

# ESCAÑO GENÓMICO COMPLETO DEL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2 PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVOS MARCADORES DE ASOCIACIÓN CON LA ENFERMEDAD

## FICHA TÉCNICA DE LA(S) BASE(S)

**1. Objetivo general del proyecto:** Hacer un estudio de escaneo genómico completo para identificar loci genéticos de riesgo para DT2 en población mexicana y compararlos con datos obtenidos en otras poblaciones hispánicas. Para cumplir con esta meta es necesario genotipar una muestra de pacientes con DT2 (N=3,000) y controles (N=2,300), mediante la tecnología de "Affymetrix Axiom genome-wide microarray", que permitirá un escaneo de alta densidad en todo el genoma.

**2. Propósito de la base.** El propósito fue contar con la información antropométrica y bioquímica para realizar los estudios de asociación con los cambios de un solo nucleótido (SNPs). La base de datos se ha compartido en estudios de colaboración con investigadores de otros países, como aparece en la lista de publicaciones, para obtener mayor poder estadístico en la búsqueda de factores genético se susceptibilidad al desarrollo de diabetes tipo 2. En nuestro país también se compartió la información y el material genético para un estudio de diabetes tipo 2 que consistió en secuenciar genoma de casos y controles. Actualmente la base de datos se encuentra en la Unidad de Investigación en Bioquímica (UIMB), en el CMN Siglo XXI y desconozco su uso actual.

**3. Investigador principal a cargo.** Adán Valladares Salgado, actualmente pensionado.

**4. Recolección de la base de datos.** Aproximadamente el 95% de los individuos sanos, sin antecedentes de diabetes en sus padres, fueron donadores de sangre del banco central de sangre del CMN siglo XXI, IMSS y un pequeño porcentaje fueron capturados en la Unidad de Investigación Médica en bioquímica, CMN SXXI. IMSS. A todos los participantes de padres mexicanos por lo menos en 2 generaciones, y que firmaron una carta de consentimiento informado, se les aplicó un cuestionario y un examen médico, aplicado por el médico hematólogo o por el médico de la UIMB y toma de muestra sanguínea, con ayuno de 8 hrs, para realizar sus pruebas bioquímicas y extracción del material genético. Cabe mencionar que cerca del 50% de candidatos fueron rechazados por alteraciones en la glucosa o por presentar síndrome metabólico.

Los individuos con diabetes tipo 2, fueron de padres mexicanos de al menos 2 generaciones, habitantes de la ciudad de México, ellos fueron capturados en diversas Unidades de Medicina Familiar del IMSS de las alcaldías Cuauhtémoc, Iztapalapa y Benito Juárez. Otro porcentaje llegó a la UIMB debido a las campañas de invitación que se hicieron en la ciudad de México. Se buscó que los pacientes fueran de reciente diagnóstico de la enfermedad. Los cuestionarios fueron aplicados por personal capacitado y los exámenes médicos los realizaron médicos familiares y por médicos educadores en diabetes de la UIMB. Igualmente se tomaron las muestras sanguíneas con ayuno de 8 hrs.

**5. Periodo de recolección de datos.** Inicio en año 2011 y fin de la recolección en el 2014

**6. Variables incluidas.**

Edad, sexo, edad al diagnóstico, peso, altura, índice masa corporal, cintura, cadera, tensión arterial, glucosa, HDL, LDL, triglicéridos, colesterol total, SNPs,

**7. Estrategia de aseguramiento para la proyección de datos.** En las bases de datos para uso estadístico, no se usa información que pudiera identificar a un individuo, sus nombres fueron sustituidos por un número de folio y las bases de datos originales, están bajo resguardo en la UIMB.

**8. Fecha última de actualización.** Mencionar la última fecha de captura de las bases que se envían. Año 2014

**9. Mencionar el tipo de controles para la validación y verificación de la** captura de los datos. De forma rutinaria se revisaba que en el vaciado de datos correspondiera el número de folio del participante con su nombre. También todos los resultados bioquímicos fueron impresos y entregados en una consulta a cada participante, en ese momento se revisaba la información que estuviera en los rangos esperados.

**10. Otras plataformas** donde se encuentren disponibles las bases. Incluir URL. No existe

**11. Otras fuentes de Financiamiento.** Sólo fue financiamiento conacyt

**12. Seguimiento de la Cohorte en estudio.** No se hizo una cohorte.

**13. Publicaciones.**

Proyecto Conacyt 150352

1. Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D). Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.* 2014 Mar;46(3):234-44. doi: 10.1038/ng.2897.

2. Torres J. M, Gamazon E. R, Parra E. J, Below J. E, Valladares-Salgado A, Wachter N, Cruz M, Hanis C. L, Cox N. J. A. 2014. Cross-tissue and tissue-specific eQTLs: Partitioning the heritability of a complex trait. *Am. J. Hum. Genet.* 95(5):521-534. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.10.001

3. Below J. E, Parra E. J, Gamazon E. R, Torres J, Krithika S, Candille S, Lu Y, Manichakul A, Peralta-Romero J, Duan Q, Li Y, Morris A. P, Gottesman O, Bottinger E, Wang W. Q, Taylor K. D, Ida Chen Y. D, Rotter J. I, Rich S. S, Loos R. J, Tang H, Cox N. J, Cruz M, Hanis C. L, Valladares-Salgado A. 2016. Assessing the effects of 35 European-derived BMI-associated SNPs in Mexican Children. *Scientific Reports* 19(6)19429. DOI: 10.1038/srep19429

4. Parra E. J, Mazurek A, Gignoux C. R, Sockell A, Agostino M, Morris A. P, Petty L. E, Hanis C. L, Cox N. J, Valladares-Salgado A, Below J. E, Cruz M. 2017. Admixture Mapping in Two Mexican Samples Identifies Significant Associations of Locus Ancestry with Triglyceride Levels in the BUD13/ZNF259/APOA5 Region and Fine Mapping Points to rs964184 as the Main Driver of the Association Signal *Plos One*, 12(2)e0172880. DOI: 10.1371/journal.pone.0172880

5. Graff M, Emery L. S, Justice A. E, Parra E, Below J. E, Palmer N. D, Gao C, Duan Q, Valladares-Salgado A, Cruz M, Morrison A. C, Boerwinkle E, Whitse E. A, Kooperberg C, Reiner A, Li Y, Rodriguez C. J, Talavera G. A, Langefeld C. D, Wagenknecht L. E, Norris J. M, Taylor K. D, Papanicolaou G, Kenny E, Loos R. J. F, Chen Y. I, Laurie C, Sofer T, North K. E.

2017. Genetic architecture of lipid traits in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Lipids Health Dis* 16(1)200. DOI: 10.1186/s12944-017-0591-6

5. Herrera-Lopez E. E, Castelan-Martinez O. D, Suarez-Sanchez F, Gomez- Zamudio J. H, Peralta-Romero J. J, Cruz M, Valladares-Salgado A. 2018. The rs1256031 of estrogen receptor B gene is associated with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*, 12(5)631-633. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.018

6. Petty L. E, Highland H. M, Gamazon E. R, Hu H, Karhade M, Chen H. H, de Vries P. S, Grove M.L, Aguilar D, Bell G. I, Huff C. D, Hanis C.L, Doddapaneni H, Munzy D. M, Gibbs R.A, Ma J, Parra E. J, Cruz M, Valladares-Salgado A, Arking D. E, Barbeira A, Im H.K, Morrison A.C, Boerwinkle E, Below J. E. 2019. Functionally oriented analysis of cardiometabolic traits in a trans-ethnic sample. *Hum Mol Genet*. 28(7)1212-1224. DOI: 10.1093/hmg/ddy435

7. Alcalá-Rmz V, Zanella-Calzada L. A, Galván-Tejada C. E, García-Hernández A, Cruz M, Valladares-Salgado A, Galván-Tejada J. I, Gamboa-Rosales H. 2019. Identification of Diabetic Patients through Clinical and Para-Clinical Features in Mexico: An Approach Using Deep Neural Networks. *Int J Environ Res Public Health*. 16(3)381. DOI: 10.3390/ijerph16030381

8. Morris AP, Le TH, Wu H, Akbarov A, van der Most PJ, Hemani G, Smith GD, Mahajan A, Gaulton KJ, Nadkarni GN, Valladares-Salgado A, Wachter-Rodarte N, Mychaleckyj JC, Dueker ND, Guo X, Hai Y, Haessler J, Kamatani Y, Stilp AM, Zhu G, Cook JP, Ärnlöv J, Blanton SH, de Borst MH, Bottinger EP, Buchanan TA, Cechova S, Charchar FJ, Chu PL, Damman J, Eales J, Gharavi AG, Giedraitis V, Heath AC, Ipp E, Kiryluk K, Kramer HJ, Kubo M, Larsson A, Lindgren CM, Lu Y, Madden PAF, Montgomery GW, Papanicolaou GJ, Raffel LJ, Sacco RL, Sanchez E, Stark H, Sundstrom J, Taylor KD, Xiang AH, Zivkovic A, Lind L, Ingelsson E, Martin NG, Whitfield JB, Cai J, Laurie CC, Okada Y, Matsuda K, Kooperberg C, Chen YI, Rundek T, Rich SS, Loos RJF, Parra EJ, Cruz M, Rotter JI, Snieder H, Tomaszewski M, Humphreys BD, Franceschini N. Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies. *Nat Commun*. 2019 Jan 3;10(1):29. doi: 10.1038/s41467-018-07867-7. PMID: 30604766; PMCID: PMC6318312. Cita en material suplementario.

9. Suarez-Sanchez F, Vazquez-Moreno M, Herrera-Lopez E, Gomez-Zamudio J. H, Peralta-Romero J. J, Castelan-Martinez O. D, Cruz M, Parra E. J, Valladares-Salgado A. 2019. Association of the rs2000999 in the haptoglobin gene with cholesterol total, HDL-C and LDL-C levels in Mexican Type 2 diabetes patients. *Medicine* 98(39)e17298. DOI: 10.1097/MD.00000000000017298

10. Justice A. E, Young K, Gogarten S. M, Sofer T, Graff M, Love S. A. M, Wang Y, Klimentidis Y. C, Cruz M, Guo X, Hartwig F, Petty L, Yao J, Allison M. A, Below J. E, Buchanan T. A, Ida Chen Y, Goodarzi M. O, Hanis C, Highland H. M, Hsueh W. A, Ipp E, Parra E, Palmas W Raffel L. J, Rotter J. I, Tan J, Taylor K. D, Valladares A, Xiang A. H, Sánchez-Johnsen L, Isasi C. R, North K. A. 2021. Genome-wide association study of body fat distribution traits in Hispanics/Latinos from the HCHS/SOL. *Hum Mol Genet* 30(22):2190-2204. DOI: 10.1093/hmg/ddab166

14. Otros. Cualquier información extra que sea pertinente precisar o agregar. No hay