



## Frecuencia de los polimorfismos E23K (KCNJ11) y R1273R (ABCC8) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: asociación del control glucémico en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales

Nidia Samara Rodríguez-Rivera,\* Patricia Cuautle-Rodríguez,\*,\*\* María Guadalupe Ortiz-López,\*\*\*, María de los Ángeles Granados-Silvestre,\*\*\*\* Martha Menjivar-Iraheta,\*\*\*\* Juan Molina-Guarneros\*

### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad muy heterogénea, con una tasa de respuesta a los diferentes fármacos muy diversa; cerca del 75% de los pacientes en tratamiento no están controlados de acuerdo con datos de ENSANUT 2006, 2012 y MC 2016. Se han descrito polimorfismos asociados con riesgo de padecer esta enfermedad en varias poblaciones que podrían estar también relacionados con variaciones en la respuesta farmacológica de los pacientes. Las sulfonilureas están entre los fármacos más utilizados para el control de la diabetes; los polimorfismos en los genes que codifican para el canal blanco de estos fármacos *KCNJ11* y *ABCC8* podrían estar relacionados con estas variaciones. En México, existe poca información acerca de la frecuencia de estos polimorfismos en la población en general y diabéticos. Se genotipificaron 80 pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales para los polimorfismos E23K (*KCNJ11*) y R1273R (*ABCC8*) mediante PCR-RFLP. Las frecuencias genotípicas y alélicas obtenidas fueron comparadas con las reportadas para las principales poblaciones mundiales y con las de diabéticos encontrando que son diferentes a la mayoría de las poblaciones descritas. No se detectó asociación en nuestros datos entre E23K y R1273R con el control glucémico de los pacientes.

**Palabras clave:**  $K_{ATP}$ , diabetes, polimorfismos, hipoglucemiantes orales, *KCNJ11*, *ABCC8*.

### ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a very heterogeneous disease with a very diverse response rate to different drugs; about 75% of patients under treatment are not controlled according to data from ENSANUT 2006, 2012 and MC 2016. Polymorphisms associated with the risk of this disease have been described in several populations that may also be related to variations in the pharmacological response of patients. Sulfonylureas are among the most commonly used drugs for diabetes control; polymorphisms in the genes that code for the target channel of these drugs: *KCNJ11* and *ABCC8* could be related to these variations. In Mexico there is little information about the frequency of these polymorphisms in the general population and diabetics. We genotyped 80 diabetic patients in treatment with oral hypoglycemic agents, for polymorphisms E23K (*KCNJ11*) and R1273R (*ABCC8*) by PCR-RFLP. The genotypic and allelic frequencies obtained were compared with those reported for the main world populations and with those of diabetics, finding that they are different from most of the reported populations. We found no association in our data between E23K and R1273R with glycemic control of patients.

**Key words:**  $K_{ATP}$ , diabetes, polymorphisms, oral hypoglycemic agent, *KCNJ11*, *ABCC8*.

\* Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\* Postgrado en Ciencias Biológicas, UNAM.

\*\*\* Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México.

\*\*\*\* Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 28/11/2018. Aceptado para publicación: 30/12/2018.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en la sangre, debido a una resistencia celular a las acciones de la insulina combinada con una secreción deficiente,

la misma por el páncreas. Ha sido definida como un padecimiento de adultos; no obstante, su prevalencia ha crecido significativamente en gente joven y se presenta con muy alta frecuencia en nuestro país,<sup>1</sup> encabezando la lista de mortalidad general en las últimas décadas. La tasa de mortalidad nacional por DMT2 con base en las estadísticas oficiales de la Secretaría de Salud va en aumento de 59.0% en 2004 a 70.8% en 2008.<sup>2</sup>

De acuerdo con los datos más recientes de la ENSANUT MC 2016, la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos aumentó de 9.2% (2012) a 9.4%. Dentro de la población total la prevalencia es mayor en mujeres (10.3%) que en hombres (8.4%).<sup>3,4</sup> Entre el 70 y 75% de los pacientes diagnosticados no están controlados.<sup>3</sup> Este padecimiento presenta múltiples complicaciones y riesgo a comorbilidades, con costos directos e indirectos asociados con la atención médica de los pacientes, mismos que son de alrededor de 363,000 millones de pesos (2.25% del PIB con costos directos de 1.11% del PIB e indirectos de 1.14% del PIB).<sup>5</sup>

La Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) consideran la metformina como fármaco de primera línea para el tratamiento de la DMT2, con la posibilidad de añadir un segundo hipoglucemiante oral cuando no se alcanzan las metas del tratamiento después de llegar a aplicar dosis máximas, como sulfonilureas u otros hipoglucemiantes orales.<sup>6,7</sup> Aunque en los últimos años cada vez se descontinúa más el uso de sulfonilureas en países desarrollados debido a sus efectos adversos a nivel cardiovascular,<sup>8</sup> en México y muchos países en desarrollo éstos se siguen utilizando ampliamente. La reglamentación vigente para México y las guías de práctica clínica aún las toman en cuenta como medicamentos de primera línea en pacientes no obesos o con sensibilidad a biguanidas,<sup>2,9</sup> lo que puede deberse principalmente a su bajo costo.<sup>10</sup> De acuerdo con la ENSANUT MC 2016, el uso de la metformina y glibenclamida es el pilar del tratamiento hipoglucemiante vía oral (67.9% de pacientes con este tratamiento). Si se combina con insulina suma otro 8.8%; es decir, 76.7%.

Las sulfonilureas son fármacos que inhiben los canales de potasio sensibles a ATP ( $K_{ATP}$ ) para estimular la secreción de insulina<sup>11</sup> que están constituidos por cuatro subunidades de la proteína Kir 6.2 y cuatro subunidades regulatorias del receptor a sulfonilureas (SUR-1). Proveen la conductancia de  $K^+$  dominante en reposo y determinan el potencial de membrana en las células  $\beta$ -pancreáticas y otros tipos de células excitables.<sup>12</sup>

Al incrementarse los niveles plasmáticos de glucosa en células  $\beta$ -pancreáticas, ésta es transportada al citosol por

el transportador de glucosa 2 (GLUT-2) donde se desata la producción de ATP, que bloquea los  $K_{ATP}$  despolarizando la membrana y desencadenando un potencial de acción que activa canales de calcio dependientes de voltaje ( $L-Ca^{2+}$ ) y desencadena la exocitosis de insulina.<sup>13</sup>

Los genes que codifican para las subunidades del  $K_{ATP}$  en células  $\beta$ -pancreáticas, *KCNJ11* (Kir 6.2) y *ABCC8* (SUR-1), se encuentran en el mismo cromosoma en humanos (11p15.1).<sup>14</sup> Mutaciones en los genes que codifican para los  $K_{ATP}$  conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), están muy relacionadas con enfermedades de manejo de glucosa y desórdenes de la secreción de insulina.<sup>15</sup> Se ha relacionado algunas de estas SNP con el riesgo de desarrollar DMT2, o bien su respuesta a fármacos en poblaciones bien definidas.<sup>12,16-18</sup>

En el caso de *KCNJ11* que codifica para Kir 6.2, uno de los polimorfismos más ampliamente estudiados es E23K, se ha encontrado que la presencia de este polimorfismo puede predisponer al desarrollo de DMT2 en varias poblaciones.<sup>16,17,19-22</sup> Estudios funcionales han revelado que el alelo K23 disminuye la probabilidad de cierre del canal, llevando a una susceptibilidad reducida la inhibición por ATP,<sup>18,23</sup> aunque otros estudios sugieren un efecto protector del fenotipo K en el desarrollo de la enfermedad.<sup>16</sup> Diversos estudios indican que el genotipo G/G está asociado con menor respuesta al tratamiento con sulfonilureas en monoterapia y terapia combinada.<sup>24-26</sup> En población mexicana existen pocos estudios al respecto, pero un estudio reciente parece sustentar esta misma idea.<sup>27</sup>

Para el caso de *ABCC8* que codifica para SUR-1 existe una cantidad más elevada de polimorfismos reportados, y con amplia prevalencia en diferentes poblaciones. Varios de estos polimorfismos se han asociado con mayor predisposición a presentar DMT2,<sup>28</sup> o bien a una respuesta diferencial de los fármacos como las sulfonilureas o repaglinida.<sup>20,29,30</sup>

Existen pocos estudios de asociación de polimorfismos relacionados con la diabetes en población mexicana mestiza o nativa americana.<sup>27,31-35</sup> En México, en el caso de los polimorfismos que afectan los  $K_{ATP}$  un estudio en 2009 observó los polimorfismos T759T de SUR-1 y de E23K de Kir 6.2 en 504 pacientes de unidades de medicina familiar del IMSS de cuatro estados;<sup>36</sup> se trata de una tesis que presentó los primeros datos en población mexicana acerca de las frecuencias del polimorfismo E23K (G/G: 86.31%, G/C: 5.36% y C/C: 8.33%) y T759T (C/C: 97.22%, C/T: 2.58% y T/T: 0.2%); en el caso de E23K, las frecuencias para los tipos silvestres (G/G) que encontró este grupo son casi el doble que las reportadas para otras poblaciones como la caucásica y asiática,<sup>20,30,37</sup> mientras que las frecuencias



observadas para T759T resultaron muy similares a las descritas en caucásicos.<sup>38,39</sup> Sin embargo, no encuentran ninguna asociación significativa de estos polimorfismos con parámetros determinantes de la DMT2 como niveles de glucosa, HbA1c, colesterol o triglicéridos, ni con el tratamiento con sulfonilureas. Si bien la asociación en el caso de colesterol y triglicéridos con T759T no fue significativa, presentan OR de 1.55 y 1.77 para T/T, respectivamente, y en el caso de E23K una OR de 1.23 para G/C en asociación con colesterol y OR de 1.24 en el caso de triglicéridos para C/C; sin embargo, no se discutieron las implicaciones de estos resultados en una enfermedad de claro origen poligénico y multifactorial como la diabetes. Otro grupo recientemente ha reportado las frecuencias de E23K en pacientes diabéticos de Monterrey<sup>27</sup> y en un análisis de asociación se encontró que los pacientes con genotipos homocigotos (GG y AA) presentaban menor respuesta al tratamiento con sulfonilureas en comparación con los heterocigotos (GA). A nivel experimental, se observó que el alelo K de E23K confiere mayor sensibilidad a la sulfonilurea gliclacida.<sup>23</sup> En el caso de E23K, existen resultados contradictorios, algunos estudios, sobre todo en población caucásica de Europa del este, no detectaron asociación entre este polimorfismo con modificaciones en el tratamiento con sulfonilureas.<sup>26,30</sup> En otros estudios en población caucásica, asiática y árabe observaron que el alelo K está asociado a mayor nivel de HbA1c o a la falla del tratamiento con sulfonilureas y el alelo E se asocia con mayor disminución en HbA1c y tiempo más prolongado en el control con sulfonilureas.<sup>24,40-42</sup>

No existen reportes a la fecha de las frecuencias del polimorfismo R1273R de *ABCC8* en población mexicana ni de su asociación con la farmacogenética de sulfonilureas, pero en otras poblaciones se ha descrito que estas variantes alélicas pueden modificar parámetros bioquímicos como la HbA1c o los niveles de lípidos.<sup>43-45</sup> En población caucásica se observó que pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas de genotipo G/G para SNP R1273R tienen un aumento significativo en los niveles de HbA1c, en comparación con los demás genotipos.<sup>30</sup>

Resulta de gran importancia estudiar en pacientes diabéticos tipo 2 mexicanos la frecuencia de estas variantes alélicas de riesgo, ya que proporcionarán información útil para determinar los casos en que se deben utilizar terapias que involucren sulfonilureas, determinar si las dosis suministradas deben modificarse en casos específicos para prevenir posibles riesgos de incremento en la sensibilidad o resistencia y también decidir cuándo debe emplearse una combinación diferente de fármacos para optimizar el tratamiento oral de su enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional con 80 muestras de pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Juárez de México que fueron genotipificadas mediante PCR-RFLP para determinar los polimorfismos: E23K (rs5219) de *KCNJ11*, R1273R (rs1799859) y S1369A (rs757110) de *ABCC8*. En el caso del polimorfismo E23K de *KCNJ11*, en nueve reacciones no fue posible realizar análisis por no estar en condiciones aceptables, por lo que se obtuvo el genotipo únicamente de 65 individuos; en el caso del polimorfismo R1273R de *ABCC8*, se amplificaron y procesaron 73 muestras. Las muestras fueron proporcionadas por el Laboratorio de Endocrinología Molecular de la División de Investigación del Hospital Juárez de México, mismo que nos facilitó los valores de los biomarcadores bioquímicos y antropométricos de los pacientes.

En el análisis final de las 80 muestras, se descartaron seis muestras correspondientes a dos pacientes que recibían tratamiento con insulina, de las cuales tres recibían tratamiento combinado de insulina e hipoglucemiantes orales y de uno no se tenía información del tratamiento.

Para la genotipificación de cada muestra se realizó una reacción de PCR punto final utilizando los oligonucleótidos correspondientes a cada polimorfismo (Cuadro 1) y 200 ng de ADN por reacción en 20  $\mu$ L de volumen final. Se corroboró la correcta amplificación de cada amplicón corriendo una alícuota de cada reacción en geles de poliacrilamida 15%; 10  $\mu$ L de cada reacción de PCR fueron digeridos con 10 U de la enzima de restricción correspondiente (Cuadro 2); el resultado de las digestiones fue corrido en geles de poliacrilamida 15% para observar los patrones de bandeo correspondientes al genotipo de cada individuo y determinar los genotipos correspondientes.

Se cuantificó la frecuencia genotípica y alélica de cada polimorfismo por conteo directo y se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg para cada caso mediante prueba de  $\chi^2$ . El análisis estadístico se realizó utilizando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versión 23. La comparación de las frecuencias alélicas con otras poblaciones se efectuó mediante prueba de  $\chi^2$  (IC 95%). Para comparar las variables continuas se utilizó ANOVA de una vía con prueba Tukey HSD. La asociación entre los polimorfismos E23K y R1273R con las variables continuas se determinó por regresión logística con modelos dominante y recesivo. Las variables continuas fueron convertidas a logaritmo cuando fue necesario y se realizó un ajuste por índice de masa corporal (IMC).

**Cuadro 1.** Condiciones experimentales utilizadas para la amplificación y mapeo de las regiones polimórficas.

SNP	Oligonucleótidos	Enzima	Homocigoto 1	Homocigoto 2	Heterocigoto	Tamaño de amplicón
KCNJ11 E23K	F 5'-GACTCTGCAGTGAGGCCCTA-3' R 5'-ACGTTGCAGTTCCTTTCTT-3'	Ban II	G/G 150 + 32 + 28	A/A 178 + 32	G/A 178 + 150 + 32(2x) + 28	210 pb
ABCC8 Exón 31 (R1273R)	F 5'-CTCCCTCCCCAGGAGTACAT-3' R 5'-CTCACCATTAGGGCGTAGGT-3'	Bsl I	A/A 73 + 58	G/G 131	A/G 131 + 73 + 58	131 pb

**Cuadro 2.** Datos antropométricos y biomarcadores de los pacientes mexicanos con DMT2.

	Total (n = 65)		Hombres (n = 14)		Mujeres (n = 51)		p*	p**
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI		
Edad (años)	58.0	13.0	57.0	14.0	59.0	13	0.692	0.393
Evol (años)	5.0	7.0	5.0	3.0	6.0	7.0	0.997	0.936
IMC	27.0	6.0	26.00	3.0	28.0	7.0	0.186	0.068
Glucosa (mg/dL)	146.0	157.0	135.0	173.0	154.0	152.0	0.980	0.842
Colesterol (mg/dL)	193.0	60.0	167.5	57.0	199.0	60.0	0.124	<b>0.042</b>
Triglicéridos (mg/dL)	161.0	101.0	156.0	69.0	174.0	104.0	0.901	0.649
Insulina (mUI/dL)	5.6	9.0	7.6	8.7	5.1	9.4	0.669	0.371
Péptido C (ng/mL)	5.4	3.5	5.2	6.1	5.4	3.1	0.961	0.780

Evol = tiempo de evolución de la enfermedad; IMC = índice de masa corporal; RI = rango intercuartílico.

\* Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes (95% IC). \*\* (H vs. M) Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes (95% IC).

## RESULTADOS

El análisis de asociación se llevó a cabo con las 65 muestras que contaban con los datos completos de genotipificación y datos antropométricos y bioquímicos. De los pacientes diabéticos que reciben tratamiento con hipoglucemiantes orales, 21.5% corresponde a hombres y 78.5% a mujeres. En el cuadro 2 se observan las medianas de los datos antropométricos y bioquímicos de los individuos analizados en la muestra total y por sexo. Se realizó una comparación de medianas entre sexos (U de Mann-Whitney) y comparando la muestra total y por sexo (Kruskal-Wallis) encontrando que el único parámetro en el que las mujeres presentan niveles significativamente más altos que los hombres es en el colesterol total ( $p = 0.042$ ).

Las frecuencias genotípicas y alélicas obtenidas para cada polimorfismo y el cálculo de equilibrio de Hardy-Weinberg se pueden observar en el cuadro 3; las

frecuencias del polimorfismo R1273R se encuentra en equilibrio, mientras que las de E23K no. Es posible que las frecuencias de E23K no estén en equilibrio debido al tamaño de la muestra.

Las frecuencias alélicas observadas de E23K y R1273R fueron comparadas con los datos del proyecto de los 1,000 genomas que representa la variabilidad genética mundial, y con estudios en los que se analizaba la frecuencia de controles sanos e individuos con diabetes,<sup>16,17,24,34,37,43-50</sup> incluyendo los encontrados por nuestro grupo en una población de mestizos mexicanos del centro del país para el caso de E23K.<sup>35</sup> Los resultados de esta comparación se observan en los cuadros 4 y 5.

La distribución de los alelos para ambos polimorfismos son diferentes a prácticamente todas las poblaciones analizadas, tanto población abierta como pacientes con diabetes. En el caso de E23K sólo dos estudios reportan frecuencias tanto alélicas como genotípicas similares a las encontradas en el presente estudio,<sup>47,50</sup> de Rusia e Irán,



**Cuadro 3.** Frecuencias genotípicas y alélicas observadas de los polimorfismos estudiados en pacientes mexicanos con DMT2.

Polimorfismo	Genotipo/alelo	Total (%)	p <sup>a</sup>
KCNJ11 E23K (n = 65)	C/C	5 (7.7)	7.79
	C/T	42 (64.6)	
	T/T	18 (27.7)	
	C	52 (40.0)	
ABCC8 exón 31 R1273R (n = 73)	T	78 (60.0)	0.13*
	G/G	12 (16.4)	
	G/A	37 (50.7)	
	A/A	24 (32.9)	
	G	61 (41.8)	
	A	85 (58.2)	

p<sup>a</sup> < 3.84 en prueba de  $\chi^2$  para equilibrio Hardy-Weinberg.

respectivamente. Para R1273R las únicas poblaciones con frecuencias que no fueron diferentes son las registradas por el proyecto de los 1,000 genomas para colombianos y peruanos.<sup>46</sup>

De forma similar a lo que ocurre en nuestro estudio, el estudio de la población iraní también corresponde a un tamaño de muestra pequeño (n = 20). El alelo con mayor representación en nuestros resultados: T, que corresponde a la sustitución por lisina (K), ha sido reportado en varios trabajos como alelo de riesgo o predisposición a DMT2<sup>51</sup> y menor secreción de insulina.<sup>16,23</sup>

Para explorar la posible asociación de los alelos de riesgo de E23K y R1273R se realizó un análisis de regresión binaria multivariado agrupando los genotipos bajo el modelo dominante y recesivo ajustado por IMC. No se detectó ninguna asociación significativa para ninguna de las variables (Cuadro 6).

## DISCUSIÓN

Existe controversia con respecto al alelo de riesgo en E23K, varios estudios han reportado que el alelo T (K) de E23K está asociado a protección contra la DMT2 y que el alelo G (E) confiere riesgo de padecer la enfermedad;<sup>43,47</sup> no obstante, otros estudios dicen que la presencia del alelo T se asocia con menor secreción de insulina<sup>17</sup> e incluso funcionalmente demuestra menor sensibilidad a ATP y a sulfonilureas en los K<sub>ATP</sub>.<sup>24</sup> Por lo tanto, T puede ser considerado el alelo de riesgo de este polimorfismo al disminuir la probabilidad de cierre del canal, lo que puede involucrarlo en la falla del control glucémico en pacientes tratados con sulfonilureas. Bajo

esta hipótesis consideramos un modelo dominante (CC vs. CT+TT) para analizar la posible asociación de los genotipos encontrados con los datos bioquímicos de los pacientes, observando una tendencia a mayor IMC en los pacientes con el alelo de riesgo y contradictoriamente menor nivel de glucosa preprandial; no obstante, los valores no fueron estadísticamente significativos (Cuadro 5). Se exploró también un modelo recesivo (datos no mostrados), pero tampoco se observa ninguna asociación, o tendencia en cuanto a las variables de glucosa en ayunas, o insulina.

A pesar de que R1273R es una mutación silenciosa, se ha relacionado al alelo A de este polimorfismo con mayor riesgo de padecer DMT2.<sup>44,45,48</sup> Adicionalmente, el genotipo G/G se asocia a menor concentración de glucosa posterior a dos horas y a mayor concentración de insulina en ayuno,<sup>47</sup> por lo que nuestra hipótesis era que el alelo de riesgo es A para este polimorfismo y por lo tanto decidimos analizar la posible asociación de estas variables bajo un modelo dominante (GG vs. AG+AA), en donde no obtuvimos ningún valor significativo, aunque se aprecia una tendencia a menor nivel de triglicéridos en los pacientes homocigotos a GG (Cuadro 5).

Con nuestros resultados no somos capaces de replicar las hipótesis de la literatura para ambos polimorfismos, pero observamos tendencias que sientan un precedente para futuras investigaciones.

En el sistema de salud mexicano los hipoglucemiantes más utilizados son sulfonilureas y biguanidas, en específico glibenclamida y metformina, respectivamente, solas o en combinación. Datos del sistema de atención hospitalaria nos dicen que cerca del 46% de los pacientes reciben sulfonilureas, ya sea como monoterapia o en combinación con biguanidas.<sup>52</sup> Es probable que de existir alguna asociación entre algún genotipo o alelo no seamos capaces de distinguirla debido a interferencia de otros fármacos diferentes a sulfonilureas. Además, que un ajuste por dosis sería necesario en nuestro modelo multivariado. No obstante, estos datos representan las primeras frecuencias reportadas en pacientes diabéticos mexicanos para el polimorfismo de ABCC8 de R1273R y también de los primeros datos en diabéticos mexicanos en cuanto a E23K de KCNJ11 en población mestiza, que inicialmente parecen muy diferentes a los descritos para población abierta y otros grupos de diabéticos (Cuadro 4). Es necesario replicar este estudio en una muestra mayor para comprobar las frecuencias obtenidas y analizar más cuidadosamente posibles asociaciones de estos polimorfismos con los marcadores de control glucémico.

**Cuadro 4.** Comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas de KCNJ11 rs5219 (E23K).

Autor (año)	Población	C	n	T	n	p%	CC	n	CT	n	TT	n	p%
Auton et al. (2015)	HJ	0.400	52	0.600	78		0.077	5	0.646	42	0.277	18	
	AFR	0.977	1291	0.023	31	7.11E-25	0.956	632	0.047	27	0.003	2	3.46E-41
	EAS	0.662	667	0.338	341	1.88E-04	0.429	216	0.466	235	0.105	53	5.76E-09
	SAS	0.604	591	0.396	387	0.004	0.380	186	0.448	219	0.172	84	8.37E-07
	EUR	0.647	651	0.353	355	4.39E-04	0.400	201	0.495	249	0.105	53	4.16E-08
	IBS	0.617	132	0.383	82	0.002	0.374	40	0.486	52	0.140	15	7.71E-07
	AMR	0.707	491	0.293	203	1.10E-05	0.496	172	0.424	147	0.081	28	1.26E-11
	CLM	0.803	151	0.197	37	3.11E-09	0.638	60	0.330	31	0.032	3	9.73E-19
	MXL	0.594	76	0.406	52	0.006	0.328	21	0.531	34	0.141	9	1.40E-05
	PEL	0.682	116	0.318	54	5.60E-05	0.435	37	0.494	42	0.071	6	5.38E-10
Rodríguez-Rivera et al. (2017)	PUR	0.712	148	0.288	60	5.27E-43	0.519	54	0.385	40	0.096	10	E-12
	MM	0.603	298	0.397	196	0	0.377	93	0.453	112	0.170	42	1.02E-06
Hernández-Escalante et al. (2014)	AMR YCN	0.633	164	0.367	95	0.001							
Lara-Riegos et al. (2015)	AMR MYN	0.654	75	0.346	40	2.98E-04							
Holstein A et al. (2009)	EUR (Alemania)	0.604	116	0.396	76	3.79E-03	0.385	37	0.437	42	0.177	17	5.88E-07
Javorsky M et al. (2012)	EUR (Eslovaquia)	0.599	121	0.401	81	0.005	0.366	37	0.465	47	0.168	17	2.10E-06
Gloyn AL et al. (2001)	EUR (RU)	0.593	427	0.407	293	0.006	0.369	133	0.447	161	0.183	66	1.88E-06
	EUR	0.622	194	0.378	118	0.002	0.378	59	0.487	76	0.135	21	5.21E-07
Klen J et al. (2014)	EUR (Croacia)	0.607	277	0.393	179	0.003	0.382	87	0.452	103	0.167	38	7.13E-07
Nicolac N et al. (2009)	EUR (Italia)	0.642	674	0.358	376	0.001	0.385	202	0.514	270	0.101	53	9.03E-08
Sesti G et al. (2009)	EUR (Grecia)	0.668	235	0.332	117	1.13E-04	0.455	80	0.426	75	0.119	21	1.39E-09
Ragia G et al. (2012)	Rusia	0.649	1926	0.351	1042	3.93E-04	0.428	635	0.442	656	0.130	193	1.40E-08
Filipenco et al. 2015	Rusia	0.496	128	0.504	130	<b>0.172</b>	0.217	28	0.558	72	0.225	29	<b>0.017</b>
Chistiakov DA et al. (2009)													
He YY et al. (2008)	EAS (China)	0.620	124	0.380	76	0.002	0.350	35	0.540	54	0.110	11	1.18E-06
Yokoi N et al. (2006)	EAS JPT	0.614	1954	0.386	1226	0.002	0.384	610	0.462	734	0.155	246	5.37E-07
Shimajiri et al. (2013)	EAS JPT	0.607	260	0.393	168	0.003	0.374	80	0.467	100	0.159	34	1.11E-06
Rastegari et al. (2015)	SAS (Irán)	0.400	16	0.600	24	<b>1.000</b>	0.150	3	0.500	10	0.350	7	<b>0.078</b>

HJ = muestra de pacientes con diabetes del Hospital Juárez; AFR = africanos; EAS = Asia del este; SAS = Asia del sureste; EUR = europeos; IBS = población ibérica en España; AMR = mestizos americanos; CLM = colombianos de Medellín, Colombia; MXL = mexicano-estadounidenses de Los Ángeles; EUA; PEL = peruanos de Lima, Perú; PUR = puertorriqueños, Puerto Rico; MM = mestizos mexicanos con DMT2; YCN = mestizos con DMT2 de Yucatán; MYN = mayas con DMT2; p% = prueba de independencia de  $\chi^2$ . Los resultados en **negrita** representan las únicas poblaciones que no fueron significativamente diferentes ( $p \leq 0.05$  IC 95%).



**Cuadro 5.** Comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas de ABCC8 rs1799859 (R1273R).

Autor (año)	Población	G	n	A	n	p¥	GG	n	GA	n	AA	n	p¥
	<b>HJ</b>	<b>0.418</b>	<b>61</b>	<b>0.582</b>	<b>85</b>		<b>0.164</b>	<b>12</b>	<b>0.507</b>	<b>37</b>	<b>0.329</b>	<b>24</b>	
Auton et al. (2015)	<b>AFR</b>	0.230	304	0.770	1018	4.29E-03	0.053	35	0.354	234	0.593	392	2.81E-04
	<b>EAS</b>	0.913	920	0.087	88	1.00E-14	0.833	420	0.159	80	0.008	4	4.91E-24
	<b>SAS</b>	0.708	692	0.292	286	3.10E-05	0.497	243	0.421	206	0.082	40	3.62E-08
	<b>EUR</b>	0.730	734	0.270	272	6.68E-06	0.545	274	0.370	186	0.085	43	3.23E-09
	<b>IBS</b>	0.743	159	0.257	55	2.53E-06	0.551	59	0.383	41	0.065	7	4.21E-10
	<b>AMR</b>	0.576	400	0.424	294	0.025	0.320	111	0.513	178	0.167	58	0.005
	<b>CLM</b>	0.521	98	0.479	90	<b>0.144</b>	0.223	21	0.596	56	0.181	17	<b>0.050</b>
	<b>MXL</b>	0.672	86	0.328	42	2.86E-04	0.438	28	0.469	30	0.094	6	1.43E-06
	<b>PEL</b>	0.494	84	0.506	86	<b>0.280</b>	0.235	20	0.518	44	0.247	21	<b>0.293</b>
<b>PUR</b>	0.635	132	0.365	76	0.002	0.404	42	0.462	48	0.135	14	7.30E-05	
Gonen et al. (2012)	<b>SAS (Turquía)</b>	0.519	140	0.481	130	1.52E-01	0.111	15	0.815	110	0.074	10	2.62E-06
Nicolac et al. (2009)	<b>EUR (Croacia)</b>	0.776	354	0.224	102	1.68E-07	0.596	136	0.36	82	0.044	10	2.76E-12
Rissanen et al. (2000)	EUR (Finlandia)	0.870	35	0.130	5	6.32E-12							
Odgerel et al. (2012)	EAS (Mongolia)	0.670		0.330		3.12E-04							

HJ = muestra de pacientes con diabetes del Hospital Juárez; AFR = africanos; EAS = Asia del este; SAS = Asia del sureste; EUR = europeos; IBS = población ibérica en España; AMR = mestizos americanos; CLM = colombianos de Medellín, Colombia; MXL = mexicoamericanos de los Ángeles, USA; PEL = peruanos de Lima, Perú; PUR = puertorriqueños, Puerto Rico; MM = mestizos mexicanos con DMT2; p¥ = prueba de independencia de  $\chi^2$ . Los resultados en **negrita** representan las únicas poblaciones que no fueron significativamente diferentes ( $p \leq 0.05$  IC 95%).

**Cuadro 6.** Efecto del alelo de riesgo de E23K (KCNJ11) y R1273R (ABCC8) en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

	E23K		R1273R	
	CC	CT+TT	GG	A/G+AA
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
N	5	60	11	62
Edad (años)	60 ± 6	59 ± 10	55 ± 12	59 ± 10
Evolución (años)	7 ± 6	7 ± 7	6 ± 3	8 ± 7
IMC	25.5 ± 1	28.5 ± 4.29	29.5 ± 3.83	28.27 ± 4.47
Glucosa (mg/dL)	223 ± 145	186 ± 83	193 ± 83	189 ± 91
Colesterol (mg/dL)	193 ± 31	188 ± 42	191 ± 51	189 ± 38
Triglicéridos (mg/dL)	177 ± 54	177 ± 88	151 ± 46	181 ± 89
Insulina (mIU/dL)	11.74 ± 14.83	10.33 ± 13.79	10.72 ± 11.60	10.25 ± 13.57
Péptido C (ng/mL)	5.14 ± 3.29	5.41 ± 3.43	4.80 ± 2.36	5.79 ± 3.86

IMC = índice de masa corporal. Alelo de riesgo subrayado. Modelo dominante. \*p < 0.05.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado como parte del cumplimiento de plan académico del Doctorado del Postgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM, apoyado por el Proyecto PAPIIT IN203418 DGAPA-UNAM.

## REFERENCIAS

- Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, Avila MA, Gaona B, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Publica Mex* 2010; 52 Suppl 1: S19-26.
- Hernández AM. Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes; para quedar como Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2007, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. S.d. Gobernación, Editor 2008.
- Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M. Type 2 diabetes and frequency of prevention and control measures. *Salud Publica Mex* 2013; 55 Suppl 2: S137-43.
- Hernández AM, Rivera DJ, Shamah-Levy T, Cuevas NL, Gómez AML, Gaona PE, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Informe final de resultados. S.d. Salud, Editor 2016. p. 151.
- Barraza-Lloréns M, Guajardo-Barrón V, Picó J, García R, Hernández C, Mora F, et al. Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013. *México: Funsalud*; 2015. p. 131.
- Standards of Medical Care in Diabetes-2016: summary of revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1: S4-5.
- Colagiuri S. Global guideline for type 2 diabetes. *Bélgica: I.D. Federation*; 2012. p. 123.
- Genuth S. Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on! *Diabetes Care* 2015; 38(1): 170-5.
- Zarate A, Barsuto L, Saucedo R, Hernández-Valencia M. Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 3(48): 293-6.
- Altigracia-Martínez M, Kravzov J, Moreno MR, Rubio C, Kromme D, Rivas MS, et al. Diabetes mellitus tipo 2: ventas de los hipoglucemiantes orales y costos de los tratamientos farmacológicos en México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2007; 38(001): 23-33.
- Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005; 11(21): 2699-716.
- Proks P, Ashcroft FM. Modeling K(ATP) channel gating and its regulation. *Prog Biophys Mol Biol* 2009; 99(1): 7-19.
- Vedovato N, Ashcroft FM, Puljung MC. The nucleotide-binding sites of SUR1: a mechanistic model. *Biophys J* 2015; 109(12): 2452-60.
- Flanagan SE, Clauin S, Bellanne-Chantelot C, de Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL, et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (*KCNJ11*) and sulfonylurea receptor 1 (*ABCC8*) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2009; 30(2): 170-80.
- Gloyn AL, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (*KCNJ11*) and SUR1 (*ABCC8*) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2006; 27(3): 220-31.
- Florez JC, Jablonski KA, Kahn SE, Franks PW, Dabelea D, Hamman RF, et al. Type 2 diabetes-associated missense polymorphisms *KCNJ11* E23K and *ABCC8* A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2007; 56(2): 531-6.
- Zhou D, Zhang D, Liu Y, Zhao T, Chen Z, Liu Z, et al. The E23K variation in the *KCNJ11* gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet* 2009; 54(7): 433-5.
- Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M. The common single nucleotide polymorphism E23K in K(IR)6.2 sensitizes pancreatic beta-cell ATP-sensitive potassium channels toward activation through nucleoside diphosphates. *Diabetes* 2002; 51 Suppl 3: S363-7.
- Laukkanen O, Pihlajamaki J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle TT, Hamalainen H, et al. Polymorphisms of the SUR1 (*ABCC8*) and Kir6.2 (*KCNJ11*) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6286-90.
- He YY, Zhang R, Shao XY, Hu C, Wang CR, Lu JX, et al. Association of *KCNJ11* and *ABCC8* genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29(8): 983-9.
- Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the *KCNJ11* E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(2): 137-40.
- Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, et al. Polymorphisms of *KCNJ11* (Kir6.2 gene) are associated with type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med* 2007; 24(2): 178-86.
- Hamming KS, Soliman D, Matemiz LC, Niazi O, Lang Y, Gloyn AL, et al. Coexpression of the type 2 diabetes susceptibility gene variants *KCNJ11* E23K and *ABCC8* S1369A alter the ATP and sulfonylurea sensitivities of the ATP-sensitive K(+) channel. *Diabetes* 2009; 58(10): 2419-24.
- Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z, Zidzik J, Babjakova E, Fabianova M, et al. *KCNJ11* gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *Eur J Intern Med* 2012; 23(3): 245-9.
- Gloyn AL, Hashim Y, Ashcroft SJ, Ashfield R, Wiltshire S, Turner RC. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). *Diabet Med* 2001; 18(3): 206-12.
- Klen J, Dolzan V, Janez A. CYP2C9, *KCNJ11* and *ABCC8* polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(4): 421-8.
- Sanchez-Ibarra HE, Reyes-Cortes LM, Jiang XL, Luna-Aguirre CM, Aguirre-Trevino D, Morales-Alvarado IA, et al. Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol* 2018; 9: 320.
- Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, Baldwin JM, et al. A rare mutation in *ABCC8*/SUR1 leading to altered ATP-sensitive K+ channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes* 2008; 57(6): 1595-604.



29. Yu M, Xu XJ, Yin JY, Wu J, Chen X, Gong ZC, et al. *KCNJ11* Lys23Glu and TCF7L2 rs290487(C/T) polymorphisms affect therapeutic efficacy of repaglinide in Chinese patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(3): 330-5.
30. Nikolac N, Simundic AM, Katalinic D, Topic E, Cipak A, Zjadic Rotkvic V. Metabolic control in type 2 diabetes is associated with sulfonylurea receptor-1 (SUR-1) but not with *KCNJ11* polymorphisms. *Arch Med Res* 2009; 40(5): 387-92.
31. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 2007; 71(4): 359-66.
32. Acuna-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hunemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet* 2010; 19(14): 2877-85.
33. Gamboa-Melendez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macias H, Vazquez-Cardenas P, Ordonez-Sanchez ML, Rodriguez-Guillen R, et al. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes* 2012; 61(12): 3314-21.
34. Lara-Riegos JC, Ortiz-Lopez MG, Pena-Espinoza BI, Montufar-Robles I, Pena-Rico MA, Sanchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4alpha, *KCNJ11*, PPARgamma, CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene* 2015; 565(1): 68-75.
35. Rodríguez-Rivera NS, Cuautle-Rodríguez P, Castillo-Najera F, Molina-Guarneros JA. Identification of genetic variants in pharmacogenetic genes associated with type 2 diabetes in a Mexican-Mestizo population. *Biomed Rep* 2017; 7(1): 21-8.
36. Aguilar-Juárez M. Caracterización de los polimorfismos T259T del gen Sur-1 y E23K del gen Kir 6.2 en pacientes Mexicanos con DMT2 en tratamiento con sulfonilureas. Ciudad de México: Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional: 2009. p. 117.
37. Li L, Shi Y, Wang X, Shi W, Jiang C. Single nucleotide polymorphisms in K(ATP) channels: muscular impact on type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(5): 1592-7.
38. van Dam RM, Hoebee B, Seidell JC, Schaap MM, de Bruin TW, Feskens EJ. Common variants in the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes *KCNJ11* (Kir6.2) and *ABCC8* (SUR1) in relation to glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses. *Diabet Med* 2005; 22(5): 590-8.
39. Gloyn AL, McCarthy MI. Genetics: how the UKPDS contributed to determining the genetic landscape of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25 Suppl 2: 35-40.
40. Sesti G, Laratta E, Cardellini M, Andreozzi F, Del Guerra S, Irace C, et al. The E23K variant of *KCNJ11* encoding the pancreatic beta-cell adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2334-9.
41. Shimajiri Y, Yamana A, Morita S, Furuta H, Furuta M, Sanke T. Kir6.2 E23K polymorphism is related to secondary failure of sulfonylureas in non-obese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2013; 4(5): 445-9.
42. El-Sisi AE, Hegazy SK, Metwally SS, Wafa AM, Dawood NA. Effect of genetic polymorphisms on the development of secondary failure to sulfonylurea in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2(4): 155-64.
43. Gonen MS, Arikoglu H, Erkoc Kaya D, Ozdemir H, Ipekci SH, Arslan A, et al. Effects of single nucleotide polymorphisms in K(ATP) channel genes on type 2 diabetes in a Turkish population. *Arch Med Res* 2012; 43(4): 317-23.
44. Rissanen J, Markkanen A, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Kekalainen P, Mykkanen L, et al. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care* 2000; 23(1): 70-3.
45. Odgerel Z, Lee HS, Erdenebileg N, Gandbold S, Luvsanjamba M, Sambuughin N, et al. Genetic variants in potassium channels are associated with type 2 diabetes in a Mongolian population. *J Diabetes* 2012; 4(3): 238-42.
46. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015; 526(7571): 68-74.
47. Rastegari A, Rabbani M, Sadeghi HM, Imani EF, Hasanzadeh A, Moazen F. Association of *KCNJ11* (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 1.
48. Gloyn AL. The search for type 2 diabetes genes. *Ageing Res Rev* 2003; 2(2): 111-27.
49. Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, Takeda J, Sanke T, Furuta H, et al. Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects. *Diabetes* 2006; 55(8): 2379-86.
50. Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DC, Shamkhalova MS, Shestakova MV, Nosikov VV. Genetic variations in the pancreatic ATP-sensitive potassium channel, beta-cell dysfunction, and susceptibility to type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2009; 46(1): 43-9.
51. Sokolova EA, Bondar IA, Shabelnikova OY, Pyankova OV, Filipenko ML. Replication of *KCNJ11* (p.E23K) and *ABCC8* (p.S1369A) Association in Russian Diabetes Mellitus 2 type cohort and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(5): e0124662.
52. Calvillo R, Ramírez A. Boletín del Sistema de Vigilancia Hospitalaria de Diabetes Tipo 2. D.G.d.E. Secretaría de Salud; 2013. p. 38.

#### Solicitud de sobretiros:

Juan Molina-Guarneros  
 Nidia Samara Rodríguez-Rivera  
 Universidad Nacional Autónoma de México,  
 Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología,  
 Laboratorio de Inmunofarmacología.  
 Av. Universidad Núm. 3000,  
 Copilco Universidad, C.P. 04510,  
 Ciudad de México, México.  
 Teléfono: 56232164  
 Correo electrónico: jamg@unam.mx  
 nidia.rodriguez@comunidad.unam.mx