



Original/Síndrome metabólico

Variantes genotípicas del SNP -19 del gen de la CAPN 10 y su relación con la diabetes mellitus tipo 2 en una población de Ciudad Juárez, México

Yolanda Loya Méndez, Gilberto Reyes Leal, Adriana Sánchez González, Verónica Portillo Reyes, David Reyes Ruvalcaba y Guillermo Bojórquez Rangel

Laboratorio de Genética aplicada del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, México.

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una patología común de origen multifactorial cuyas bases genéticas exactas se desconocen aún; diversos estudios sugieren que los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en el gen CAPN10 (Locus 2q37.3) podrían participar en su desarrollo, incluyendo el polimorfismo de inserción/delección SNP-19 (2R→3R).

Objetivo: Determinar la relación entre el polimorfismo SNP-19 y la presencia de DM tipo 2 en una población de Ciudad Juárez.

Métodos: Se seleccionaron 107 individuos: 43 diabéticos tipo 2 (casos) y 64 no diabéticos sin antecedentes heredo-familiares de DM tipo 2 en primer grado (control). Se realizó estudio antropométrico y perfil bioquímico de lípidos, lipoproteínas y glucosa sérica. Se extrajo ADN de linfocitos de sangre periférica y se amplificó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se analizaron los genotipos del polimorfismo SNP-19 del gen CAPN10 por análisis electroforético en geles de agarosa. Se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas y se realizaron pruebas de equilibrio de Hardy-Weinberg (GenAEx 6.4).

Resultados: El análisis mediante la prueba X^2 identificó diferencias en los genotipos entre casos y control, con una mayor frecuencia del genotipo homocigoto 3R del SNP-19 en el grupo de casos (0.418) respecto al grupo control (0.265). El genotipo 2R/3R presentó relación con valores elevados de peso, índice de masa corporal y perímetros de cintura y cadera; pero solo en el grupo de diabéticos ($P < 0.05$).

Conclusión: Los resultados de esta investigación sugieren la participación del SNP-19 del gen CAPN10 en el desarrollo de DM tipo 2 en la población estudiada.

(Nutr Hosp. 2015;31:744-750)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.7729

Palabras clave: *Calpain-10*. SNP-19 del gen CAPN10. Diabetes Mellitus tipo 2. Genes candidatos. Marcador molecular.

Correspondencia: Yolanda Loya Méndez.
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez,
Instituto de Ciencias Biomédicas. Anillo Envolvente del Pronaf y
Estocolmo s/n. CP 32315. Ciudad Juárez Chihuahua México.
E-mail: yloya@uacj.mx

Recibido: 30-VI-2014.
1.ª Revisión: 5-IX-2014.
Aceptado: 28-IX-2014.

SNP-19 GENOTYPIC VARIANTS OF CAPN 10 GENE AND ITS RELATION TO DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN A POPULATION OF CIUDAD JUAREZ, MEXICO

Abstract

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) type 2 is a common pathology with multifactorial etiology, which exact genetic bases remain unknown. Some studies suggest that single nucleotides polymorphisms (SNPs) in the CAPN10 gene (Locus 2q37.3) could be associated with the development of this disease, including the insertion/deletion polymorphism SNP-19 (2R→3R).

Objective: The present study determined the association between the SNP-19 and the risk of developing DM type 2 in Ciudad Juarez population.

Methodology: For this study 107 participants were selected: 43 diabetics type 2 (cases) and 64 non diabetics with no family history of DM type 2 in first grade (control). Anthropometric studies were realized as well as lipids, lipoproteins and serum glucose biochemical profiles. The genotyping of SNP-19 was performed using peripheral blood lymphocytes DNA, polymerase chain reactions (PCR), and electrophoretic analysis in agarose gels. Once obtained the genotypic and allelic frequencies, the Hardy-Weinberg equilibrium test (GenAEx 6.4) was also performed.

Results: Using the X^2 analysis it was identified the genotypic differences between cases and control with higher frequency of the homozygous genotype 3R of SNP-19 in the cases group (0.418) compared to control group (0.265). Also, it was observed an association between genotype 2R/3R with elevated weight, body mass index, and waist and hip circumferences, but only in the diabetic group ($P < 0.05$).

Conclusion: The findings in this study suggest that SNP-19 in CAPN10 may participate in the development of DM type 2 in the studied population.

(Nutr Hosp. 2015;31:744-750)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.7729

Key words: *Calpain-10*. CAPN10 gene SNP-19. Diabetes Mellitus type 2. Candidate genes. Molecular marker.

Abreviaturas

DM: Diabetes mellitus.
IDF: Federación Internacional de Diabetes.
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
CAPN: 10 Calpaína 10.
GLUT 4: Transportador de glucosa 4.
SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido.
HOMA: Modelo homeostático.
IMC: Índice de masa corporal.
ADA: Asociación Americana de Diabetes.
AHF: Antecedentes hereditarios.
UACJ: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez.
ICC: Índice cintura cadera.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
HDL-C: Colesterol en lipoproteínas de alta densidad.
LDL-C: Colesterol en lipoproteínas de baja densidad.
ADN: Acido desoxirribonucleico.
nm: Nanómetro.
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
pb: Pares de bases.
v: Voltios.
seg: segundos.
min: minutos.
H-W: Equilibrio de Hardy Weinberg.
CONACyT: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en una de las mayores causas de morbi-mortalidad prematura en las últimas décadas; afecta a 381.8 millones de personas en el mundo y de acuerdo con las estimaciones podría alcanzar los 591.9 millones en 2035. En México es una de las principales enfermedades crónicas, con una prevalencia superior al 11%; en el 2013 México ocupaba ya el sexto lugar en el mundo, con 8.7 millones de diabéticos y un incremento previsto a 15.7 millones para el 2035¹. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) la prevalencia de diabetes en mayores de 20 años en Chihuahua es del 10.2%².

La DM tipo 2 es una patología con etiología compleja y multifactorial, que muestra grados variables de predisposición hereditaria³. A pesar de la elevada prevalencia, su origen no es del todo comprendido y las variantes genéticas que predisponen a su desarrollo están aún por ser determinadas⁴.

El gen de la calpaína 10 (CAPN 10) fue identificado mediante clonaje posicional en el locus 2q37.3⁵. Consta de 15 exones y presenta expresión ubicua en los tejidos, se ha propuesto un rearrreglo alternativo de los exones que genera al menos ocho isoformas diferentes⁶. La actividad transcripcional de las iso-

formas 10c, 10g y 10h se ha reportado elevada en los islotes pancreáticos, músculo, adipocitos e hígado⁵. Estudios recientes han demostrado su participación en la apoptosis de las células beta del páncreas⁷, en la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) que responde a insulina⁸ y en la fusión de gránulos de insulina a la membrana de las células beta⁹. Se ha sugerido además que la calpaína 10 participa en la reorganización de la actina, mecanismo necesario para liberar insulina estimulada por glucosa, juega además un rol importante en la primera fase de la exocitosis de insulina y en la unión a la membrana plasmática de complejos que inducen proteólisis. El bloqueo de la calpaína 10 inhibe la secreción de insulina¹⁰.

La asociación entre las variaciones genéticas de la calpaína-10 y el desarrollo de la DM tipo 2 fue propuesta por Horikawa et al.⁵ (2000). Diversos estudios mostraron que las combinaciones haplotípicas de los polimorfismos SNP-43, SNP-19 y SNP-63 mostraban asociación con mayor riesgo de DM tipo 2 en diferentes poblaciones^{5,11}. En este caso la susceptibilidad no fue atribuida a un solo polimorfismo o alelo, sino a varios polimorfismos cuyos efectos colectivos no fueron predecibles sin tener la información del haplotipo que conforman.

Pocos estudios se han referido a la participación específica del SNP-19 del gen CAPN10 (rs3842570) en el desarrollo de DM tipo 2. Este polimorfismo se localiza en el intrón 6 y no es propiamente de nucleótido único, sino de inserción/delección con 2 o 3 repeticiones de 32 pares de bases⁵. De acuerdo con Vollmert et al¹² cada secuencia de 32 pb incluye un posible sitio de unión con el gen Pdx1, originalmente descrito como Factor 1 promotor de insulina, que se expresa en las células beta pancreáticas del ratón y se une al promotor del gen de la insulina para activar su expresión. Este rol biológico es una probable vía de influencia del SNP-19 en el desarrollo de diabetes tipo 2. Se ha observado relación entre el genotipo 3r/3r del SNP-19 y mayor índice de resistencia a la insulina, calculado mediante el modelo homeostático (HOMA) en familias caucásicas susceptibles a presentar diabetes¹³; así como valores elevados del índice HOMA y glucosa sérica a las 2 horas en población española¹⁴. Aunque también el genotipo 2r/2r ha sido vinculado con intolerancia a la glucosa en mujeres embarazadas de población China¹⁵, solo recientemente Ezzidi et al.,¹⁶ y Ouederni, et al.¹⁷ reportaron la participación del genotipo 2r/2r del SNP-19 como factor asociado a la presencia de DM tipo 2 en población Tunesa y en el subgrupo Árabe de la población Tunesa respectivamente.

En este trabajo se analiza la relación del polimorfismo SNP-19 del gen CAPN10 con el desarrollo de DM tipo 2 en población de Ciudad Juárez, con el objetivo de contribuir a la identificación de posibles marcadores de susceptibilidad en población mexicana mestiza.

Materiales y métodos

Sujetos

Se realizó estudio de casos y control que incluyó 107 individuos de distintas instituciones de salud de Ciudad Juárez: Asociación Mexicana de Diabetes, Clínica Dalia, Hospital de la Mujer e Instituto Mexicano del Seguro Social. La participación fue voluntaria, previo consentimiento informado. El grupo de casos incluyó 43 sujetos con diabetes tipo 2, genéticamente no relacionados que cumplieron con los criterios de diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes del 2010¹⁸. Mientras que 64 individuos no diabéticos sin antecedentes heredo familiares (AHF) en primer grado de DM tipo 2 conformaron el grupo control. Se realizó aproximación del tamaño de muestra mediante software libre Quanto latest versión 1.2.4 de la Universidad del Sur de California. La investigación fue desarrollada bajo la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ), según lineamientos de la declaración de Helsinki para estudios en humanos.

Caracterización clínica

Se obtuvo información sobre la edad, género y AHF de DM tipo 2. Se realizaron mediciones antropométricas (peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera y pliegues adiposos bicipital, tricípital, suprailiaco y subescapular). Se calculó el índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera (ICC) y porcentaje de grasa corporal a partir de la sumatoria de cuatro pliegues adiposos en base a las tablas de Gastelú y Hatfield¹⁹. Todos los parámetros antropométricos se midieron en el hemicuerpo izquierdo, por un único observador, según las técnicas recomendadas²⁰.

En un laboratorio de referencia se extrajo sangre por venopunción, utilizando el sistema vacutainer, previo ayuno de 8 horas. Se determinaron los valores de colesterol total, triglicéridos, colesterol en lipoproteínas y concentraciones de glucosa, mediante métodos enzimáticos, con técnica MicroSlide de química seca. Las pruebas bioquímicas se realizaron en un analizador automatizado VitrosDT60II.

Análisis Genético

El ADN genómico se obtuvo a partir de linfocitos de sangre periférica mediante el método de Miller modificado²¹ utilizando un juego de reactivos comercial (Puregene Blood Kit de Gentra System). Se verificó la concentración de ADN en espectrofotómetro de luz ultravioleta Bio Photometer de Bio-Rad, a dos absorbancias (260 y 280 nm). Se realizó amplificación mediante PCR convencional, utilizando los cebadores

5'-GTTTGGTTCTCTTCAGCGTGGAG-3' y 5'-CAT-GAACCTGGCAGGGTCTAAG-3'²² se sometió a 35 ciclos para desnaturalización a 94 °C por 30 seg, hibridación de los cebadores a 60 °C por 30 seg y extensión de las cadenas de ADN a 72 °C por 30 seg. La mezcla de reacción se mantuvo a 72 °C por 10 min para facilitar la extensión de todas las cadenas de ADN.

Se determinaron los genotipos mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 %, en una cubeta Minisub DNA Cell conectada a una fuente de poder Powerpac 300 de Biorad, bajo una diferencia de potencial de 90 V durante 30 min. Se utilizó marcador molecular de 50 pares de bases (pb) DNA Ladder de Invitrogen y el resultado de la electroforesis se analizó en un fotodocumentador Versadoc de Bio-Rad de luz ultravioleta a 302 nm. El alelo de delección fue caracterizado por un fragmento de 155 pb y el de inserción por uno de 187pb.

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva se reportan las medias y desviaciones estándar de los datos bioquímicos y antropométricos. Se realizó prueba de Kolmogorov Smirnof para determinar la normalidad y se compararon mediante pruebas de "t" de student utilizando el software SPSS versión 15. En el caso de las variables cualitativas se reportan las frecuencias.

Las pruebas de equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W), así como las frecuencias alélicas y genotípicas fueron determinadas mediante el software GenAlix versión 6.4²³ y se contrastaron por grupos a través de la prueba χ^2 en SPSS.

Para determinar la relación de los genotipos con los valores antropométricos y bioquímicos se realizó análisis de varianza (ANOVA) DMS para comparar tres grupos. En todas las pruebas se consideró un alfa de < 0.05.

Resultados

Las características clínicas por grupos se muestran en la tabla I. Los valores antropométricos como peso, talla, IMC, cintura, cadera, ICC, y el porcentaje de grasa corporal fueron similares entre los grupos. La media del IMC fue superior al rango normal (18.5 a 24.9) en ambos grupos, lo que los ubica en un estado de pre-obesidad²⁴. Los valores bioquímicos muestran diferencias entre grupos, a excepción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los resultados fueron superiores en el grupo de diabéticos. (Tabla I)

En el análisis electroforético los resultados mostraron 3 genotipos del polimorfismo SNP-19. Según el patrón de bandas observado, la presencia de una sola banda correspondiente a 155 pb determina el genotipo homocigoto 2r/2r o D/D, constituido por 2 alelos con delección; mientras que la identificación de 2 bandas, una del fragmento de 155 pb y otra del

Tabla I
Características clínicas de los sujetos de estudio

	Casos (Media/DE) (n=43)	Control (Media/DE) (n=64)	t Student (P)
Edad (años)	51.729 (±9.4)	42.93 (±11.47)	0.000*
Peso (Kg)	75.80 (±19.25)	75.47 (±15.75)	0.932
Talla (m)	1.60 (±0.97)	1.64 (±0.97)	0.090
IMC (kg/m ²)	29.15 (±5.9)	27.90 (±4.79)	0.287
Cintura (cm)	97.01 (±14.37)	95.09 (±12.05)	0.512
Cadera (cm)	105.92 (±11.24)	106.38 (±8.41)	0.834
ICC	0.91 (±0.075)	0.89 (±0.090)	0.246
Grasa corporal (%)	36.11 (±7.29)	33.52 (±6.03)	0.086
Glucosa (mg/dL)	171.35 (±88.63)	82.20 (±8.62)	0.000*
Colesterol total (mg/dL)	206.09 (±46.22)	183.86 (±37.92)	0.012*
Triglicéridos (mg/dL)	231.57 (±154.4)	161.77 (±84.89)	0.019*
HDL-C (mg/dL)	37.66 (±7.94)	41.90 (±4.18)	0.003*
VLDL-C (mg/dL)	42.33 (±30.4)	32.02 (±17.27)	0.052

IMC (índice de masa corporal), ICC (índice cintura cadera), HDL (lipoproteínas de alta densidad), VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad). Los valores con el símbolo * mostraron significancia estadística a un alfa ≤ 0.05.

de 187 pb representa el genotipo heterocigoto 2r/3r o D/I conformado por un alelo de delección y uno de inserción. En caso de visualizar solo una banda correspondiente a 187 pb el genotipo se clasifica como homocigoto 3r/3r o I/I, ya que ambos alelos son de inserción (Fig. 1).

Según el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg el SNP-19 del gen CAPN10 se encuentra en equilibrio, por lo que no mostró diferencias significativas entre los valores observados y esperados (Tabla II).

En el análisis comparativo de frecuencias genotípicas y alélicas del SNP-19 del gen CAPN10 entre casos y control se aprecian diferencias significativas. La frecuencia del genotipo homocigoto para el alelo de inserción (3r/3r) es mayor en los casos que en el grupo control y de igual manera la frecuencia del alelo 3r o de inserción es mayor en los casos que en el grupo control (Tabla III).

En el análisis de las variables según el genotipo, los resultados de la población total mostraron que en los portadores del genotipo heterocigoto 2r/3r del SNP-19 solo fueron significativamente mayores las medias del IMC y los triglicéridos. Sin embargo al analizar por separado se observa que en el grupo de casos existen diferencias en el peso, IMC, circunferencias de cintura y cadera. Los valores fueron superiores en el genotipo heterocigoto 2r/3r (Tabla IV).

Discusión

La diabetes mellitus tipo 2 constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo. Se caracte-

teriza por ser una enfermedad de tipo complejo cuya prevención y control requiere de un mejor entendimiento de sus bases moleculares.

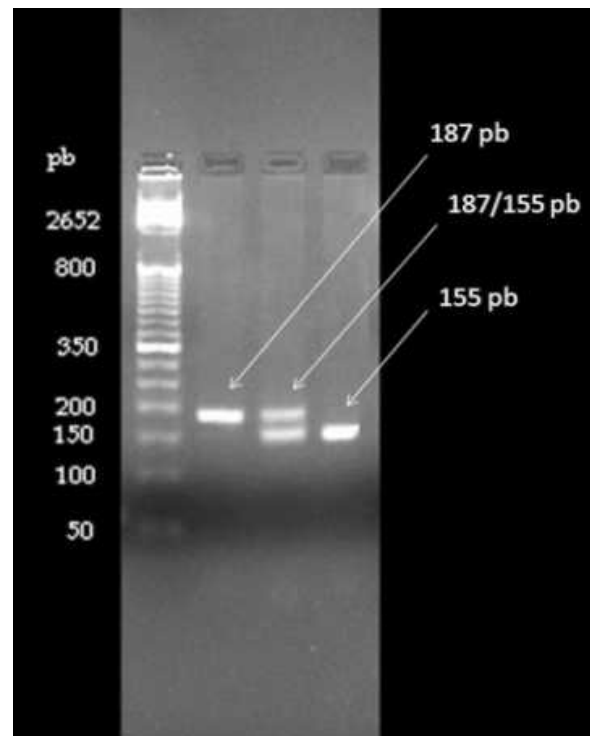


Fig. 1.—Identificación de genotipos del SNP-19 del gen CAPN10. Genotipos del polimorfismo SNP-19 del gen CAPN10: Homocigoto 3r/3r, banda de 187pb, heterocigoto 3r/2r una banda de 187 y otra de 155 pb, homocigoto 2r una banda de 155 pb.

Tabla II
Prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg para el SNP-19 del gen CAPN10

Grupo	Genotipos	2r/2r	2r/3r	3r/3r	P (X ²)
Casos (n = 43)	Observados	5	20	18	0.876 (NS)
	Esperados	5.233	19.535	18.233	
Control (n = 64)	Observados	16	31	17	0.804 (NS)
	Esperados	15.504	31.992	16.504	

NS = sin diferencia estadística significativa: Polimorfismo en equilibrio.

Tabla III
Comparación de las frecuencias genotípicas para el SNP-19 del gen CAPN10 entre grupos

	Casos (n=43)	Control (n=64)	P (X ²)
2r/2r	0.116(5)	0.25(16)	0.010*
2r/3r	0.465(20)	0.484(31)	
3r/3r	0.418(18)	0.265(17)	
Alelo I (2r)	0.349(30)	0.492(63)	0.032*
Alelo D (3r)	0.651(56)	0.508(65)	

*Diferencia significativa a un alfa <0.05.

El gen CAPN10 fue el primer gen candidato identificado mediante clonaje posicional que se asoció con DM tipo 2 en población México-americana, finlandesa, alemana y británica^{5,22}. Estudios posteriores en población mexicana de la Ciudad de México y Orizaba²⁵ (Colima, Jalisco, Michoacán y Nayarit)²⁶ no mostraron relación. Estos resultados aparentemente contradictorios pueden relacionarse con la heterogeneidad genética de las poblaciones estudiadas, diferencias en el tamaño de la muestra, en el diseño de los estudios y en la posición del marcador en el gen²⁷. Sin embargo los

estudios de meta-análisis realizados hasta el momento confirman la participación de algunos polimorfismos del gen CAPN10 en la aparición de fenotipos de resistencia a la insulina²⁸.

Entre las variantes genotípicas del SNP-19 del gen de la calpaína-10, el genotipo homocigoto 2r fue asociada recientemente con el desarrollo de DM tipo 2 en población de Túnez¹⁶.

Los resultados del presente estudio sugieren asociación del polimorfismo SNP-19 y la DM tipo 2. Se observan diferencias en las frecuencias genotípicas entre los grupos casos y control (p=0.010), particularmente en la variante homocigota 3r. Otros autores han reportado resultados que vinculan a este genotipo con resistencia a la insulina^{13,14}, y con diabetes e intolerancia a la glucosa en pacientes con fibrosis quística²⁹. Por el momento, este sería uno de los primeros estudios en los que se reporta asociación directamente con la presencia de DM tipo 2.

La frecuencia obtenida para el genotipo 3r/3r en los pacientes diabéticos de Ciudad Juárez es superior a la identificada en otro estudio realizado en México, en población del centro del país donde se reportaron frecuencias similares entre diabéticos (0.348) e individuos sanos (0.339)²⁵. Esta discrepancia entre las frecuencias observadas puede explicarse a partir de la heterogeneidad genética que presenta la población mexicana³⁰.

Tabla IV
Relación de parámetros bioquímicos y antropométricos con los genotipos del SNP-19 del gen CAPN10 en población general y en el grupo de casos (diabéticos)

Población general	2r/2r	3r/3r	2r/3r	P (Anova)
IMC (kg/m ²)	25.47 ± 4.11	27.80 ± 4.22	30.16 ± 5.78	0.041
Triglicéridos (mg/dL)	154.61 ± 114.57	158.88 ± 80.67	226.73 ± 158.58	0.034
Casos	2r/2r	3r/3r	2r/3r	P (Anova)
Peso (kg)	60.65 ± 19.58	71.46 ± 17.97	84.75 ± 17.3	0.043
IMC (kg/m ²)	24.45 ± 6.48	27.77 ± 4.45	31.97 ± 6.18	0.037
Cintura (cm)	77.66 ± 6.11	93.32 ± 13.44	105.06 ± 11.13	0.010
Cadera (cm)	91.00 ± 4.58	103.32 ± 9.67	111.85 ± 10.17	0.018

Valores de las medias y desviaciones estándar de las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas (<0.05) en población general y grupo de casos.

Por otra parte en este estudio el alelo 3r fue identificado con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos que en el grupo control (0.651 Vs 0.508). El alelo 3r es considerado el alelo mayor y se presenta con más frecuencia en casi todos los grupos étnicos, como se ha evidenciado en varias poblaciones de América, Europa, Asia, y Oceanía³¹; solo las poblaciones del continente Africano han mostrado bajas frecuencias del alelo 3r (0.12) y esto ha sido ratificado por un estudio realizado en Estados Unidos, donde el subgrupo afroamericano reportó una frecuencia baja (0.338) del alelo 3r³². En la mayoría de los estudios comparativos el alelo 3r ha sido reportado sin diferencias estadísticas entre diabéticos e individuos sanos. Incluso en población mexicana donde las frecuencias fueron de 0.61 Vs 0.616 con un valor de $p=0.888^{25}$, así como de 0.60 Vs 0.61²⁶. No obstante, algunos estudios han reportado asociación entre el alelo 3r y susceptibilidad con DM tipo 2, pero solo en diabéticos con edad de diagnóstico mayor a los 50 años ($p=0.04$)³³. Por otro lado, nuestros resultados contrastan con los identificados por Paredes et al³⁴ en población peruana, donde el alelo 2r muestra asociación con el riesgo para presentar DM tipo 2.

En la correlación entre el fenotipo clínico y los genotipos estudiados los resultados mostraron asociación entre el genotipo heterocigoto 2r/3r y valores elevados de peso, IMC, y perímetros de cintura y cadera, pero solo en el grupo de diabéticos. Esto podría sugerir su participación en la obesidad que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina. Un estudio de meta-análisis reciente asocia los genotipos 2r/2r y 2r/3r con mayor riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico³⁵, el cual se caracteriza por presentar resistencia a la insulina y obesidad visceral. En este estudio, no se encontró asociación entre mayores niveles de lipoproteína LDL con el genotipo 2r/3r como fue reportado en un estudio previo¹⁴ o niveles de colesterol total elevados como se asoció en población palestina³⁶.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Para los estudios de asociación es recomendable contar con muestras de mayor tamaño que permitan una mejor resolución estadística, sin embargo es importante destacar que es el primer estudio de este tipo realizado en la región, por lo que resulta relevante reportar las tendencias identificadas. Por otra parte para la selección de los participantes del grupo control se confirió especial importancia a los antecedentes familiares de la enfermedad y a pesar de la elevada prevalencia de la diabetes en México todos los participantes en el grupo control reportaron ausencia de familiares con diabetes en primer grado y la mayoría en segundo grado. Cabe destacar que la respuesta a la convocatoria de participación en nuestro estudio no fue particularmente alta, lo que pudo ser reflejo de la situación imperante en la ciudad durante el muestreo.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren asociación del SNP-19 del gen CAPN10 y la susceptibilidad a desarrollar DM tipo 2 en la población estudiada. Sin embargo considerando las limitaciones del estudio, estos resultados deben interpretarse con precaución y continuar en la misma línea de investigación para confirmar el hallazgo mediante el incremento de la muestra para lograr un mayor poder estadístico.

Agradecimiento

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por proporcionar los fondos para el desarrollo de esta investigación, a través de la Convocatoria: S0008-2008-1 SSA/IMSS/ISSSTE- Conacyt.

Referencias

1. International Diabetes Federation [IDF] Online versión Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas. Sexta edición 2013.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI] (2013) Recuperado el 26 de mayo de 2014. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2013/diabetes0.pdf>.
3. Cruz M, García-Mena J, López-Orduña E, Valladares A, Sánchez R, Wacher-Rodarte N, Aguilar-Gaytan R, Kumate J. Genes candidatos marcadores de susceptibilidad a Diabetes Mellitus Tipo 2. *REB* 2005; 24(3,4): 81-86.
4. Rich S.S. Genetic of diabetes and its complications. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 353-360.
5. Horikawa Y, Oda N, Cox N J, Li X, Orho-Melander M, Hara M, Hinokio Y, Lindner TH, Mashima H, Schwarz PE, del Bosque-Plata L, Horikawa Y, Oda Y, Yoshiuchi I, Colilla S, Polonski KS, Wei S, Concannon P, Iwasaki N, Schulze J, Baier LJ, Bogardus C, Groop L, Boerwinkle E, Hanis CL and Bell GI. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26: 163-175.
6. Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, Sorimachi H: Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes* 2004; 53:S12-S18.
7. Johnson JD, Han Z, Otani K, Ye H, Zhang Y, Wu H, Horikawa Y, Misler S, Bell GI, Polonsky KS. RyR2 and calpain-10 delineate a novel apoptosis pathway in pancreatic islets. *J Biol Chem* 2004; 279:24794-24802.
8. Paul DS, Harmon AW, Winston CP, Patel YM. Calpain facilitates GLUT-4 vesicle translocation during insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes. *Biochem J* 2003; 376:625-632.
9. Marshall C, Graham A, Christopher J, Clark A, Hong M, Thomas R and Mark D. Evidence that an Isoform of Calpain-10 Is a Regulator of Exocytosis in Pancreatic beta-Cells. *Mol Endocrinol* 2005; 19(1):213-224.
10. Pandurangan M, Hwang I, Orhirbat C, Jieun Y, Cho SH. The calpain System and diabetes. *Pathophysiology* 2014; 21:161-167.
11. Arslan E, Acik L, Gunaltili G, Ayvaz G, Altinova AE, Arslan M. The effect of calpain-10 gen polymorphism on the development of type 2 diabetes mellitus in a Turkish population. *Endokrynologia Polska* 2014;65:90-95.
12. Vollmert C, Hahn S, Lamina C, Huth C, Kolz M, Schöpfer-Wendels A, Mann K, Bongardt F, Mueller JC, Kuennenberg F, Wichinann HE, Herder C, Holle R, Lowel H, Illig T, Janssen OE; KORA Group. Calpain-10 variants and haplotypes are associated with polycystic ovary syndrome in Caucasians. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292:E836-E844. .

13. Elbein SC, Chu W, Ren Q, Hemphill C, Schay J, Cox NJ, Hanis CL and Hasstedt SJ. Role of Calpain-10 Gene Variants in Familial Type 2 Diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):650-654.
14. Saez ME, González-Sánchez JL, Ramirez-Lorca R, Martínez-Larrad MT, Zabena C, González A, Moron FJ, Ruiz A, Serrano-Rios M. The CAPN10 Gene Is Associated with Insulin Resistance Phenotypes in the Spanish Population. *PLoS ONE* 2008; 3(8):e2953.
15. Wu HR, Yang HX. Association of the calpain-10 gene polymorphism with glucose metabolism disorder in pregnant women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009; 44(3):183-7.
16. Ezzidi I, Turki A, Messaoudi S, Chaieb M, Kacem M, Al-Khatteeb GM, Mahioub T, Almawi WY, Mtraoui N. Common polymorphisms of calpain-10 and the risk of Type 2 Diabetes in a Tunisian Arab population: a case-control study *BMC Med Genet* 2010; 11:75.
17. Ouederni TB, Sanchez-Corona J, Skhiri HA, Maiz HB, Abid HK, Benammar-Elgaaied A: [Study of association of the SNP19 polymorphism of calpain 10 gene with type 2 diabetes in ethnic sub-groups of the Tunisian population: gene-environment interaction]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009; 67(2):171-176.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 34:S62-S69.
19. Gastelú D and Hatfield F. 1997. *Dinamyc Nutrition for Maximum Performance: A Complete Nutritional Guide for Peak Sports Performance*. Ed. Penguin Group.
20. Organización Mundial de la Salud (World Health Organization). *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry*. WHO technical report series 845 Geneva, 1995.
21. Miller S A, Dykes D D, and Polesky H F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
22. Evans JC, Frayling TM, Cassell PG, Saker PJ, Hitman GA, Walker M, Levy JC, O'Rahilly S, Rao PV, Bennet AJ, Jones EC, Menzel S, Prestwich P, Simecek N, Wishart M, Dhillon R, Fletcher C, Millward A, Demaine A, Wilkin T, Horikawa Y, Cox NJ, Bell GI, Ellard S, McCarthy MI, Hattersley AT. Studies of Association between the Gene for Calpain-10 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United Kingdom. *Am J Hum Genet* 2001; 69:544-552.
23. Peakall R. and Smouse PE. GENALEX 6: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research. *Mol Ecol Notes* 2006; 6: 288-295.
24. Organización Mundial de la Salud. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic WHO Technical Report Series 894* Geneva, 2000.
25. Del Bosque-Plata L, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT, Ramírez-Jiménez S, Rodríguez-Torres M, Aurón-Gómez M, Ramírez E, Velasco-Pérez ML, Ramírez-Silva A, Gómez-Pérez F, Harris CL, Tsuchiya T, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI. Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Mol Genet Metab* 2004; 81(2):122-6.
26. Salgado-Goytia L, García-Zapien AG, Medina-Carrillo L, Cobian-Morales JG, Machorro-Lazo MV, Rivas-Solis F, Cruz-Quevedo EG, Sánchez-Corona J, Flores-Martínez SE. Analisis de los SNPs -44, -43, -19 y -63 del gen de calpaína-10 en pacientes del occidente de México con diabetes mellitus tipo 2. Memorias del XXXII Congreso Nacional de Genética Humana. EMO-03. 2007.
27. Mattei J, Parnell LD, Lai CQ, Garcia-Bailo B, Adiconis X, Shen J, Arnett D, Demissie S, Tucker KL and Ordovas JM. Disparities in allele frequencies and population differentiation for 101 disease-associated single nucleotide polymorphisms between Puerto Ricans and non-Hispanic whites. *BMC Genet* 2009; 10:45.
28. Tsuchiya T, Schwarz PE, Bosque-Plata LD, Geoffrey Hayes M, Dina C, et al. Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes in Europeans: results of pooled and meta-analyses. *Mol Genet Metab* 2006; 89: 174-184.
29. Derbel S, Doumaguet C, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Grabar S, Chellya J, Bienvenu T. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5(1):47-51.
30. Silva-Zolezzi I, Hidalgo Miranda A, Estrada Gil J, Fernández López JC, Uribe Figueroa L, Contreras A, Balam-Ortiz E, del Bosque-Plata L, Velazquez Fernandez D, Lara C, Goya R, Hernández-Lemus E, Dávila C, Barrientos E, March S, Jiménez-Sánchez G. Análisis de la diversidad genómica en las poblaciones mestizas mexicanas para desarrollar medicina genómica en México. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 26:106 (21):8611-6.
31. Fullerton S.M, Bartoszewicz A, Ybazeta G, Horikawa Y, Bell G.I, Kidd K.K, Cox N.J, Hudson R.R, Di Rienzo A. Geographic and Haplotype Structure of Candidate Type 2 Diabetes-Susceptibility Variants at the Calpain-10 Locus. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1096-1106.
32. Song Y, Niu T, Manson JE, Kwiatkowski DJ, Liu S. Are variants in the CAPN10 gene related to risk of type 2 diabetes? A quantitative assessment of population and family-based association studies. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 208-222.
33. Iwasaki N, Horikawa Y, Tsuchiya T, Kitamura Y, Nakamura T, Tanizawa Y, Oka Y, Hara K, Kadowaki T, Awata T, Honda M, Yamashita K, Oda N, Yu L, Yamada N, Ogata M, Kamatani N, Iwamoto Y, Del Bosque-Plata L, Hayes MG, Cox NJ, Bell GI. Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 2005; 50(2):92-8.
34. Paredes M, Lizaraso F, Lissón R, Rodríguez GE, Calderón J, Huapaya J. Asociación del SNP19 del gen calpaína 10 a diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo en población peruana. *Av Diabetol* 2010; 26:184-8.
35. Huang M, Xiao J, Zhao X, Liu C, Chen Q. Four polymorphisms of the CAPN 10 gene and their relationship to polycystic ovary syndrome susceptibility: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; Sep 12. [Epub ahead of print].
36. Zaharna MM, Abed AA, Sharif FA. Calpain-10 Gene Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Gaza Strip. *Med Princ Pract* 2010; 19:457-462.