



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO

**Evaluación de polimorfismos del gen *ABCA1* en población lojana y su
relación con diabetes tipo 2.**

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTORA: Vivanco Ríos, Marcia Tatiana

DIRECTORA: Arévalo Jaramillo, Ana Paulina, Mg.

LOJA – ECUADOR

2017



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Septiembre, 2017

APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Magister.

Ana Paulina Arévalo Jaramillo

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado: “Evaluación de polimorfismos del *gen ABCA1* en población lojana y su relación con diabetes tipo 2”, realizado por Vivanco Ríos Marcia Tatiana, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto aprueba la presentación del mismo.

Loja, abril del 2017

f).....

Mgr. Ana Paulina Arévalo Jaramillo

DIRECTORA DEL TRABAJO DE FIN DE TITULACIÓN

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo Vivanco Ríos Marcia Tatiana declaro ser autora del presente trabajo de titulación: “Evaluación del polimorfismo del *gen ABCA1* en población lojana y su relación con diabetes tipo 2”, de la Titulación, Bioquímica y Farmacia, siendo la Mgtr. Ana Paulina Arévalo Jaramillo Directora del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f.....

Marcia Tatiana Vivanco Ríos

CI 1104592181

DEDICATORIA

Quiero dedicar este proyecto de investigación de manera primordial a mis padres Dr. Segundo Vivanco R. y Sra. Marcia Ríos S. gracias por su apoyo incondicional y a sus sabios consejos, porque ustedes siempre me enseñaron el digno ejemplo de superación y entrega y hoy, yo, gracias a ustedes puedo ver alcanzada mi meta.

A mis hermanos Adrián Junior Leidy y Francisco que siempre creyeron en mi y nunca me hicieron faltar su apoyo, a mis amigos, que siempre me han prestado su ayuda en los momentos mas difíciles de este proyecto.

Marcia Tatiana Vivanco Ríos

AGRADECIMIENTO

En primer lugar deseo expresar mi mas profundo agradecimiento a Dios por permitirme culminar mis estudios y así poder alcanzar mi gran sueño anhelado.

A mis padres, pilares fundamentales en mi vida ya que gracias a ellos, a su esfuerzo y apoyo estoy logrando alcanzar mi meta.

Mi mas sincero agradecimiento se lo ofrezco a la Mgtr. Ana Paulina Arévalo por su confianza y ayuda brindada desde que llegué a pertenecer al Laboratorio de Genética Humana, por compartir sus conocimientos como docente y directora de tesis, por su ayuda y dedicación que me ha brindado durante el desarrollo de este trabajo de investigación, así mismo agradezco a mis compañeros del departamento de Ciencias de la Salud, por su apoyo personal y humano ya que con ellos he compartido proyectos e ilusiones durante estos años.

Finalmente mi agradecimiento a la Universidad Técnica Particular de Loja por brindarme la oportunidad de pertenecer a tan prestigiosa institución.

Marcia Tatiana Vivanco Ríos

INDICE DE CONTENIDOS

CARÁTULA.....	I
APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	III
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTO	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IX
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I	5
MARCO TEÓRICO	5
1.1 Aspectos Generales sobre diabetes.....	6
1.1.1 Diabetes.....	6
1.2 Clasificación de la diabetes.....	7
1.2.1 Factores de Riesgo de la Diabetes tipo 2.....	8
1.3 Factores Genéticos.....	10
1.3.1 Superfamilia ABC (ATP-Binding Casette).....	12
1.3.2 Gen <i>ABCA1</i>	12
1.3.3 Estructura de <i>ABCA1</i>	13
1.3.4 Función de la Proteína <i>ABCA1</i>	14
1.4 Asociación del Gen <i>ABCA1</i> con diabetes tipo 2.....	16
1.4.1 Polimorfismos R219K del gen <i>ABCA1</i>	16
1.4.2 Polimorfismo R230C del gen <i>ABCA1</i>	17
CAPÍTULO II	19
2 DISEÑO METODOLÓGICO.....	19
2.1 Población.....	20
2.2 Análisis Bioquímico.....	20
2.3 Análisis Genético.....	20
2.4 Análisis Estadístico.....	21

CAPÍTULO III	22
3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
3.1 Características de la población analizada.....	23
3.2 Identificación de Polimorfismo en el gen <i>ABCA1</i>	23
3.3 Polimorfismo R219K del gen <i>ABCA1</i>	25
3.4 Polimorfismo R230C del gen <i>ABCA1</i>	26
3.5 Asociación del polimorfismo R219K y R230C con diabetes tipo 2.....	26
3.6 Análisis de parámetros bioquímicos según su genotipo.....	27
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población	23
Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alelicas de R219K en casos y controles.	24
Tabla 3. Frecuencias genotípicas y alelicas de R230C en casos y controles	23
Tabla 4. Frecuencia de haplotipos R219K y R230C	25
Tabla 5. Asociación de los polimorfismos R219K y R230C con diabetes tipo 2	25
Tabla 6. Parámetros bioquímicos y antropométricos según genotipos de R219K.....	27
Tabla 7. Parámetros bioquímicos y antropométrico según genotipos de R230C.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de diabetes estimada en adultos a nivel mundial.....	6
Figura 2. Ubicación del Gen <i>ABCA1</i> en el cromosoma 9 ..	13
Figura 3. Representación esquemática de la estructura de <i>ABCA1</i>	13
Figura 4. Mecanismo de transporte de lípidos mediado por <i>ABCA1</i>	14
Figura 5. Electroferograma del Polimorfismo R219K.....	25
Figura 6. Electroferograma del Polimorfismo R230C.....	26

RESUMEN

ABCA1 es un miembro de una gran familia de transportadores que requiere ATP para el transporte selectivo de lípidos a través de las membranas, se asocia con la síntesis de la lipoproteína de alta densidad HDL. Los polimorfismos R219K (rs2230806) y R230C (rs9282541) presentes en este gen se han asociado con variaciones en los niveles de HDL causando diferencias en la susceptibilidad a desarrollar enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades coronarias en diferentes poblaciones. El objetivo del presente trabajo fue analizar las variantes genéticas R219K y R230C del gen *ABCA1* y su posible relación con diabetes tipo 2, en población de Loja - Ecuador mediante un estudio de casos y controles. La frecuencia de estas variantes para el total de población analizada fue de 0.36 para R219K y 0.1 para R230C; no se encontró relación con diabetes tipo 2, sin embargo se pudo determinar una asociación entre el polimorfismo R230C con sobrepeso – obesidad en el grupo de personas no diabéticas en la población analizada.

Palabras claves: Diabetes tipo 2, Polimorfismo, *ABCA1*.

ABSTRACT

ABCA1 is a member from the big family of transporters who require ATP to the selective transport of lipids through the membranes; it is associated with the synthesis of the high-density lipoprotein (HDL). The polymorphisms R219K (rs2230806) and R230C (rs9282541) present in this gene have been associated with the variations in the HDL levels, causing differences in the susceptibility to develop metabolic diseases such as obesity, type 2 diabetes and coronary diseases in different populations. The purpose of the present research was to analyze the genetic variables R219K and R230C gene ABCA1 and their possible relation with type 2 diabetes in the population of Loja – Ecuador through a control and case study. The frequency of these variables to the total of analyzed population was of 0.36 for R219K and 0.1 for R230C; no relation was found with type 2 diabetes; nevertheless, it could be determined an association between polymorphism R230C with overweight – obesity within the group of people without diabetes in the studied population

KEY WORDS: Type 2 Diabetes, polymorphism, *ABCA1*.

INTRODUCCIÓN

La diabetes, es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no puede producir suficiente insulina (hormona que actúa como una llave que permite que la glucosa de los alimentos pase de la sangre a las células del cuerpo para producir energía) (IDF, 2013; OMS, 2016). O cuando el cuerpo no puede hacer un buen uso de la insulina que produce. En la diabetes tipo 2 (DT2) se presentan un conjunto de desórdenes metabólicos caracterizados por hiperglucemia crónica y predisposición a complicaciones micro y macrovasculares (Tusié, 2008).

Según datos de la Organización mundial de la salud (OMS) en el año 2014 a nivel mundial la prevalencia de la enfermedad fue del 9% en adultos mayores de 18 años; en el 2012 fallecieron 1.5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes y más del 80% de las muertes por diabetes se registraron en países de ingresos bajos y medios (OMS, 2016). En el Ecuador la prevalencia actual de diabetes es del 7.3% en población general (OMS, 2016a), en el año 2013 fue la primera causa de muerte con un porcentaje de 7.44% y una tasa de mortalidad de 29.76 (INEC, 2013).

En el desarrollo de la enfermedad han sido involucrados varios genes entre los que se encuentra el gen *ABCA1*, el cual codifica para una proteína de membrana dependiente de ATP encargada del transporte de colesterol, fosfolípidos y la formación de HDL (Villarreal, 2008). Polimorfismos en este gen se han asociado con variaciones en los niveles de HDL causando diferencias en la susceptibilidad a desarrollar enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades coronarias en diferentes poblaciones (Clee *et al.*, 2001; Tusié, 2008; Villarreal *et al.*, 2008; Villarreal *et al.*, 2012).

El polimorfismo R219K del gen *ABCA1* se ha relacionado con la disminución de triglicéridos, incremento en el colesterol HDL y reducción en el riesgo de enfermedad arterial coronaria, considerándose como un factor protector en personas con alto riesgo de padecer enfermedades coronarias. La frecuencia del alelo 219K se presenta mayoritariamente en países del Este de Asia que en los países occidentales de este continente, constituyéndose un elemento de protección contra

el riesgo de enfermedades cardiovasculares en estas poblaciones (Evans & Beil, 2003; Portilla, Muñoz, & Sierra, 2014; Mokuno *et al.*, 2015).

El polimorfismo R230C del gen *ABCA1* podría ser uno de varios polimorfismos que contribuyen a la susceptibilidad genética de padecer diabetes tipo 2, se ha reportado asociación con bajos niveles de HDL y ApoA1, con un mayor índice de masa corporal, mayor circunferencia de cintura y obesidad (Villarreal *et al.*, 2007). La alta frecuencia de este polimorfismo en poblaciones indígenas de América Central y parte de América del Sur podría conferir mayor riesgo de enfermedades metabólicas en esta población (Acuña *et al.*, 2010).

Debido a la asociación reportada entre los polimorfismos R219K y R230C del gen *ABCA1* a diferentes grados de susceptibilidad a enfermedades metabólicas, en el presente trabajo de investigación se busca evaluar su posible relación con diabetes tipo 2 en población lojana.

CAPÍTULO I
MARCO TEÓRICO

1.1 ASPECTOS GENERALES SOBRE DIABETES

1.1.1 Diabetes

La palabra diabetes deriva del griego diabeinen “pasar a través” o “salir con fuerza”; mientras que mellitus deriva del latín y significa “dulce como la miel” (Greespan, 1998). La diabetes es una enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no puede utilizar la insulina que produce con eficacia (OMS, 2016b). Se presenta como un trastorno primario del metabolismo de carbohidratos, de etiología multifactorial, destacando la influencia genética sobre la susceptibilidad para la deficiencia absoluta o relativa de insulina; alteraciones que llevan finalmente a hiperglucemia con consecuencias graves a largo plazo (Anda, Arriola, & Mercado, 2000).

Según la OMS la diabetes afecta a una de cada 11 personas adultas en el mundo, la prevalencia mundial de diabetes (normalizada por edades) casi se ha duplicado desde el año 1980 hasta el 2014, pues ha pasado del 4.7% a 8.5% en la población adulta (Figura 1), lo que se supone también un incremento en los factores de riesgo relacionados como el sobrepeso o la obesidad. Los últimos datos de la agencia sanitaria de la ONU en el 2012 indican que los altos niveles de glucosa en sangre fueron responsables de 3.7 millones de muertes en el mundo (un 43% de personas menores de 70 años) de las que 1.5 millones fueron directamente causadas por la diabetes, y 2.2 millones de muertes debidas a enfermedades cardiovasculares y de otro tipo relacionados con hiperglucemia (OMS, 2016b).

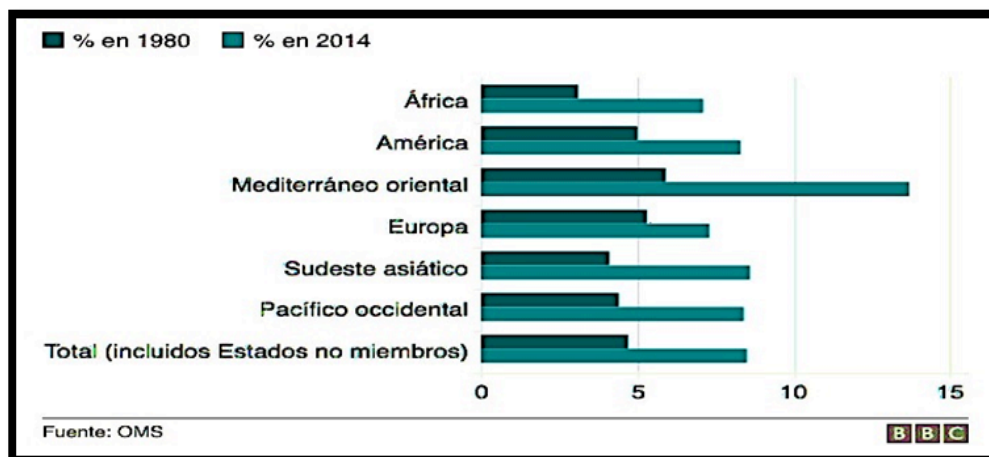


Figura 1. Prevalencia de diabetes estimada en adultos a nivel mundial Tomada: OMS, 2016.

1.2 Clasificación de la diabetes

En 1998 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) junto a La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendaron un sistema de clasificación basado en la etiopatogenia de los distintos tipos de diabetes, los tres principales tipos de diabetes son: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y diabetes gestacional (IDF, 2013).

La diabetes tipo 1 (DT1) es causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensa del cuerpo ataca las células beta (β) productoras de insulina en el páncreas, como resultado el cuerpo no puede producir la insulina que necesita. Constituye aproximadamente el 10% de toda la diabetes y por lo general sobreviene en la niñez y la adolescencia (IDF, 2013).

La diabetes tipo 2 (DT2) es la más común, ocurre en adultos, pero cada vez aparece a edades más tempranas; en este tipo de diabetes el cuerpo puede producir insulina pero o bien esto no es suficiente o el cuerpo no puede responder a sus efectos dando lugar a una acumulación de glucosa en sangre (IDF, 2013). La diabetes tipo 2 se presenta generalmente en personas mayores de 40 años, y es de inicio silente ya que los síntomas pueden tardar años en ser reconocidos, pero durante este tiempo, diferentes tejidos están siendo dañado por el exceso de glucosa en sangre (IDF, 2013). La DT2 representa aproximadamente el 90% de todos los casos de diabetes (OMS, 2016b).

La DT2 pertenece a un grupo de alteraciones metabólicas de carácter heterogéneo con grado variable de predisposición hereditaria y participación de diversos factores ambientales, tiene un origen genético complejo y multifactorial, asociándose principalmente con obesidad, concentración elevada de triacilglicéridos, baja concentración de HDL y resistencia a la acción de la insulina (Cruz *et al.* 2005). Hay varios factores de riesgo importantes para su desarrollo los cuales incluyen obesidad, inactividad física, mala alimentación, aumento de la edad, etnicidad, antecedentes familiares de diabetes, mala nutrición durante el embarazo que afecta el desarrollo de niño (IDF, 2013).

Un tercer tipo de diabetes conocida como diabetes gestacional o diabetes mellitus gestacional (DMG) ocurre en las mujeres que desarrollan una resistencia a la insulina y, por tanto, una alta glucosa en sangre durante el embarazo; la DMG tiende a ocurrir por lo general alrededor de la semana 24 de gestación, la condición se produce debido a que la acción de la insulina es bloqueada, probablemente por las hormonas producidas por la placenta, provocando insensibilidad a la insulina, dado que la diabetes gestacional normalmente se desarrolla tarde en el embarazo, el feto ya está bien formado, pero sigue creciendo, por tanto, el riesgo inmediato para el bebé no es tan grave, sin embargo, la diabetes gestacional no controlada puede tener graves consecuencias, tanto para la madre como para el bebé (IDF, 2013).

1.2.1 Factores de riesgo de la diabetes tipo 2

Cada persona tiene una serie de factores de riesgo que sumados aumentan la probabilidad de tener diabetes tipo 2, existen factores de riesgo no modificables como la edad, el sexo y la genética, así como factores modificables como la dieta, la actividad física y obesidad (Adeslas, 2012).

Según la Federación Internacional de Diabetes IDF (2013); La DT2 usualmente aparece a una mediana edad o posteriormente, casi la mitad de todos los adultos a nivel mundial con diabetes tienen entre 40 y 59 años por lo que se ha considerado que a mayor edad mayor factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, sin embargo cada vez es más común su desarrollo en niños y adolescentes, presentándose en la mayoría de los casos después de los 10 años de edad (Hormone Health Network, 2011).

Considerando el sexo, la DT2 afecta de forma diferente a hombres y a mujeres, en el año 2013 se presentaron cerca de 14 millones más de hombres que de mujeres con diabetes a nivel mundial (198 millones de hombres frente a 184 millones de mujeres), y se estima que esta diferencia aumente hasta 15 millones en 2035 (IDF, 2013), por el contrario en Ecuador la prevalencia de la diabetes es mayor en mujeres con un 7.9% frente a un 6.7% reportado en hombres (OMS, 2016b).

En cuanto a la alimentación, tradicionalmente se ha recomendado la dieta hipocalórica para prevenir la diabetes, ésta consiste en reducir las calorías totales de la alimentación, restringiendo principalmente la cantidad de grasas y manteniendo una alimentación baja y controlada en hidratos de carbono como son los azúcares, harinas, legumbres y cereales e incrementando los alimentos proteínicos de la dieta como carnes, pescados o huevo u otras grasas cardiosaludables que producen pérdidas de peso corporal y así reducir el riesgo de diabetes tipo 2. Sin embargo se ha observado que la dieta Mediterránea ha mostrado mejores resultados en la prevención de la enfermedad, ya que reduce el número de casos nuevos de diabetes en un 50% más que la dieta hipocalórica tradicional, posiblemente por el uso de aceite de oliva o frutos secos, según lo indica Murillo (2011) de la Fundación para la Diabetes.

Adicionalmente, la actividad física juega un papel importante en la prevención y control de la resistencia a la insulina, practicar ejercicio físico de forma habitual aporta numerosos beneficios: mejora los niveles de colesterol y la presión arterial, ayuda a controlar el peso corporal y especialmente, mejora la resistencia a la insulina, factor clave en el desarrollo de la diabetes (Murillo, 2011), por lo tanto, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda actividad física de moderada a regular con una alimentación adecuada para prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2 (ADA, 2013).

No es sólo la cantidad absoluta de grasa corporal sino también su distribución la que tiene efecto sobre la sensibilidad a la insulina, se ha comprobado que en los excesos de grasa existe una alteración de la señalización de esta hormona, incluso en casos de obesidad simple no acompañada de hiperglucemia (Sanz & Bascones, 2009). La resistencia de la hormona insulina está estrechamente asociada a la acumulación de lípidos en el abdomen (grasa visceral), las células adiposas abdominales son distintas a la grasa de cualquier otra parte del cuerpo, acumulando grasa con más rapidez después de una comida y envían con más facilidad ácidos grasos a la corriente sanguínea en otros momentos (Poynten & Chisbolm, 2001). El riesgo para desarrollar diabetes aumenta a medida que el índice de masa corporal (IMC) lo hace, y el IMC tiene una alta correlación con la grasa corporal (Canizales, 2008).

Según un estudio la prevalencia de diabetes aumenta un 2% en aquellos individuos con un IMC de 25 a 29.9kg/m², un 8% en aquellos con un IMC de 30 a 34.9kg/m², y un 13% en aquellos con un IMC superior a 35kg/m² (Yaturu, 2011). Más allá de una cuestión estética, la obesidad supone un problema de salud al ser el origen de multitud de enfermedades (Salgado, 2016).

Según datos de la IDF (2013) hay más personas con diabetes viviendo en zonas urbanas (246 millones) que en zonas rurales (136 millones); en los países de ingresos medios y bajos el número de personas con diabetes en el área urbana es de 181 millones, mientras que 122 millones viven en zonas rurales, para 2035 se estima que la diferencia aumente con 347 millones de personas diabéticas en zonas urbanas y 145 millones en zonas rurales. El envejecimiento y la urbanización de la población, a su vez, los cambios del estilo de vida que conlleva este último proceso, dan lugar a que la diabetes sea por lo menos 4 veces más frecuente en la población urbana que en la rural, lo que ofrece una oportunidad para desarrollar estrategias de prevención dirigidas a conservar la alimentación ancestral y mantener un buen estado físico (Aschner, 2010).

1.3 Factores Genéticos

La historia familiar genética, es la información sobre las relaciones biológicas y la presencia de enfermedades entre miembros de una familia (Valverde, 2010). El riesgo de desarrollar DT2 aumenta por efectos combinados con la historia familiar de la enfermedad, lo cual interacciona con otros factores de riesgo como estilos de vida no saludables (M. Walker, J. Walker, & Jayapaul, 2008). En estudios realizados se considera que los hijos de madres diagnosticadas con DT2 tienen un riesgo de 2.5 a 3.5 más alto de desarrollar la enfermedad que los hijos de madres no diabéticas, mientras que los hijos con padres con DT2 su riesgo es de 1.4 a 3.5 veces más que aquellos cuyos padres no tienen la enfermedad, cuando ambos padres presentan la enfermedad el riesgo se incrementa hasta seis veces más que en hijos de padres sin DT2 (Kelly *et al.*, 2007; Meigs, Cupples, & Wilson, 2000; Walker *et al.*, 2008).

El interés y necesidad de estudiar a la diabetes desde el punto de vista genético permiten comprender mejor la enfermedad y a su vez conocer que existe la diabetes monogénica y poligénica (Tusié, 2016). La diabetes monogénica resulta de la herencia de una o más mutaciones en un solo gen para que la enfermedad se exprese, se asocian a una disfunción importante de la célula beta (β) o a una resistencia grave a la insulina, la diabetes monogénica comprende la diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) descrita en 1976 por Tattersall y Fajans, la neonatal, mitocondrial, las formas asociadas a defectos del receptor de insulina y las lipodistrofias familiares. Representan entre el 1 y el 2% de todos los tipos de diabetes, y presentan herencia autosómica dominante o recesiva, en general se manifiesta durante la infancia o la juventud antes de los 25 años (Barrio, 2007).

La diabetes poligénica resulta de alteraciones en más de un gen (Sánchez *et al.*, 2001) y la predisposición a la DT2 se debe a múltiples variantes de susceptibilidad, cada una de ellas con un pequeño efecto sobre la predisposición a la enfermedad, las interacciones gen-gen y gen-ambiente son también importantes. La naturaleza poligénica y heterogénea de la DT2 complica la identificación de los genes que intervienen en la susceptibilidad a desarrollarla, el logro de dicha identificación mejoraría los conocimientos acerca de la fisiopatología subyacente (Weedon, Frayling, & Hattersley, 2004) y mejoraría las estrategias de control.

Uno de los genes implicados en el desarrollo de DT2 es el gen *ABCA1*, el cual codifica para una proteína ubicada en la membrana de gran cantidad de células, su función consiste en extraer el colesterol de estas últimas y mediante las lipoproteínas de alta densidad, llevarlo al hígado para su eliminación; este gen se expresa también en las células pancreáticas encargadas de producir insulina, entonces cuando no funciona dicho transportador o su función está disminuida, se concentra mayor cantidad de colesterol en las estructuras que generan la insulina, en consecuencia, la célula no puede liberar la hormona en forma eficiente lo que ocasiona la elevación de los niveles de azúcar sanguíneos (Tusié, 2016).

1.3.1 Superfamilia ABC (ATP-Binding cassette).

Los transportadores de membrana dependientes de ATP conocidos como transportadores ABC por su denominación en inglés ATP-Binding Cassette, constituyen una superfamilia de proteínas que actúan como transportadores activos primarios o “bombas exportadoras” (Álvarez & Pulido, 2008). La superfamilia ABC es la mayor familia de proteínas transportadoras, incluye varios cientos de proteínas de transporte de membrana diferentes que utilizan la energía de ATP para transportar un sustrato específico o grupo de sustratos a través de la membrana celular, estos sustratos pueden ser iones, azúcares, aminoácidos, fosfolípidos, colesterol, péptidos, polisacáridos, proteínas u otros ligandos (Borst & Elferink, 2002; Eisenblätter & Galla, 2002).

Por medio de la secuenciación del genoma humano se han caracterizado 48 genes *ABC* y más de 50 tipos distintos de transportadores, estos 48 genes *ABC* en el genoma humano se dividen en 7 subfamilias basándose en la estructura génica, alineamiento de los aminoácidos y análisis filogenético (Álvarez & Pulido, 2008; Dean, 2001). Las mutaciones en genes *ABC* causan una variedad de enfermedades, incluyendo fibrosis quística, enfermedad de Tángier y alteración en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas (Oram & Heinecke, 2005).

1.3.2. Gen *ABCA1*

El gen *ABCA1* codifica para una proteína de membrana que facilita el flujo de colesterol y fosfolípidos, las mutaciones en este gen conducen a la deficiencia de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y a la enfermedad de Tangier (Santamarina *et al.*, 2000), una enfermedad mendeliana rara que cursa con niveles muy bajos de HDL y de insuficiencia cardiaca prematura (Lusis, 1988; Navarro, 2002).

El gen de *ABCA1* está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 en la posición 31.1 en el locus 9q31.1 tiene 146581pb y está organizado en 50 exones que

codifican para una proteína de 2261 aminoácidos, lo cual se indica en la figura 2. (Santamarina *et al.*, 2000).

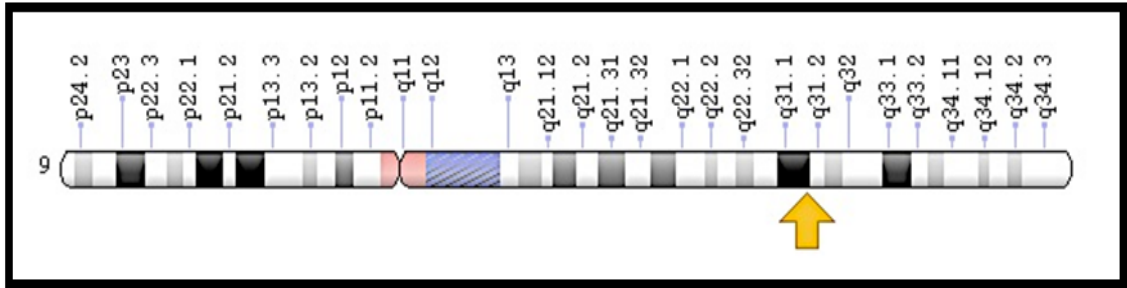


Figura 2. Ubicación del Gen *ABCA1* en el cromosoma 9
Tomado de Genoma Decoración

1.3.3 Estructura de *ABCA1*

En la figura 3 se presenta que los transportadores ABC muestran una organización global común, que comprende dos mitades de estructura similar, cada mitad tiene un dominio transmembrana que contiene seis hélices y un dominio de unión a ATP, también conocido como dominio de unión a nucleótido (NBD) (Bungert, L, Molday & R, Molday, 2001). Este último contiene dos regiones peptídicas conservadas, conocidos como Walker A y Walker B, separados entre sí por aproximadamente 90 a 110 aminoácidos presentes en muchas proteínas que utilizan ATP, y una región Walker C característico de los transportadores ABC. El extremo NH₂ terminal de la proteína *ABCA1* se encuentra orientado hacia el citosol y posee dos bucles extracelulares que están altamente glicosilados y unidos por uno o más enlaces de residuos de cisteína (Oram, Heinecke, 2005; Singaraja, 2003; Kaminski, Piehler, & Wenzel, 2006).

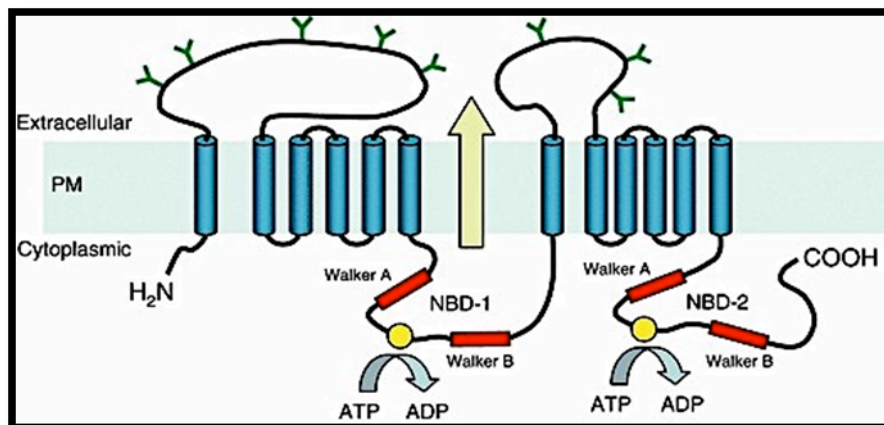


Figura 3. Representación esquemática de la estructura de ABCA1. Hélices alfa (en azul), dominios de unión de nucleótidos (NBD-1 y NBD-2), motivos Walker A y B (en rojo) y una secuencia de la firma ABC que corresponde a Walker C (en amarillo), transporte de sustratos a través de la membrana (indicado por la flecha vertical). ABCA1 también contiene dos grandes bucles extracelulares con múltiples sitios para la glicosilación (en verde).
Tomado: (Kim, Weickert, & Garner, 2008).

1.3.4 Función de la proteína ABCA1

La proteína ABCA1 se expresa en muchos lugares (lumen intestinal, vesícula biliar, célula β pancreática y tejido adiposo), donde puede tener diversas funciones (Silva & Escobedo, 2009). ABCA1 media el transporte de colesterol, fosfolípidos y otras moléculas lipofílicas a través de la membrana celular, donde estos son removidos de las células por las lipoproteínas de alta densidad HDL (Tarling, & Edwards, 2013a). Su homología con otros transportadores ABC sugieren que ABCA1 forman un canal en la membrana que promueve la salida de lípidos del interior al exterior de la membrana por un proceso dependiente de ATP (Oram & Heinecke, 2005).

Un modelo sobre el mecanismo de transporte de lípidos sugiere que la hidrólisis de ATP provoca un cambio conformacional dentro de ABCA1, permitiendo que los lípidos de la cara interna de la membrana se una a ABCA1. En la figura 4 se indica las diferentes etapas del mecanismo de transporte de lípidos: ABCA1 media la translocación de fosfatidilserina de la cara interna a la cara externa de la membrana plasmática por un proceso que es facilitado por sitios de unión a fosfolípidos de alta afinidad, este reconocimiento de fosfolípidos induce la hidrólisis de ATP (Paso A). El aumento de la concentración de fosfatidilserina en la cara externa de la membrana

hace compresión en la membrana fosfolipídica, las interacciones de los grupos polares de la cabeza de fosfolípidos con aminoácidos cargados en el canal voltean los lípidos atrapados hacia la parte externa, la hidrólisis de ATP forma un intermediario unido a ADP que cambia la conformación de los dominios transmembrana (Paso B). Para aliviar la tensión de la membrana y debido a una menor afinidad para la unión de fosfolípidos, estas regiones comprimidas salen de las órbitas quedando disponibles para ser removido por las apolipoproteínas y formar dominios exovesiculares. Apo-A1 se une a ABCA1 estabilizándola dentro de la membrana plasmática. Apo-A1 también se une a los dominios de lípidos de membrana exovesicular (Paso C). Apo-A1 solubiliza los fosfolípidos y colesterol de los dominios de membrana exovesicular, y forma partículas nacientes de Apo-A1 discoidales, la cara hidrofóbica de la molécula de Apo-A1 interactúa con los fosfolípidos y colesterol, lo que forman una jaula alrededor de los lípidos hidrófobos (Paso D). Una vez que la tensión de la membrana ha sido eliminada el ciclo puede comenzar de nuevo (Oram, Heinecke, 2005; Tarling, & Edwards, 2013b).

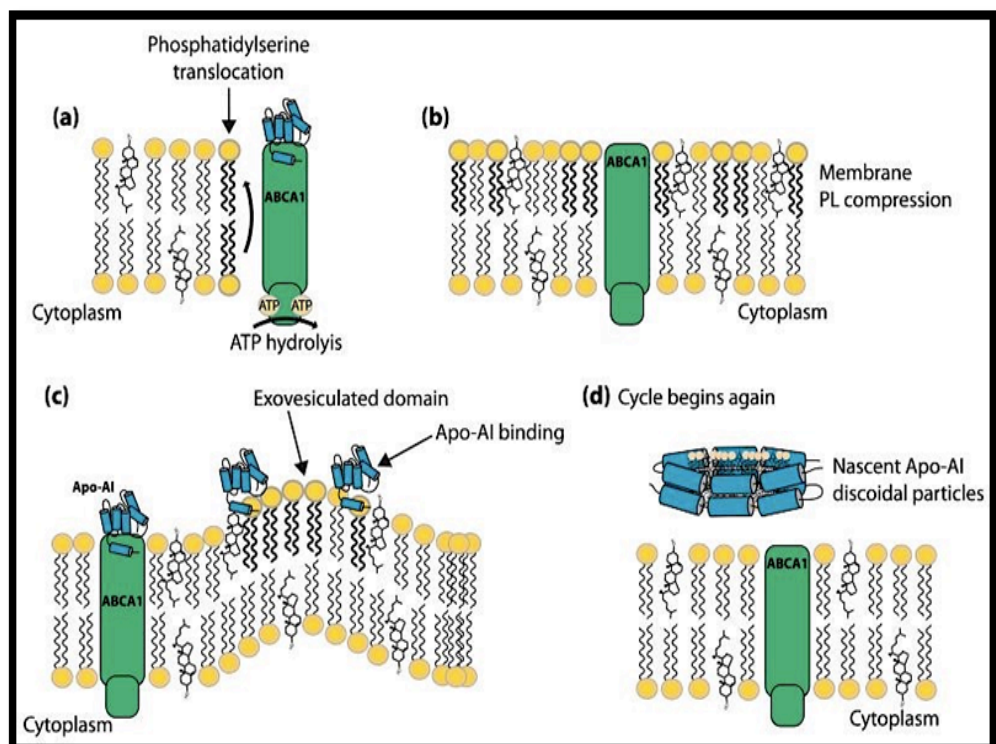


Figura 4. Mecanismo de transporte de lípidos mediado por ABCA1. El modelo se basa en estudios de Vedhachalam *et al.*, 2007
Tomada: (Tarling *et al.*, 2013b).

1.4 Asociación del gen *ABCA1* con diabetes tipo 2

El estudio de asociación del gen de *ABCA1* con DT2 ha cobrado gran interés desde que Brunham en el 2007 investigó su función en las células β del páncreas de un ratón. *ABCA1* tiene un efecto en la homeostasis del colesterol en los islotes pancreáticos y como consecuencia, una influencia en la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina; el colesterol entra en la célula β pancreática a través del LDL, y *ABCA1* regula la salida de colesterol de la célula; así pues, la inactivación de *ABCA1* supone un aumento de colesterol en las células β , lo que puede desencadenar en una disminución en la secreción de insulina, así mismo, un descenso de colesterol en la célula β supondría un aumento de la secreción de insulina (Brunham *et al.*, 2007).

El gen del transportador de colesterol *ABCA1* se identificó por primera vez relacionado con diabetes tipo 2 (DT2) en la población japonesa mediante un estudio de asociación masivo donde se analizaron 120 genes que podrían estar relacionados con esta enfermedad (Daimon *et al.*, 2005; Tusié, 2007).

1.4.1 Polimorfismo R219K del gen *ABCA1*

El polimorfismo R219K está localizado en el exón 7 del gen *ABCA1* y da lugar a un cambio de una guanina (G) por una adenina (A) en la posición 969 del transcrito, que da resultado el cambio de aminoácido de Arginina por Lisina, en la posición 219 de la proteína *ABCA1* (Li *et al.*, 2012). El alelo K de la variante R219K provoca un aumento de la función de *ABCA1* y, por tanto, una aceleración del transporte reverso de colesterol siendo compatible con los hallazgos de numerosos estudios epidemiológicos en los que dicho alelo se ha asociado con incremento de los niveles de HDL, descenso de TG y del riesgo de enfermedades cardiovasculares en población europea (Brunham *et al.*, 2006; Clee *et al.*, 2001; Singaraja *et al.*, 2003).

En la investigación realizada por Carrasco en el 2011 aportó evidencia del efecto protector del polimorfismo R219K sobre el riesgo de DT2 y según su estudio esta relación es independiente de su efecto sobre los niveles de HDL. Jie Wang y sus colaboradores demostraron que la variante R219K del gen *ABCA1* se asoció con la

respuesta al tratamiento con rosiglitazona en pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2, debido a que este medicamento aumenta la expresión de *ABCA1* a través de los receptores gamma activados por proliferadores peroxisomales (PPAR γ por sus siglas en ingles) que activa *ABCA1* a través del receptor X del hígado (LXR α). Los individuos con genotipo RR presentaban una mejor sensibilidad a la insulina que los portadores del alelo K, poniendo de manifiesto la posible relación entre R219K y el metabolismo de la glucosa. (Wang *et al.*, 2008).

1.4.2 Polimorfismo R230C del gen *ABCA1*

El polimorfismo R230C está localizado en el exón 7 del gen *ABCA1* y da lugar a un cambio de una citosina (C) por una timina (T) en la posición 1001 del transcrito, que da resultado el cambio aminoacídico de una Arginina (R) por una cisteína (C) en la posición 230 de la proteína; este cambio pertenece a una variación de secuencia que involucra la sustitución de un solo nucleótido, en términos más cortos denominados SNP (polimorfismos de un solo nucleótido) (Villarreal, 2007; Villarreal *et al.*, 2007).

La variante R230C se ha encontrado en poblaciones indígenas de América o que descienden de dichas poblaciones (como los mestizos mexicanos), esta variante no ha sido encontrada en poblaciones africana, europea, china, sud-asiática o en los indígenas canadienses Inuit (Cohen, 2004; Frikke, Nordestgaard, & Tybjaerg, 2004; Probst *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2000; Villarreal, *et al.*, 2008). R230C fue descrito por primera vez en un individuo Oji-Cree (indígenas canadienses), considerándose como una mutación que causó hipoc α -lipoproteinemia familiar, se encontró en forma heterocigota en 2 de 80 individuos Oji-Cree, por lo que los autores sugirieron que la mutación surgió recientemente en esta población (Wang *et al.*, 2000).

Aguilar *et al* (2012) indica que la presencia de la variante R230C se relaciona con una secreción anormal de insulina relacionada con la acumulación de colesterol en las células beta, también se ha reportado que este polimorfismo en población mexicana es más común en personas con DT2 especialmente la que presenta un desarrollo temprano de la enfermedad (Villarreal *et al.*, 2007). Se han reportado

asociaciones con resistencia a la insulina, niveles bajos de HDL, obesidad y riesgo cardiovascular (Phillips, Lopez, McManus, & Roche, 2006; Villarreal *et al.*, 2007).

CAPÍTULO II
DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Población

El presente trabajo es un estudio observacional, con un modelo caso-control. Incluye 624 individuos mayores de 18 años, los cuales indicaron ser oriundos de Loja, todos aceptaron su participación en el estudio mediante la firma en un consentimiento informado.

El grupo de casos o de diabéticos estuvo conformado por 264 individuos no relacionados entre sí. Los criterios de inclusión para este grupo fueron: ser diagnosticado con diabetes tipo 2, no ser familiar en primer grado con otro participante del estudio, y ser nacido en la provincia de Loja.

El grupo de controles o no diabéticos incluyó 360 individuos que fueron seleccionados con los siguientes criterios: no ser diagnosticados con diabetes tipo 2, no tener familiares en primer grado diagnosticados con diabetes tipo 2 y ser nacido en la provincia de Loja.

Se tomaron datos correspondientes a edad, sexo, peso (Kg), talla (m) y niveles de presión arterial (mmHg). El índice de masa corporal (IMC) se determinó mediante la fórmula $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$. La determinación de la obesidad o sobrepeso se realizó en base a la clasificación de obesidad según el IMC establecido por la Organización Mundial de la Salud en el 2015, en la cual, se determina sobrepeso con un $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$, y obesidad con un $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$. Para la determinación de hipertensión arterial se tomó en cuenta los criterios de la ATPIII que indican hipertensión con valores de presión arterial $\geq 130 / 90 \text{mmHg}$.

2.2 Análisis Bioquímico

Para las determinaciones bioquímicas se extrajo de cada participante por punción venosa una muestra de sangre periférica para la determinación de: glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG). Las mediciones bioquímicas se realizaron en laboratorio clínico del Hospital de la Universidad Técnica Particular de Loja.

2.3 Análisis Genético

Se extrajo el ADN genómico a partir de sangre periférica utilizando el kit comercial “Wizard® Genomic DNA Purification Kit”.

El exón 7 del *gen ABCA1* fue amplificado por PCR (Reacción en cadena de Polimerasa), utilizando primers específicos (5'-GACCCAGCTTCCAATCTTCATAA-3' y 5'-TTCCGAAAGCATTAGTGCTTGA-3'). Las condiciones de amplificación fueron: desnaturalización inicial a 96°C durante 7 minutos, 40 ciclos que consistieron de una desnaturalización a 95°C por 30 segundos, anillamiento a 60°C por 30 segundos y una extensión a 72°C por 30 segundos; finalmente una extensión final a 72°C por 10 minutos.

Los productos de PCR se verificaron en gel de agarosa al 2%, para posteriormente ser purificados utilizando el kit comercial “Wizard SV and PCR Clean-Up System”. Finalmente, se realizó la secuenciación en el analizador genético Genetic Analyzer modelo 3500 de la marca Life Technologies, cuyos resultados se analizaron utilizando el programa Codon Code Aligner.

2.4 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva para los datos generales de la población, y para la evaluación de la asociación entre los polimorfismos y parámetros clínicos se empleó una regresión logística ajustando los datos por sexo, edad e IMC, utilizando el modelo genético dominante y aditivo según las características de cada polimorfismo. Se determinaron las frecuencias alélicas, genotípicas y el equilibrio de Hardy Weinberg para cada polimorfismo.

Los análisis se realizaron usando el programa SPSS versión 23 para Windows. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

CAPÍTULO III
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Características de la población analizada

Las características generales de la población analizada se encuentran detalladas en la Tabla 1, se muestran la media y desviación estándar y el porcentaje de los parámetros analizados entre casos y controles.

Tabla 1. Características generales de la población.

Parámetros	Casos n= 264	Controles n = 360
Mujeres (%)	61.36	51.9*
Edad (años)	63.57 ± 10.95	61.78 ± 10.55*
IMC (kg/m ²)	29.42 ± 4.57	26.60 ± 4.32*
PAS (mm/Hg)	136.26 ± 27.80	142.99 ± 47.78
PAD (mm/Hg)	76.17 ± 10.01	74.04 ± 10.17*
HDL (mg/dL)	47.09 ± 14.22	47.54 ± 13.89
LDL (mg/dL)	125.29 ± 45.76	122.34 ± 45.18
Triglicéridos (mg/dL)	191.26 ± 99.16	174.97 ± 86.19*
CT (mg/dL)	211.04 ± 44.82	203.17 ± 47.55*
Glucosa (mg/dL)	149.50 ± 56.28	93.89 ± 18.00*
HbA1c % (mmol/mol)	7.45 ± 1.56	5.07 ± 0.63*
Obesidad (%)	36.40	18.33*
Obesidad-Sobrepeso (%)	81.80	56.11
Hipertensión (%)	43.20	33.33*
Hipoalfalipoproteinemia	26.50	28.33

IMC= índice masa corporal; PAS= Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica; TG= Triglicéridos; CT= Colesterol Total; HDL= Lipoproteína de alta densidad, LDL=Lipoproteína de baja densidad; HbA1c= Hemoglobina glicosilada. *valor de *p-valué* < 0.05 calculado con la U de Mann- Whitney.

3.2 Identificación de Polimorfismos en el gen ABCA1

En la población estudiada se analizó la presencia de dos polimorfismos del gen ABCA1, R219K (rs2230806) y R230C (rs9282541). Del total de 624 muestras, 570 fueron genotipadas, y las frecuencias alélicas y genotípicas se detallan en la Tabla 2 y 3. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los casos.

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas de R219K en casos y controles.

Polimorfismo	Genotipos Alelos	Casos N	Controles N
R219K	GG	99 (0.39)	131 (0.42)
	GA	115 (0.45)	142 (0.46)
	AA	39 (0.15)	38 (0.12)
	G	0.62	0.65
	A	0.38	0.35

Tabla 3. Frecuencias genotípicas y alélicas de R230C en casos y controles

Polimorfismo	Genotipos Alelos	Casos N	Controles N
R230C	CC	214 (0.84)	246 (0.78)
	CT	38 (0.15)	60 (0.19)
	TT	2 (0.01)	7 (0.02)
	C	0.92	0.88
	T	0.08	0.12

Los polimorfismos analizados se encontraron en Equilibrio de Hardy Weinberg tanto en casos como en controles, presentando para el polimorfismo R219K un valor de $p=0.56$ en casos y 0.96 en controles, y para el polimorfismo R230C se presentó $p=0.83$ para casos y $p=0.12$ para controles.

También se analizó la frecuencia de los polimorfismos en la población general y se encontró una frecuencia de 0.36 para R219K y de 0.1 para R230C, manteniéndose el equilibrio de Hardy Weinberg ($p=0.7$ para R219K y $p=0.16$ para R230C).

En la tabla 4 se muestran los haplotipos más frecuentes, tanto en población general como en casos y controles. El haplotipo más frecuente es el conformado por los alelos G-C de los polimorfismos R219K y R230C, respectivamente, presentándose en un 54% en la población.

Tabla 4: Frecuencias de haplotipos R219K / R230C.

Haplotipos		Frecuencia Población General	Frecuencia Casos	Frecuencia Controles
G	C	0.535	0.53	0.53
A	C	0.362	0.37	0.34
G	T	0.100	0.07	0.11

3.3 Polimorfismo R219K del *gen ABCA1*

En la figura 5 se muestran electroferogramas donde se puede identificar el polimorfismo R219K. El ejemplo 1 indica un individuo homocigoto para el alelo silvestre, la curva de color negro indica la presencia de guanina. El ejemplo 2 indica un individuo heterocigoto, las curvas de color negro y verde indican la presencia de guanina y adenina. El ejemplo 3 indica un individuo homocigoto para la variante, la curva de color verde indica la presencia de adenina.

El cambio de una guanina por una adenina, produce un cambio del aminoácido arginina (R) por el aminoácido lisina (K) en la posición 219 de la proteína ABCA1.

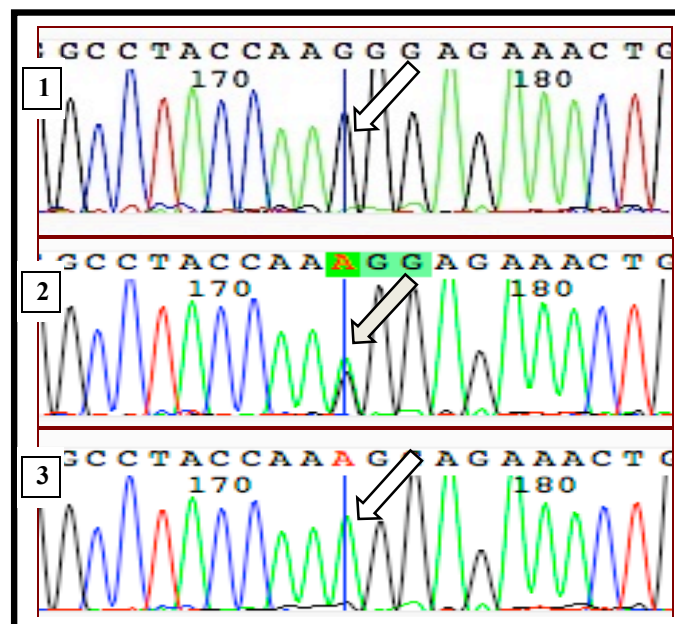


Figura 5: Electroferograma polimorfismo R219K

1.-Homocigoto para el alelo silvestre 2.- Heterocigoto, 3.- Homocigoto para la variante.

3.4 Polimorfismo R230C del gen ABCA1

En la Figura 6 se muestra electroferogramas donde se puede identificar el Polimorfismo R230C. El ejemplo 1 indica un individuo homocigoto para el alelo silvestre, la curva de color azul indica la presencia de citosina. El ejemplo 2 indica un individuo heterocigoto, las curvas de color azul y rojo indican la presencia de citosina y timina. El ejemplo 3 indica un individuo homocigoto para la variante, la curva de color rojo indica la presencia de timina.

El cambio de una citosina por una timina, produce un cambio del aminoácido arginina (R) por el aminoácido cisteína (C) en la posición 230 de la proteína ABCA1.

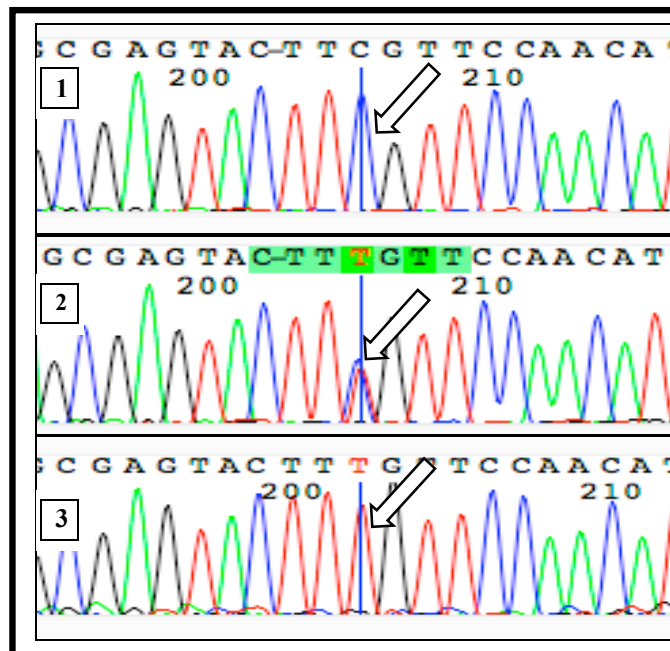


Figura 6: Electroferograma R230C.

1.-Homocigoto para el alelo silvestre 2.- Heterocigoto, 3.- Homocigoto para la variante.

3.5 Asociación de polimorfismos R219K y R230C con diabetes tipo 2

En la tabla 5 se presenta el análisis de asociación mediante OR de cada uno de los polimorfismos en relación a diabetes tipo 2. Se empleó el modelo aditivo para el caso de R219K, y dominante en el caso de R230C por el número de individuos con la variante en homocigosis. Los datos se ajustaron por sexo, edad e IMC.

Tabla 5: Asociación de los polimorfismos R219K y R230C con diabetes tipo 2

POLIMORFISMOS	GENOTIPOS	OR (95% CI)	<i>p</i> -valué
R219K	GG	1.00	0.26
	GA / AA	1.15 (0.89 -1.50)	
R230C	CC	1.00	0.09
	CT / TT	0.69 (0.44- 1.06)	

El polimorfismo R219K se lo evaluó con el modelo aditivo, el R230C con el modelo dominante

3.6 Análisis de parámetros bioquímicos según genotipo

En las tablas 6 y 7 se muestra los parámetros bioquímicos y antropométricos analizados en la población estudiada considerando los genotipos de cada polimorfismo. Para el polimorfismo R219K no se encontró asociación con los parámetros bioquímicos y clínicos evaluados, tanto para el total de la población como en casos y controles.

Tabla 6: Parámetros bioquímicos y antropométricos según genotipos de R219K

PARAMETROS	Casos (n = 264)			Controles (n= 360)		
	GG (99)	GA (115)	AA (39)	GG (131)	GA (142)	AA (38)
Mujeres	62.60%	62.60%	51.28%	53.43%	53.52%	50.00%
Edad (años)	63.62 ± 11.63	62.96 ± 11.11	65.02±9.18	62.64 ± 11.04	61.51±10.39	60.52 ±10.48
IMC (kg/m²)	29.08 ± 4.39	29.45 ± 4.75	30.10±4.44	26.79 ± 4.19	26.39 ± 4.52	27.48± 4.25
PAS (mm/Hg)	134.47 ± 31.471	136.73±24.23	133.02±17.50	143.07 ± 47.06	127.24±51.76	133.72±36.21
PAD (mm/Hg)	74.61 ± 9.60	77.82 ± 10.36	75.05±9.76	74.30 ± 10.22	73.91±9.64	73.00 ±8.07
HDL (mg/dL)	47.54 ± 12.85	47.18 ± 10.99	46.12±7.40	47.88 ± 14.01	46.73±13.61	49.38±13.91
LDL (mg/dL)	127.11 ± 44.60	124.45±45.98	123.97 ±48.55	125.50 ± 41.88	119.44± 51.81	116.06±33.93
Triglicéridos (mg/dL)	195.28 ± 114.39	191.65±94.86	185.91± 63.35	175.75 ± 73.78	168.80±73.64	177.93±136.32
C.T (mg/dL)	213.95 ± 45.61	211.16±42.21	205.44±46.32	205.77 ± 45.40	198.62±52.55	200.63±41.42
Glucosa (mg/dL)	149.33 ± 53.11	151.08±60.05	148.62±54.42	92.47± 14.93	94.19 ± 18.25	95.27±17.61
HbA1c % (mmol/mol)	7.65 ± 1.56	7.47±1.45	6.92±1.63	5.08 ± 0.69	5.06 ± 0.57	5.03±0.56
Obesidad (%)	30.30	40.86	38.46	18.32	17.60	21.05
Obesidad – Sobrepeso (%)	81.81	80.86	84.61	61.06	52.81	68.42
Hipertensión (%)	35.40	47.00	43.60	36.60	33.80	23.70
Hipoalfalipoproteinemia%	23.20	27.80	28.20	28.20	31.7	21.10

Los datos representan la media y desviación estándar de los distintos parámetros bioquímicos analizados según el genotipo. IMC= índice masa corporal; PAS= Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica; TG= Triglicéridos; CT=Colesterol Total; HDL= Lipoproteína de alta densidad, LDL=Lipoproteína de baja densidad; HbA1c= Hemoglobina glicosilada; valor de *p*-valué calculado con la prueba de Kruskal-Wallis.

El polimorfismo R230C mostro relación con sobrepeso - obesidad en el grupo control, para el resto de parámetros bioquímicos y clínicos evaluados no se encontraron diferencias significativas. Empleando el cálculo de OR para verificar la asociación entre obesidad - sobrepeso y genotipo también se encontraron valores estadísticamente significativos en el grupo control: OR=1.98 IC95% 1.07-1.67; *p*-*valué*= 0.03; datos ajustados por edad y sexo.

Tabla 7: Parámetros bioquímicos y antropométricos según genotipos de R230C

PARAMETROS	Casos (n = 264)		Controles (n= 360)	
	CC (214)	CT / TT (40)	CC (246)	CT/TT (67)
Mujeres%	60.28	65.00	51.21	59.70
Edad (años)	63.50±10.82	63.34±12.66	61.83± 10.91	61.61±9.95
IMC (kg/m ²)	29.35±4.46	29.63±5.44	26.64±4.49	26.90±3.74
PAS (mm/Hg)	134.71±22.69	139.07±42.18	140.61±46.03	157.50±55.08
PAD (mm/Hg)	76.17±9.73	75.84±11.81	73.74± 9.56	75.03±10.10
HDL (mg/dL)	47.20±14.12	46.91±14.74	47.65±13.95	47.20±13.19
LDL (mg/dL)	125.62±45.55	124.85±46.35	118.93±44.83	130.60±48.30
Triglicéridos (mg/dL)	189.95±85.79	203.33±153.21	173.24±83.62	170.10±82.64
C.T (mg/dL)	210.99±44.19	213.13±43.73	200.32±46.63	206.66±53.74
Glucosa (mg/dL)	148.98±56.28	154.58±59.71	94.11±18.32	94.14±21.80
HbA1c % (mmol/mol)	7.42±1.56	7.54±1.42	5.09±0.66	5.03±0.52
Obesidad (%)	35.51	40.00	19.10	16.41
Obesidad –Sobrepeso(%)	82.24	80.00	54.87	70.14*
Hipertensión (%)	43.90	32.50	30.90	44.80
Hipoalfalipoproteinemia	26.20	25.00	26.80	35.80

Los datos representan la media y desviación estándar de los distintos parámetros bioquímicos analizados según el genotipo. IMC= índice masa corporal; PAS= Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica; TG= Triglicéridos; CT= Colesterol Total; HDL= Lipoproteína de alta densidad, LDL=Lipoproteína de baja densidad; HbA1c= Hemoglobina glicosilada. valor de *p*-*valué* calculado con la prueba de Kruskal-Wallis. * *P*< 0.05.

Discusión de resultados

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud pública (Hernández *et al* 2013). Esta patología es una enfermedad compleja del metabolismo, que se caracteriza por el deterioro en las vías de acción y secreción de la insulina; se ha observado una clara importancia de los factores ambientales en la aparición de diabetes, en particular la obesidad y la inactividad física, además factores como concentración elevada de triacilgliceroles, baja concentración de HDL y resistencia a la acción de la insulina están también relacionados con la enfermedad (Barroso, 2004; Cruz, 2005).

En Ecuador esta patología tiene una prevalencia del 7.3%, y según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) y del Ministerio de Salud Pública (MSP) en el año 2013 la diabetes fue la primera causa de muerte con un porcentaje de 7.44% y una tasa de mortalidad de 29.76.

Si bien es evidente que la mayor parte del aumento de la prevalencia de la diabetes se da como resultado de cambios en la dieta y estilo de vida en los últimos decenios, también hay una clara evidencia de predisposición genética a esta enfermedad compleja (Frank, 2011). Los polimorfismo R219K y R230C del gen *ABCA1* se han relacionado a parámetros bioquímicos de importancia en el desarrollo de la enfermedad, así como con la enfermedad misma (Clee *et al*, 2001; Villarreal, 2008).

219K ha sido reportado como un importante alelo de protección para enfermedades cardiovasculares, mostrando estar asociado con disminución de los niveles de triglicéridos, aumento de los niveles de HDL y disminución en la enfermedad cardiovascular, presentado así efectos compatibles con incremento en la función de *ABCA1* y transporte reverso de colesterol (Clee *et al* 2001; Cenaarro *et al* 2003). Ma, *et al.* en el (2011) a través de un meta análisis encontró que los portadores del alelo 219K tiene un menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que los no portadores, observándose que el alelo 219K esta significativamente asociado a un aumento en los niveles de HDL y a una reducción del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, sin embargo, Kolovou *et al.* (2012) no encontró ninguna relación del polimorfismo con niveles de lípidos en población griega.

Daimon en el (2005) reportó que la variante R219K del gen *ABCA1* está asociado con diabetes tipo 2 en la población japonesa, mientras que Carrasco (2011) aportó evidencia del efecto protector del polimorfismo R219K sobre el riesgo de DT2 y de que esta relación es independiente de su efecto sobre los niveles de HDL mencionados anteriormente. En la población analizada en este trabajo no se encontró ninguna relación entre el polimorfismo R219K con diabetes tipo 2 ni con parámetros bioquímicos.

Otra variante importante del gen *ABCA1* es el R230C, de la que Villarreal reportó en el (2007) asociación a la disminución de los niveles de HDL, riesgo a diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades coronarias prematuras y enfermedades arterioscleróticas. Según Singaraja *et al.* (2003) y Brunham *et al.* (2007) consideraron que las consecuencias funcionales de esta variante sobre las células beta y adipocitos podrían conducir a un mayor riesgo de diabetes tipo 2, esto se debe a que los polimorfismos presentes en las asas extracelulares de este transportador afectan la interacción con Apo-A1, por consiguiente la salida de colesterol de las células y el nivel de las células beta pancreáticas originando lipotoxicidad y afectando la secreción de insulina.

En esta investigación no se encontró relación entre R230C y diabetes tipo 2, sin embargo se pudo determinar una asociación entre el alelo 230C y sobrepeso - obesidad (OR 1.98 IC95% 1.07 – 1.67, $p= 0.03$). Esta relación se ha reportado anteriormente en población mexicana por Villarreal *et al.* (2007) quien reporta a esta variante asociada a obesidad y comorbilidades relacionadas, como síndrome metabólico y diabetes tipo 2.

Acuña *et al.* (2010) reporta un rango de frecuencia de esta variante de 0 – 0.3 en poblaciones amerindias, quienes contribuyen a la composición genética de las poblaciones mestizas actuales. La frecuencia del alelo 230C en la población general analizada en este trabajo fue del 0.1 lo cual es similar a lo reportado para otras poblaciones mestizas como por ejemplo la mexicana, la cual reporta un valor de 0.109 (Villarreal, 2007).

Con este estudio se pudo demostrar la presencia de dos variantes del gen *ABCA1* en la población lojana, encontrándose una relación entre el alelo 230C del polimorfismo R230C a sobrepeso – obesidad, lo cual podría analizarse en estudios posteriores.

CONCLUSIONES

- ✚ La frecuencia del polimorfismo R219K para la población general analizada fue de 0.36; para el grupo de personas diabéticas fue de 0.38 y para no diabéticos de 0.35.
- ✚ La frecuencia del polimorfismo R230C para la población general analizada fue de 0.1 siendo similar a otras poblaciones de origen amerindio. La frecuencia para casos fue de 0.08 y 0.12 para controles.
- ✚ No se encontró asociación entre los polimorfismos R219K y R230C y diabetes tipo 2 en la población lojana analizada.
- ✚ Se determinó una relación entre el polimorfismo R230C del gen *ABCA1* y obesidad-sobrepeso en el grupo de personas no diabéticas.

BIBLIOGRAFÍA

- ADA American Diabetes Association 2015 Recuperado <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/complicaciones/enfermedad-renal.html>
- ADA American Diabetes Association 2013., Standards of Medical Care in Diabetes—2013., Recuperado de http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/36/Supplement_1/S11.full.pdf
- Adeslas 2012 Plan de cuidado de la Diabetes; Recuperado de <https://www.prevencion.adeslas.es/es/diabetes/masprevencion/Paginas/factores-diabetes.aspx>
- Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J. K., Villarreal-Molina, T., Arellano-Campos, O., Hünemeier, T., ... Canizales-Quinteros, S. (2010). A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*, 19(14), 2877–2885. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddq173>
- Aguilar-Salinas Carlos A., Muñoz-Hernandez Linda Liliana, -Bonilla Monica Cobos, Marcos Rafael Ramírez-Márquez, Maria Luisa Ordoñez-Sanchez, Roopa Mehta, Roberto Medina-Santillan , Maria Teresa Tusie-Luna., 2012., The R230C variant of the ATP binding cassette protein A1 (ABCA1) gene is associated with a decreased response to glyburide therapy in patients with type 2 diabetes mellitus., Unit of Molecular Biology and Genomic Medicine Unit. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México and Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. México City, México.
- Álvarez de Felipe, A. I., & Pulido Duarte, M. M. (2008). Transportadores de tipo ABC: Consecuencias de su interacción con flavonoides. *Boletín Latinoamericano Y*

Del Caribe de Plantas Medicinales Y Aromaticas, 7(6), 295–311.

Anda-turati, M. De, Arriola, J. G., & Mercado, H. Q. (2000). Marcadores genéticos en retinopatía diabética proliferativa en mexicanos portadores de diabetes mellitus no insulino dependiente, *45*, 4–7.

Aschner, P. (2010). Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol.*, 26, 95–100.

BBC (2016)., BBC Mundo; recuperado de:
http://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/04/160406_salud_diabetes_oms_lb

Barrio, R. (2007). Diabetología Diabetes monogénicas : enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes Monogenic diabetes : diagnosis and clinical characteristics, *23*(5), 333–340.

Barroso .I 2004., Genetics of Type 2 diabetes., *Diabetic Medicine*, 22, 517 535
Metabolic Disease Group, The Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, UK

Borst, P., & Elferink, R. O. (2002). M Ammalian Abc T Ransporters and D Isease.
Review Literature And Arts Of The Americas.
<http://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.102301.093055>

BBC (2016)., BBC Mundo; recuperado de:
http://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/04/160406_salud_diabetes_oms_lb

Brunham, L. R., Kruit, J. K., Iqbal, J., Fievet, C., Timmins, J. M., Pape, T. D., ... Hayden, M. R. (2006). Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, 116(4), 1052–1062.
<http://doi.org/10.1172/JCI27352>

Brunham, L. R., Kruit, J. K., Pape, T. D., Timmins, J. M., Reuwer, A. Q., VasANJI, Z., ... Hayden, M. R. (2007). Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nature Medicine*,

13(3), 340–7. <http://doi.org/10.1038/nm1546>

Bungert, S., Molday, L. L., & Molday, R. S. (2001). Membrane topology of the ATP binding cassette transporter ABCR and its relationship to ABC1 and related ABCA transporters: Identification of N-linked glycosylation sites. *Journal of Biological Chemistry*, 276(26), 23539–23546. <http://doi.org/10.1074/jbc.M101902200>

Canizales-Quinteros, S. (2008). Aspectos genéticos de la Obesidad humana. *Revista de Endocrinología Y Nutrición*, 138(2), 9–15.

Carrasco, P. (2011). *Modulación genética y ambiental de parámetros bioquímicos y clínicos en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular. Igarss 2014.* <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>

Cenarro A, M Artieda, S Castillo, P Mozas, G Reyes, D Tejedor, R Alonso, P Mata, M Pocoví, F Civeira, on behalf of the Spanish FH group., *J Med Genet* 2003., A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia., *Investigación Molecular*, Hospital Universitario Miguel Servet, Isabel la Católica 1-3, 50009 Zaragoza, Spain

Clee, S. M., Zwinderman, A. H., Engert, J. C., Zwarts, K. Y., Molhuizen, H. O., Roomp, K., ... Hayden, M. R. (2001). Common genetic variation in {ABCA1} is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation*, 103(9), 1198–1205.

Cohen, J. C., Kliss, R. S., Pertsemlidis, A., Marcel, Y. L., & Helen, H. (2004). Multiple Rare Aléles Contribute to Low Plasma Levels of HDL Cholesterol, 869(August), 869–873. <http://doi.org/10.1126/science.1099870>

Cruz, M., García-mena, J., López-orduña, E., & Valladares, A. (2005). Genes

- candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a diabetes tipo 2 *,
24(1), 81–86.
- Daimon, M., Kido, T., Baba, M., Oizumi, T., Jimbu, Y., Kameda, W., ... Kato, T.
(2005). Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a
Japanese population. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,
329(1), 205–210. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.01.119>
- Dean, M. (2001). The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter
Superfamily, 42(Figure 1), 1–50.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*
2004;88(4):787-835.
- Eisenblätter, T., & Galla, H.-J. (2002). A new multidrug resistance protein at the
blood-brain barrier. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,
293(4), 1273–8. [http://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00376-5](http://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00376-5)
- Evans, D., Beil, F.U. (2003). The association of the R219K polymorphism in the ATP-
binding cassette transporter 1 (ABCA1) gene with coronary heart disease and
hyperlipidaemia. *J Mol Med*, 81:264–270. Doi: 10.1007/s00109-003-0426
- Frank B. HU, MD, PHD., june 2011., The role of diet, lifestyle, and genes.,
Globalization of Diabetes., Departments of Nutrition and Epidemiology, Harvard
School of Public Health, Boston, Massachusetts, and the Department
of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital
and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts., DIABETES CARE, volume
34,, DOI: 10.2337/dc11-0442
- Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B. G., Jensen, G. B., & Tybjaerg-Hansen, A.
(2004). Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in
the general population. *The Journal of ...*, 114(9), 1343–1353.

- <http://doi.org/10.1172/JCI200420361>.The
- Hao Mingming, W. Steven Head, Subhadra C. Gunawardana, Alyssa H. Hasty, and David W. Piston., 2007., Direct Effect of Cholesterol on Insulin Secretion A Novel Mechanism for Pancreatic B-Cell Dysfunction., DIABETES, VOL. 56
- Hernández-Ávila Mauricio, DSc., Juan Pablo Gutiérrez, PhD,. Nancy Reynoso-Noverón, DSc., 2013., Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia., vol. 55, suplemento 2.
- Hormone Health Network. (2011). *La diabetes tipo 2 en los niños*. Retrieved from www.hormone.org., Recuperado de <http://www.hormone.org/questions-and-answers/2011/type-2-diabetes-in-children> y de <http://www.hormone.org/diseases-and-conditions/diabetes>
- IDF. (2013). *ATLAS de la DIABETES de la Federacion Internacional de la Diabetes*. IDF. <http://doi.org/2-930229-80-2>
- INEC. (2013). Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones 2013. *Ecuador En Cifras*, 1–527. <http://doi.org/2-930229-80-2>
- Kaminski, W. E., Piehler, A., & Wenzel, J. J. (2006). ABC A-subfamily transporters: Structure, function and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1762(5), 510–524. <http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.01.011>
- Kolovou V, Kolovou G, Marvaki A, Karakosta A, Vasilopoulos G, Kalogiani A, Degiannis D, Marvaki C, Demopoulos CA: ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms and serum lipid levels in young Greek nurses. *Lipids Health Dis* 2011, 10:56
- Kolovou V, Kolovou G, Marvaki A, Karakosta A, Vasilopoulos G, Kalogiani A, Degiannis D, Marvaki C, and Genovefa Kolovou., Association of gender, ABCA1 gene polymorphisms and lipid profile in Greek young nurses., *Lipids in Health*

and Disease 2012, 11:62

- Kim, W. S., Weickert, C. S., & Garner, B. (2008). Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease. *Journal of Neurochemistry*, 104(5), 1145–1166. <http://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05099.x>
- Li, Y. yan, Zhang, H., Qin, X. yi, Lu, X. zheng, Yang, B., & Chen, M. long. (2012). ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism and coronary artery disease in Chinese population: a meta-analysis of 5,388 participants. *Molecular Biology Reports*, 1–9. <http://doi.org/10.1007/s11033-012-2006-0>
- Lusis, A. J. (1988). Genetic factors affecting blood lipoproteins: the candidate gene approach. *J Lipid Res*, 29(4), 397–429. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3292686> \n <http://www.jlr.org/content/29/4/397.full.pdf>
- Maria Teresa, V. M. (2007). Tesis doctoral en Biología Experimental.
- Meigs, J. B., Cupples, L. A., & Wilson, P. W. F. (2000). The Framingham Offspring Study. *World Health*, 57(23), 2201–2207. <http://doi.org/10.2337/db08-0700.J.C.F.>
- Meslier, N., Gagnadoux, F., Giraud, P., Person, C., Ouksel, H., Urban, T., & Racineux, J. L. (2003). Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*, 22(1), 156–160. <http://doi.org/10.1183/09031936.03.00089902>
- Mokuno, J., Hishida, A., Morita, E., Sasakabe, T., Hattori, Y., Suma, S., ... Wakai, K. (2015). *ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) R219K (G1051A, rs2230806) polymorphism and serum high-density lipoprotein cholesterol levels in a large Japanese population: cross-sectional data from the Daiko Study.*

- Endocrine Journal*, 62(6), 543–549. <http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0577>
- Murillo Serafín 2011., Fundacion para la Diabetes., Prevención de la diabetes tipo 2 mediante alimentación y ejercicio., Recuperado de <http://www.fundaciondiabetes.org/general/articulo/57/prevencion-de-la-diabetes-tipo-2-mediante-alimentacion-y-ejercicio>
- Navarro-López, F. (2002). Genes and Coronary Heart Disease, *55(Icmcv)*, 413–431.
- OMS. (2016a). Ecuador datos diabetes, 2016.
- OMS. (2016b). Informe Mundial de la diabetes. *Resumen de Orientación*, 4. Retrieved from <http://www.idf.org/node/26452?language=es>
- Oram, Heinecke, J. F. O. and J. W. (2005). ATP-Binding Cassette Transporter A1: A Cell Cholesterol Exporter That Protects Against Cardiovascular Disease. *Physiological Reviews*, 85(4), 1343–1372. <http://doi.org/10.1152/physrev.00005.2005>
- Phillips, C., Lopez-Miranda, J., Perez-Jimenez, F., McManus, R., & Roche, H. M. (2006). Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, 21(3), 185–193. <http://doi.org/10.1097/01.hco.0000221579.25878.11>
- Portilla, Eliana C., Wilson Muñoz y Carlos H. Sierra; Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular; 2014; Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia
- Poynten, A., & Chisbolm, D. (2001). RESISTENCIA A LA INSULINA: El puente entre diabetes y enfermedades cardiovasculares. *Diabetes Voice*, 46(2), 41–43.
- Probst, M. C. O., Thumann, H., Aslanidis, C., Langmann, T., Buechler, C., Patsch, W., ... Schmitz, G. (2004). Screening for functional sequence variations and

mutations in ABCA1. *Atherosclerosis*, 175(2), 269–279.
<http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.02.019>

Sánchez-Reyes, L., Fanghänel, G., Márquez-cid, M. E., Rocha, R. S., Labastida-sánchez, C., Solís-pérez, A., ... Luna, T. (2001). diabetes tipo “ MODY ” Artículo original. *Endocrinología Y Nutrición*, 9(1), 5–11.

Santamarina-Fojo, S., Peterson, K., Knapper, C., Qiu, Y., Freeman, L., Cheng, J. F., ... Brewer Jr., H. B. (2000). Complete genomic sequence of the human ABCA1 gene: analysis of the human and mouse ATP-binding cassette A promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 7987–7992. <http://doi.org/97/14/7987> [pii]

San Martín J., Escalada 2015; Neuropatía Diabética DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA EN LA CLÍNICA; Clínica Universidad de Navarra, Recuperado de http://www.cun.es/es_EC/enfermedades-tratamientos/enfermedades/neuropatia-diabetica

Salgado Napoleon 2016,. La obesidad incrementa el riesgo de padecer diabetes., Recuperado de <http://www.napoleonsalgado.com/blog/69-la-obesidad-incrementa-el-riesgo-de-padecer-diabetes>

Sanz-Sánchez, I., & Bascones-Martínez, a. (2009). Diabetes mellitus: Su implicación en la patología oral y periodontal. *Avances En Odontoestomatología*, 25(5), 249–263. <http://doi.org/10.4321/S0213-12852009000500003>

Singaraja, R. R., Brunham, L. R., Visscher, H., Kastelein, J. J. P., & Hayden, M. R. (2003). Efflux and atherosclerosis: The clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(8), 1322–1332. <http://doi.org/10.1161/01.ATV.0000078520.89539.77>

Silva Xilotl Carlos T,* Escobedo Aguirre Fernando, * Tusie Luna María Teresa.

- (2009). Propuesta para identificar alteraciones genómicas para diabetes gestacional en población mexicana. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas Volumen*, 14(2), 83–87.
- Tarling, E. J., de Aguiar Vallim, T. Q., & Edwards, P. A. (2013a). Role of ABC transporters in lipid transport and human disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 24(7), 342–50. <http://doi.org/10.1016/j.tem.2013.01.006>
- Tarling, E. J., de Aguiar Vallim, T. Q., & Edwards, P. A. (2013b). Role of ABC transporters in lipid transport and human disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 24(7), 342–50. <http://doi.org/10.1016/j.tem.2013.01.006>
- Tusié-Luna, M. T. (2007). Marcadores genéticos para el entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades. Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10649063>
- Tusié, M. T. (2008). El Componente Genético De La Diabetes Tipo 2. *Mensaje Bioquímico*, XXXII, 59–66. Retrieved from http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/Mensaje_Bioq08v32p59_66_Tusie.pdf
- Tusié-Luna, M. T. (2016)., El gen de la diabetes., entrevista a Tusié-Luna, M., por Karina Galarza Vásquez., Salud Medicinas.com.mx., Recuperado de <http://www.saludymedicinas.com.mx/centros-de-salud/diabetes/articulos/el-gen-de-la-diabetes.html>
- Valverde, J. M. G. (2010, November). *Riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2: Interaccion Gen-Medio Ambiente*. Universidad Autonoma de Nuevo Leon. <http://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Vedin, O., Hagström, E., Budaj, A., Denchev, S., Harrington, R. A., Koenig, W., ... Held, C. (2015). Tooth loss is independently associated with poor outcomes in

- stable coronary heart disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2047487315621978–. <http://doi.org/10.1177/2047487315621978>
- Vedin, O., Hagström, E., Gallup, D., Neely, M. L., Stewart, R., Koenig, W., ... Held, C. (2014). Periodontal disease in patients with chronic coronary heart disease: Prevalence and association with cardiovascular risk factors. *European Journal of Preventive Cardiology*, 1–8. <http://doi.org/10.1177/2047487314530660>
- Villarreal-Molina, M. (2008). Bases genéticas de la variación en los niveles plasmáticos de HDL-colesterol. *Revista de Endocrinología Y Nutrición*, 16(1), 32–41.
- Villarreal-Molina, M. T., Aguilar-salinas, C. A., Rodri, M., Rian, D., Villalobos-comparan, M., Coral-vazquez, R., ... Group, S. (2007). Original Article. *PRism*, 56(July), 1881–1887. <http://doi.org/10.2337/db06-0905>.
- Villarreal-Molina, M. T., Flores-Dorantes, M. T., Arellano-Campos, O., Villalobos-Comparan, M., Rodr??guez-Cruz, M., Miliar-Garc??a, A., ... Canizales-Quinteros, S. (2008). Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*, 57(2), 509–513. <http://doi.org/10.2337/db07-0484>
- Villarreal-Molina, M. T., Flores-Dorantes, M. T., Arellano-Campos, O., Villalobos-Comparan, M., Rodríguez-Cruz, M., Miliar-García, A., ... Canizales-Quinteros, S. (2008). Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*, 57(February), 509–513. <http://doi.org/10.2337/db07-0484>
- Villarreal-Molina, T., Posadas-Romero, C., Romero-Hidalgo, S., Antúnez-Argüelles, E., Bautista-Grande, A., Vargas-Alarcón, G., ... Carnevale, A. (2012). The ABCA1 Gene R230C Variant Is Associated with Decreased Risk of Premature

- Coronary Artery Disease: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *PLoS ONE*, 7(11), 1–9. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0049285>
- Walker, M., Walker, L., & Jayapaul, M. K. (2008). Type 2 diabetes in families and diabetes prevention. *European Diabetes Nursing*, 5(2), 52–56. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/edn.108>
- Wang, J., Bao, Y. Q., Hu, C., Zhang, R., Wang, C. R., Lu, J. X., ... Xiang, K. S. (2008). Effects of ABCA1 variants on rosiglitazone monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(2), 252–258. <http://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00744.x>
- Wang, J., Burnett, J. R., Near, S., Young, K., Zinman, B., Hanley, A. J. G., ... Hegele, R. a. (2000). Plasma HDL Cholesterol. *Arteriosclerosis & Thrombosis*.
- Weedon, M., Frayling, T., & Hattersley, A. (2004). La contribución de la diabetes tipo MODY a nuestros conocimientos sobre los mecanismos moleculares que intervienen en la diabetes tipo 2. *Endocrinología Y Nutrición*, 51(Supl.2), 2–9. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-la-contribucion-diabetes-tipo-mody-13065998>
- Yaturu, S. (2011). Obesity and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Mellitus*, 1(4), 79–95. [http://doi.org/10.1016/s0889-8529\(03\)00071-9](http://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00071-9)