, Madrid-Marina V, Lopez-Ridaura R, Hernández-Ávila M, Cortina B, et al. Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of a national health survey in Mexico: a candidate gene study. *Metabolism.* 2010 Jan;59(1):38–45.
42. NCBI. rs3842729 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3842729#variant\\_details](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3842729#variant_details)
43. Zhang N, Huang W, Dong F, Liu Y, Zhang B, Jing L, et al. Insulin gene VNTR polymorphisms -2221MspI and -23HphI are associated with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2015;52(6):1143–55.
44. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A Replication Study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG Gene Polymorphisms Associated with Type 2 Diabetes in Two

Different Populations of Mexico. *Ann Hum Genet.* 2011;75(5):612–20.

45. Lahiri DK, Numberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res.* 1991;19(19):5444.
46. Albegali AA, Shahzad M, Mahmood S, Ullah MI. Genetic association of insulin receptor substrate-1 (IRS-1, rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population. *Mol Biol Rep [Internet].* 2019;46(6):6065–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05041-w>
47. Valles CS, José J, Gómez L, Calvo SG, Sahagún RJ, Torres BT, et al. *Endocrinología , Diabetes y Nutrición Influencia del estado nutricional sobre la estancia.* 2020;67(10).
48. Fagerland MW. Exact and mid-p confidence intervals for the odds ratio. *Stata J.* 2012;12(3):505–14.
49. Núñez-Colín CA. Funciona la ley de equilibrio de hardy-weinberg en autoploidos igual que en diploides. *J Basic Appl Genet.* 2018;24(1):51–64.
50. Tapia-Granados JA. Posibilidades, oportunidades, mimos: un comentario sobre la traducción del término odds. *Salud Publica Mex.* 1997;39(1):69–71.
51. Chung Y, Lee SY, Elston RC, Park T. Odds ratio based multifactor-dimensionality reduction method for detecting gene - Gene interactions. *Bioinformatics.* 2007;23(1):71–6.
52. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019;393(10170):447–92.



53. Gonzalez-Aldaco K, Roman S, Torres-Reyes LA, Panduro A. Association of apolipoprotein e2 allele with insulin resistance and risk of type 2 diabetes mellitus among an admixed population of Mexico. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:3527–34.
54. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte* [Internet]. 2021;10(1):48–65. Available from: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
55. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25:771–82.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



## MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

### Voto Sinodal.

#### COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el (la) C. ALEJANDRA MELENDEZ GONZALEZ, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10036909, y que lleva por título “ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES *INS* E *IRS1* CON EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO II Y DESCONTROL METABÓLICO EN SUJETOS MEXICANOS” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra Ollin Celeste Martinez Ramirez  
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 29 días del mes de Marzo de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**OLLIN CELESTE MARTINEZ RAMIREZ | Fecha:2023-03-29 09:04:42 | Firmante**

FUnwXoNsviY2HDm7t3SMJoLIReyqllUQf8Mlbwh6oZzRQwTw5asGiVwo1Xlr57XfLDbQ9a8pN6WoS4JBRlyZenud2sSYf+OGFqt+BmTi0X2qjFvL0CHADIG46UylxqHL0j+dF22sYp6kQwLdkZSCzU+DiocEH7vk8nMY8dRwH5aj4mDYmn3LR05nGWEYeDfC5/BTI7Z0xSBMvQ7SVzHvB2ziBBXIChtP8F/ltgxfpeyu0Wd+hEaPkXVW3NrJWfvKlt3FjfdZ3WRhJZJoTOWHQa6Sw0Bup8Zb7CBND7s1mRSLTLw9afiPxrjhzGvauz1OMxTx/g3kPpe/BiEuCtGF7g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[9fqHjPwpW](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/ZOz0KyvP16r2j4qZRRF62FArF66xUttl>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



## MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

### Voto Sinodal.

#### COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el (la) C. ALEJANDRA MELENDEZ GONZALEZ, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10036909, y que lleva por título “ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES *INS* E *IRS1* CON EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO II Y DESCONTROL METABÓLICO EN SUJETOS MEXICANOS” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dr(a). Dolores Azucena Salazar Piña  
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 27 días del mes de marzo de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**DOLORES AZUCENA SALAZAR PIÑA | Fecha:2023-03-27 15:19:26 | Firmante**

mlhWIE0qySQWHH9UCBbFVKjIMNoWmDoo6pSslZFdghYKg3DVisOZEvNd4feQi7GcTmryixScQFWU4yPqR8hM1kmMa3cnkVnmn0CRSc1AxtW0nY2aGOjQcPPhtBrJwGuXA  
Eh48PKGFAt81Lo0V7EGZ62rA+1jplT59jCLw5RFeV0n+acpuOFJzELdd2NSuzzDGEhJrI9kxsAxzHC7YzsvV9a08MekySKmE9lbw12eLt1wjQnidGHNFLs/L8isvoTs6BvWMP56FP  
NmyRfAq8qRtcooJPdFS5mo1CQEz+aNMgZaCtuCk1LQWiF9oRiQHIZV0QQFjEj8zZ2sx3lgng==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[bqeR7IMiV](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/AUu9Gt5i8v3zaSwEA0rBNybrpBjFv46R>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN



## MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

### Voto Sinodal.

#### COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN P R E S E N T E

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la C. ALEJANDRA MELENDEZ GONZÁLEZ, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10036909, y que lleva por título “ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES *INS* E *IRS1* CON EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO II Y DESCONTROL METABÓLICO EN SUJETOS MEXICANOS” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

**Dra. Delia Vanessa López Guerrero**  
**Profesora Investigadora Tiempo Completo**

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 27 días del mes de marzo de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**DELIA VANESSA LOPEZ GUERRERO | Fecha:2023-03-27 11:59:10 | Firmante**

g9j/iIByWpdSW96iEAdawQlttJQSgbW3qn7q2RLNGNSE7tCsWBkYLMn+CEOtc3amBMY5mfInJfBjdJEIXpOaxQly7ahfQuYoVQYtCGI8C7g+6OEPeGRLCYztFPjTckxy9cO3bv9n0ZY416oyVnkdtBmFAXdnymuSM/M264RM/ukDE0VHWrR1aJHQvQUcmn00/bMZP5jaetSwebpfu3kYs2djgHNBQ15F570Nz/+TIEY4N1kiFntZMJn6jGpThsYf6U/H8bOb7AgUzGp4ZVCRAK2m49pmFXbUnhyAz4csx7b+Vvcb3/IgUoh40EMPIz7cKsvQiAt8VQwMi+LMHJ0+g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**v4xNK65WO**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/xTlpxKJ3XlbtWoeg3Twf8SnxUilY0ZGf>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



## MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

### Voto Sinodal.

#### COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el (la) C. ALEJANDRA MELENDEZ GONZALEZ, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10036909, y que lleva por título “ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES *INS* E *IRS1* CON EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO II Y DESCONTROL METABÓLICO EN SUJETOS MEXICANOS” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. María Alejandra Terrazas Meraz  
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 27 días del mes de marzo de 2023.





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**MARIA ALEJANDRA TERRAZAS MERAZ | Fecha:2023-03-27 13:56:03 | Firmante**

ggfr1mqpBnu2HEDmFvrA2EXmmIEBjkTPKCdtuV03YRTeolxEnjpC91iMSP3mgpyMK9hbmnpOIYARFb5R4SBfv6+8ozwutLpfC3Eu1xxw9vEFucOIWvq5/V0g/A9q4WkEnsEYh3jfrD1t+FOPBoJC4p6j54D0fIW6BHQyTNXatr3KpkAu+QOs8ztZVUEdyUK1fnp5yzQYdPIVef3+QtmX0lsaV4SpQTBCkpWbjT4VS5eeRRxWkcUJrLZbcpHiEiQItiyiqSQFDTsUjMo8bSMG2aR0BBmRXU6ie0oER/TGxKH7re39nSQEQ+5A6jLTj8YGBZgLaD8UcMeMNXLX25LbxHg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[lyXtSFu3T](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/Qo7udcpvjZl2M8MIJcfGhSBQWy8yiXOS>





## MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.

### Voto Sinodal.

#### COMISIÓN ACADÉMICA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN PRESENTE

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el (la) C. ALEJANDRA MELENDEZ GONZALEZ, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10036909, y que lleva por título “ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES *INS* E *IRS1* CON EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO II Y DESCONTROL METABÓLICO EN SUJETOS MEXICANOS” ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

A t e n t a m e n t e

Dra. América Ivette Barrera Molina  
Profesor Investigador- Facultad de Nutrición  
Sinodal

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 27 días del mes de marzo de 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

AMERICA IVETTE BARRERA MOLINA | Fecha:2023-03-27 14:05:06 | Firmante

HO2gCNKAbY4K3eE548c4GIXRWDBlrkSg8reLeuRRPgLZa9oscZBy3MHMe2RwmlYe1/FgirY2TS2TwCmkNP/j5fQl5cZPy18nX32q74im8u8WDMS1DKWkPuQvfaNkUgGXMyu  
zxK3mwcLV8RYQTS0LsHZsCDKoVgQ6C1VtJCNGY8cvi3JY9FeD0bU7g/h6lQsxS1BDjyelftwjG7XDStmN2x1hDhkvwNrsJoASB9rO4arak+U0Qrm0CRS2JO1FzPH1rQJ8lw+IGt  
UFG0uEPy3H4vreu+eR9PKukYLiUa7Fxaqdz7yDqm/nl/2WlmoWl8yOWtzV5DgBnqnQOmrYkgWng==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[obMtEpFdG](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/MD87Va0QA9X0lozszQZcKdy3Vi97SW0G>

