



## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO IL-6 RS1800795 CON LA DIABETES TIPO 2 Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS

### ASSOCIATION OF IL-6 RS1800795 POLYMORPHISM WITH TYPE 2 DIABETES AND RELATED CLINICAL TRAITS

Recibido: 06/03/2024

Aceptado: 24/05/2024

- 1 Nicolás Fragoso Bargas
- 2 Nina Valadez González
- 3 Lorena Ruiz García
- 4 Ligia Vera Gamboa
- 5 Víctor Manuel Martínez Aguilar
- 6 Yumi Nakazawa Ueji
- 7 Guillermo Valencia Pacheco

- 1 Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Laboratorio de Hematología, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México. <https://orcid.org/0000-0002-6412-7671>. Correo: nicolasfragosobargas@gmail.com
- 2 Mohn Center for Diabetes Precision Medicine, Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Noruega. <https://orcid.org/0000-0002-6412-7671>. Correo: nicolasfragosobargas@gmail.com
- 3 Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Laboratorio de Hematología, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México. <https://orcid.org/0000-0003-4584-7240>. Correo: valadez@correo.uady.mx
- 4 Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Laboratorio de Hematología, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México. <https://orcid.org/0000-0001-6129-0433>. Correo: lorelore\_12@hotmail.com
- 5 Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Laboratorio de Hematología, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México. <https://orcid.org/0000-0001-6300-3549>. Correo: vgamboa@correo.uady.mx
- 6 Departamento de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México. <https://orcid.org/0000-0003-2188-5293>. Correo: victor.martinez@correo.uady.mx
- 7 Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Laboratorio de Hematología, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México. <https://orcid.org/0000-0002-6882-3279>. Correo: yumi.nakazawa@correo.uady.mx
- 8 Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Laboratorio de Hematología, Universidad Autónoma de Yucatán, Yucatán, México. <https://orcid.org/0000-0002-6633-130X>. Correo: vpacheco@correo.uady.mx

#### RESUMEN

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina inflamatoria que puede impulsar el desarrollo de la diabetes tipo 2 (DT2), regulando negativamente la señalización de la insulina. El polimorfismo rs1800795 en el gen IL-6 ha sido asociado con la DT2 en varias poblaciones, lo que sugiere que está implicado en su desarrollo. El objetivo de este trabajo es determinar la asociación del polimorfismo rs1800795 (G>C) del gen IL-6 con la DT2 y los rasgos clínicos asociados. Se realizó de 2012 a 2017 un estudio de casos y controles en 198 sujetos con DT2 y 162 controles de Yucatán, México, a los cuales se les midieron los parámetros antropométricos y bioquímicos, y se les realizó la genotipificación del polimorfismo rs1800795 mediante PCR en tiempo real. Los resultados muestran que los hombres con obesidad portadores del genotipo GC ( $p=0.036$ ,  $OR=0.199$ ) y el alelo C ( $p=0.046$ ,  $OR=0.240$ ), presentan un riesgo disminuido de desarrollar DT2. Se observaron niveles más altos de presión arterial sistólica en individuos con DT2 portadores del genotipo GG ( $141.750\pm 25.240$ ) en comparación con los portadores del genotipo GC ( $128.769\pm 20.713$ ), e independiente de la DT2. Por lo tanto, se sugiere que el rs1800795 de IL-6 puede ser un factor protector para la DT2 en hombres con obesidad, mientras que el genotipo GG se asocia con niveles elevados de presión arterial independientemente de la DT2.

#### PALABRAS CLAVE

Diabetes 2, Interleucina-6, Obesidad, Polimorfismo, Hipertensión, Genotipo, México

#### ABSTRACT

Interleukin-6 (IL-6) is an inflammatory cytokine that could promote the development of type 2 diabetes (T2D) by negatively regulating insulin signaling. The rs1800795 polymorphism in the IL-6 gene has been associated with T2D in several populations and could be involved in its development. The aim was to determine the association of the rs1800795 (G>C) polymorphism of the IL-6 gene with T2D and associated clinical features. A case control study was conducted in 198 people with T2D and 162 controls from Yucatán, Mexico, in whom anthropometric and biochemical parameters were measured, and genotyping of the rs1800795 polymorphism was performed using real-time PCR. The results show that obese men carrying the GC genotype ( $p=0.036$ ,  $OR=0.199$ ) and the C allele ( $0.046$ ,  $OR=0.240$ ) have a reduced risk of developing T2D. High levels of systolic blood pressure were observed in individuals with T2D carrying the GG genotype ( $141.750\pm 25.240$ ) compared to those carrying the GC genotype ( $128.769\pm 20.713$ ) and independent of T2D. IL-6 rs1800795 may suggest as a protective factor for T2D in obese males while the GG genotype is associated with elevated blood pressure levels independently of T2D.

#### KEY WORDS

Type 2 Diabetes, Interleukin-6, Obesity, Polymorphism, Hypertension, Genotype, Mexico.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2), también conocida como diabetes no insulino dependiente, es la forma más común de diabetes mellitus. Esta se caracteriza por hiperglucemia, deficiencia relativa y resistencia a la insulina (1). Además, es un problema de salud mundial, ya que su prevalencia aumentó de un 4.7 % (108 millones de personas) en 1980 (2) a un 8.5 % (463 millones de personas) en el 2023, y para el 2030 se estima una prevalencia del 10.2 % (2,3). En México, actualmente la frecuencia estimada de la DT2 es del 18.3 % en mayores de 20 años, siendo la tercera causa de muerte a nivel nacional (4,5).

Diversos factores ambientales y clínicos están asociados con la enfermedad, como la obesidad, el tabaquismo, la presión arterial sistólica elevada y la edad mayor a 45 años (6,7). Asimismo, contaminantes ambientales pueden causar alteraciones en los niveles de lípidos y en la presión arterial (8). Sin embargo, se sabe que la DT2 puede ser consecuencia de una predisposición hereditaria en la que están involucrados varios genes (9).

Se han empleado distintas estrategias para identificar los factores genéticos asociados con la enfermedad. Entre ellas están los estudios de los genes candidatos, estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) y secuenciación de exomas (10). Sin embargo, solo el 18 % del componente genético de la enfermedad ha sido identificado y varía entre las poblaciones (11,12). Considerando lo anterior, es importante realizar estudios en las poblaciones afectadas para identificar las variantes implicadas en la etiología de la DT2.

La obesidad, específicamente el exceso de adiposidad visceral, se asocia con el desarrollo de la inflamación crónica de bajo grado, la cual se relaciona con el desarrollo de la DT2 y la secreción de diversas citocinas como la Interleucina-6 (IL-6). La IL-6 se considera generalmente una citocina pro-inflamatoria, y se ha sugerido que tiene un efecto negativo en la señalización de la insulina, contribuyendo a su resistencia, puesto que se han observado niveles elevados de IL-6 en individuos con DT2 (13).

El gen humano IL-6 está mapeado en el locus 21 en el brazo corto del cromosoma número 7 (7p21) y presenta diversas variantes polimórficas como el -174G>C

(rs1800795), localizado en un dominio regulador negativo de la región promotora de IL-6 (14). Estudios in vitro y en modelos animales han asociado el genotipo GG de esta variante con una mayor transcripción de IL-6 (15). El rs1800795 se ha considerado como factor de riesgo o protector para la DT2 en diversas poblaciones (15). Un metaanálisis ha sugerido que la asociación con la enfermedad depende de la genealogía de la población y de la mezcla genética que presenten (16).

Con base en lo anterior, el objetivo del presente trabajo es identificar la asociación de esta variante con la DT2, así como con diversos parámetros clínicos de la enfermedad, en una población de Yucatán, México.

## MÉTODOS Y MATERIALES

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el que se incluyeron individuos registrados durante el periodo de 2012-2017, todos residentes de Mérida, Yucatán, México.

El grupo de casos fue conformado por 198 pacientes, mayores de 25 años, con diagnóstico de DT2 de acuerdo con los lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) (17). En el grupo control se incluyeron 162 individuos sin ningún tipo de diabetes, mayores de 25 años y sin antecedentes familiares de esta enfermedad en al menos dos generaciones. Cabe señalar que, el embarazo y tener algún familiar incluido en el estudio se consideraron criterios de no inclusión. Todos firmaron el consentimiento informado de participación voluntaria, de acuerdo con las recomendaciones de la declaración de Helsinki y la ley General de Salud, aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Las medidas antropométricas como el índice de masa corporal (IMC), el peso y la altura fueron determinadas en todos los participantes. El estado nutricional se estableció de acuerdo con las normas oficiales mexicanas (18). Se consideró la presencia de obesidad un  $IMC \geq 30$  en individuos con talla normal (Hombres  $\geq 1.60$ , Mujeres  $\geq 1.50$ ), y un  $IMC \geq 25$  para sujetos con talla baja (Hombres  $< 1.60$ , Mujeres  $< 1.50$ ). Las características bioquímicas clínicas fueron cuantificadas en las muestras séricas, obtenidas a partir de sangre venosa de los participantes, mediante el equipo analizador Cobas c111 de Roche®. En todas las muestras se

midieron los niveles de glucosa y hemoglobina glicada (HbA1c), y en 101 casos y 97 controles se midió el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y los triglicéridos, así como la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD).

El ADN fue extraído con el Kit Macherey-Nagel® a partir de 200 µl de sangre periférica, siguiendo las instrucciones del fabricante. La genotipificación del rs1800795 se realizó por ensayos de discriminación alélica empleando la sonda TaqMan C\_1839697\_20, siguiendo las instrucciones del fabricante de PCR en tiempo real ECO™ de la marca Illumina®. El programa de amplificación comenzó con una activación inicial a 95°C/5 minutos, seguido de 40 ciclos de amplificación: cada ciclo con una etapa de desnaturalización a 95°C/15 segundos y una de alineación/extensión a 60°C/30 segundos. Cabe señalar que, en cada ensayo se incluyeron controles negativos y positivos. Mediante el programa en línea Gene-Calc Hardy Weinberg Equilibrium (19) se determinó el equilibrio de Hardy Weinberg, empleando el valor de p de la prueba de chi cuadrado con la corrección de Yates (19).

Se utilizó el software Epi Info™ Versión 5.0 de iOS para analizar las variables categóricas mediante tablas de contingencia 2x2, y la prueba chi cuadrado de Pearson o de Fisher, según corresponda. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron con las versiones bootstrap de la t de Student y la t de Welch para varianzas desiguales. El bootstrap realiza una simulación de remuestreo con reemplazo a partir de los datos originales (20). Estos métodos de comparación de medias con bootstrap no necesitan cumplir el supuesto de normalidad, y han demostrado ser confiables al aplicarse en datos con distribución normal (20,21). Estos análisis se realizaron con el programa SPSS v.24 de Mac OS usando los siguientes parámetros: simulaciones de muestreo: 1000, semilla de Mersenne: 1999999.

### RESULTADOS

Las características clínicas y antropométricas de los casos y controles se muestran en la Tabla 1. Se estudiaron 198 casos con DT2 (148 mujeres y 50 hombres) y 162 controles (120 mujeres, 42 hombres). No se observó diferencia en la edad entre los grupos (p>0.05).

**Tabla 1.** Características clínicas y antropométricas de los grupos de estudio.

Variabes (promedio ±DE)	Total (n=360)	Casos (n=198)	Controles (n=162)	P	p. booth
Sexo Mujeres n (%)	268 (74.4)	148 (74.8)	120 (74.1)	0.884	NA
Obesidad n (%)	219 (60.1)	128 (64.7)	91 (56.2)	0.101	NA
Edad (años)	55.69±12.560	56.79 ±12.148	54.35±12.956	0.066†	0.075*
Glucosa (mg/dL)	130.413±69.091	162.450±79.118	91.258±13.411	<0.001††	0.001**
HbA1c (%)	6.774±1.930	7.951±1.820	5.335±0.684	<0.001††	0.001**
IMC (Kg/m²)	29.493±4.625	30.003 ±4.771	28.871±4.373	0.021†	0.018*
Variabes (promedio ±DE)	Total (n=198)	Casos (n=101)	Controles (n=97)	P	p. booth
PAS (mmHg)	137.758±24.858	140.079±24.996	135.340±24.609	0.181†	0.187*
PAD (mmHg)	79.298±10.997	78.745±11.393	79.876±10.597	0.470†	0.469*
Colesterol total (mg/dL)	185.093±33.806	181.276±33.166	189.067±34.179	0.105†	0.119*
Colesterol HLD (mg/dL)	46.503±16.933	46.033±12.746	46.992±20.462	0.691††	0.719*
Colesterol LDL (mg/dL)	107.779±31.553	106.564±29.345	109.045±33.807	0.582†	0.582*
Triglicéridos (mg/dL)	159.542±77.575	165.343±73.521	153.501±81.525	0.284†	0.277*

El valor de p fue calculado comparando los grupos de casos y controles. †Valor de p original de la prueba t de Student, ††Valor de p original de la prueba t de Welch. \*Valor de p de la prueba t de Student después de aplicar el bootstrap, \*\* Valor de p de la t de Welch después de aplicar el bootstrap. p.booth: valor de p calculado con bootstrap, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica. NA: no aplica

Con respecto a los controles, se observa el IMC significativamente mayor, y los niveles séricos de glucosa y HbA1c se encuentran elevados.

En los casos, las frecuencias genotípicas del polimorfismo -174 G>C fueron de 87.4 %, 12.1 % y 0.5 % para los genotipos GG, GC y CC respectivamente, y la frecuencia del alelo menor (C) fue de 6.6 %. En el grupo control, las frecuencias de los genotipos GG, GC y CC fueron de 83.4 %, 16.1 % y 0.5 % respectivamente, y la del alelo C fue de 9 %. En ambos grupos, los genotipos están en equilibrio de Hardy Weinberg.

Debido a la baja prevalencia del genotipo CC, tanto en casos como en controles, para el análisis de asociación solo se consideró el modelo dominante (GG contra GC+CC). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias genotípicas y alélicas de los casos y controles. Tampoco se identificaron diferencias al estratificar según el sexo (Tabla 2).

**Tabla 2.** Frecuencias alélicas y genotípicas de-174 G/C (rs1800795) en casos y controles,

Asociación con la DT2 en toda la población				
Genotipo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
GG	307 (85.3)	173 (87.4)	134 (83.4)	
GC	51 (14.2)	24 (12.1)	27 (16.1)	0.692
CC	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0.215 (0.385-1.241)
Alelo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
G	665 (92.4)	370 (93.4)	295 (91)	0.715
C	55 (7.6)	26 (6.6)	29 (9)	0.231 (0.412-1.240)
Asociación con la DT2 en hombres				
Genotipo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
GG	75 (81.5)	44 (88)	31 (73.8)	
GC	16 (17.4)	5 (10)	11 (26.2)	0.384
CC	1 (1.1)	1 (2)	0	0.081 (0.128-1.150)
Alelo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
G	166 (90.2)	93 (93)	73 (86.9)	0.500
C	18 (9.8)	7 (7)	11 (13.1)	0.166 (0.185-1.352)
Asociación con la DT2 en mujeres				
Genotipo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
GG	232 (86.6)	129 (87.2)	103 (85.9)	
GC	35 (13)	19 (12.8)	16 (13.3)	0.892
CC	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0.751 (0.441-1.804)
Alelo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
G	499 (93.1)	277 (93.6)	222 (92.5)	0.846
C	37 (6.9)	19(6.4)	18 (7.5)	0.624 (0.434-1.651)

Las frecuencias del genotipo homocigoto mutado (CC) se muestran para fines informativos, pero para el cálculo del valor de y OR se usó el modelo dominante. El valor de p fue calculado comparando los grupos de casos y controles. En todos los análisis se usó la prueba chi cuadrado de Pearson.

Dado que la obesidad es un factor importante para el desarrollo de la DT2 y la secreción de IL-6, se compararon los siguientes grupos: 1) casos con obesidad contra controles con obesidad, 2) casos sin obesidad contra controles sin obesidad, y 3) casos con obesidad contra controles sin obesidad (Tabla 3). Al comparar el grupo 1, se observó que los hombres portadores del

genotipo GC presentaban un menor riesgo de desarrollar DT2 ( $p=0.036$ ,  $OR=0.199$ ). Por su parte, el alelo C resultó ser un factor de protección para la DT2 en hombres ( $0.046$ ,  $OR=0.240$ ). No se encontró asociación en mujeres.

**Tabla 3.** Frecuencias alélicas y genotípicas de -174 G/C (rs1800795) en casos y controles hombres, con y sin obesidad.

Casos con obesidad contra controles con obesidad				
Genotipo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
GG	41 (80.4)	28 (90.3)	13 (65)	
GC	10 (19.6)	3 (9.7)	7 (35)	0.199
CC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.036 (0.044-0.895)
Alelo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
G	92 (90.2)	59 (93)	33 (82.5)	0.240
C	10 (9.8)	3 (7)	7 (17.5)	0.046 (0.058-0.990)
Casos sin obesidad contra controles sin obesidad				
Genotipo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
GG	34 (83)	16 (84.2)	18 (81.8)	
GC	6 (14.6)	2 (10.5)	4 (18.2)	0.844
CC	1 (2.4)	1 (5.3)	0	1 (0.163-4.356)
Alelo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
G	74 (90.2)	34 (89.5)	40 (90.9)	1.177
C	8 (9.8)	4 (10.5)	4 (9.1)	1 (0.273-5.063)
Casos con obesidad contra controles sin obesidad				
Genotipo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
GG	46 (86.8)	28 (90.3)	18 (82.5)	
GC	7 (13.2)	3 (9.7)	4 (17.5)	0.482
CC	0 (0)	0 (0)	0	0.431 (0.096-2.412)
Alelo	Frecuencia global n (%)	Frecuencia en casos n (%)	Frecuencia en p controles n (%)	OR (IC)
G	99 (93.4)	59 (93)	40 (90.9)	0.509
C	7 (6.6)	3 (7)	4 (9.1)	0.446 (0.108-2.395)

Las frecuencias del genotipo CC se muestran para fines informativos, pero para el cálculo del valor de p y OR se usó el modelo dominante. El valor de p fue calculado comparando los grupos de casos y controles. En todos los análisis se usó la prueba de Fisher.

Para comprobar que el ser hombre portador del genotipo GC y del alelo C disminuye el riesgo de presentar DT2, se compararon las frecuencias de los controles de hombres con obesidad contra los casos de mujeres con obesidad. Gracias a esto, se observa una asociación del genotipo GC ( $p=0.044$ ,  $OR=0.287$ ) y el alelo C ( $0.026$ ,  $OR= 0.339$ ) como un factor de protección contra el desarrollo de la DT2.

Posteriormente se analizó si el promedio de los rasgos metabólicos varía de acuerdo con el genotipo en los casos y los controles, y en toda la población, independientemente de la presencia o no de DT2. Con este análisis, se encontró una asociación significativa ( $p<0.05$ ) en los casos con la PAS elevada, portadores del genotipo GG ( $141.750\pm25.240$  mmHg), en comparación con los portadores del genotipo GC ( $128.769\pm20.713$  mmHg). En el grupo control no se encontró ninguna asociación (Tabla 4).

**Tabla 4.** Asociación de los genotipos de -174 G/C (rs1800795) con los rasgos clínicos de DT2.

Individuos con DT2				
VARIABLES (promedio ±DE)	GG (n=173)	GC+CC (n=25)	p	p. booth
Glucosa (mg/dL)	163.826±80.276	152.924±71.338	0.521†	0.493*
HbA1c (%)	7.969±1.866	7.831±1.491	0.725†	0.675*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30.063±4.891	29.590±3.898	0.645†	0.584*
VARIABLES (promedio ±DE)	GG (N=88)	GC (N=13)	p	p. booth
PAS (mmHg)	141.750±25.240	128.769±20.713	0.080†	0.046*
PAD (mmHg)	78.796±11.332	78.385±12.265	0.904†	0.896*
Colesterol total (mg/dL)	181.267±33.976	181.340±28.232	0.994†	0.994*
Colesterol HDL (mg/dL)	46.537±12.965	42.624±10.980	0.304†	0.230*
Colesterol LDL (mg/dL)	106.311±30.054	108.277±24.977	0.823†	0.777*
Triglicéridos (mg/dL)	161.335 ±69.946	192.475±93.052	0.155†	0.268*
Controles				
VARIABLES (promedio ±DE)	GG (n=134)	GC+CC (n=28)	p	p. booth
Glucosa (mg/dL)	90.967±13.537	92.649±12.949	0.548†	0.518*
HbA1c (%)	5.316±0.698	5.428±0.611	0.433†	0.377*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28.738±4.297	29.504±4.752	0.401†	0.389*
VARIABLES (promedio ±DE)	GG (N=83)	GC(N=14)	p	p. booth
PAS (mmHg)	136.386±26.032	129.143±12.221	0.104††	0.100**
PAD (mmHg)	79.494±10.519	82.143±11.176	0.390†	0.424*
Colesterol total (mg/dL)	188.411±35.019	192.956±29.537	0.648†	0.610*
Colesterol HDL (mg/dL)	44.263±13.403	40.364±10.788	0.105††	0.115**
Colesterol LDL (mg/dL)	111.618±32.097	93.790±40.604	0.068††	0.122**
Triglicéridos (mg/dL)	149.562±78.250	176.851±98.849	0.249†	0.310*
Población de estudio total				
VARIABLES (promedio ±DE)	GG (n=307)	GC+CC (n=53)	p	p. booth
Glucosa (mg/dL)	132.025±70.795	121.081±57.953	0.288†	0.206*
HbA1c (%)	6.811±1.976	6.561±1.639	0.386†	0.320*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29.530±4.681	29.545±4.329	0.931†	0.935*
VARIABLES (promedio ±DE)	GG (n=171)	GC (n=27)	p	p. booth
PAS (mmHg)	139.146±25.693	128.963±16.515	0.009††	0.016**
PAD (mmHg)	79.135±10.918	80.333±11.642	0.600†	0.602*
Colesterol (mg/dL)	184.735±34.570	187.363±28.967	0.708†	0.669*
Colesterol HDL (mg/dL)	45.433±13.190	53.280±31.300	0.210††	0.220**
Colesterol LDL (mg/dL)	108.887±31.084	100.765±34.157	0.215†	0.223*
Triglicéridos (mg/dL)	155.621±74.109	184.374±84.579	0.142††	0.139**

† Valor de p original de la prueba t de Student, ††Valor de p original de la prueba t de Welch \*Valor de p de la prueba t de Student después de aplicar el bootstrap, \*\*Valor de p de la t de Welch después de aplicar el bootstrap

Por su parte, los portadores del genotipo GG de la población total tienen un valor promedio elevado en la PAS ( $139.146 \pm 25.693$  mmHg) en comparación con los portadores del genotipo GC ( $128.963 \pm 16.515$  mmHg) (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante rs1800795 en casos y controles. Tampoco se observó una tendencia a desarrollar DT2 al estratificarlos de acuerdo con el sexo. Sin embargo, es importante hacer notar que los hombres con obesidad portadores del genotipo GC y el alelo C presentaron menor riesgo a desarrollar DT2. Este hallazgo es interesante debido a que la obesidad se ha relacionado con mayor secreción de IL-6, lo cual contribuye al desarrollo de la enfermedad (13). Por otra parte, se ha reportado que el genotipo GG del rs1800795 se asocia con mayor producción de IL-6 (22). Por lo tanto, los individuos con obesidad, portadores del alelo C, podrían presentar una menor actividad transcripcional de IL-6 y menor riesgo de desarrollar DT2. Debido a las limitaciones del tamaño de la muestra en nuestro estudio, este hallazgo debe interpretarse con cautela y corroborarse en estudios posteriores con una muestra poblacional mayor.

Similar a lo reportado en un metaanálisis y en poblaciones como la pakistani, hindú, española, e indios pima (22-25), el alelo C es un factor protector para la DT2. En México, el haplotipo AGC conformado por las variantes rs1800797/796/795 de IL-6, asoció el alelo C con una menor prevalencia de hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina en individuos sin DT2 y sin historia familiar, en comparación con individuos sin DT2, pero con historial familiar de la enfermedad (26). Considerando lo anterior, el alelo C de rs1800795 podría ser un posible factor protector para la DT2 en nuestra muestra poblacional. Además, otro estudio mexicano evidenció que el genotipo GG se relaciona con un mayor riesgo para la DT2 en una muestra poblacional de Veracruz y de Baja California (27).

Al comparar los controles de hombres con obesidad con los casos de mujeres con obesidad, se comprobó que el ser hombre portador del genotipo GC o del alelo C de rs1800795 les confiere un menor riesgo para desarrollar la DT2. Si bien, no se ha reportado una

asociación de la variante rs1800795 con la DT2 dependiente del sexo, los niveles séricos de IL-6 pueden ser diferentes en ambos. En población árabe, se ha reportado que los hombres presentan mayores niveles de IL-6 en comparación con las mujeres; utilizando un modelo ajustado por IMC y circunferencia de la cintura (28). Lo anterior sugiere que los hombres son más susceptibles al incremento de IL-6, mediado por el genotipo GG rs1800795; sin embargo, esto debe corroborarse en estudios posteriores en nuestra población.

En contraste con nuestros resultados, en un metaanálisis y en poblaciones como la japonesa, afroamericana, iraní y danesa, no se encontró ninguna asociación de este tipo (29-33). Por otra parte, se ha reportado que en la población griega y finlandesa el genotipo CC les confiere a los portadores un riesgo incrementado a la DT2, mientras que en la alemana los portadores del genotipo CC con obesidad presentan mayor riesgo de desarrollar DT2 (14, 34, 35). Por lo tanto, el alelo y los genotipos de riesgo de rs1800795 no están bien definidos en el contexto de su asociación con la DT2. Estas diferencias en los estudios de epidemiología genética pueden deberse a interacciones entre los genes y el ambiente, gen con gen, o por diferencias de ancestría del rs1800795 entre las poblaciones (14).

El metaanálisis más reciente reportó que portar el alelo C confiere un riesgo reducido para la DT2 en poblaciones con mezcla de ancestrías, mientras que poblaciones con menos mezcla genética, como la europea y la china, no presentan esta asociación (16). Es importante hacer notar que, a pesar del tamaño limitado de la muestra en este estudio, los resultados son similares a lo propuesto en el metaanálisis. Además, la población del presente estudio es considerada mestizo mexicana, con mezcla genética predominantemente de ancestría maya (12).

Por otra parte, este es el primer estudio que demuestra una asociación significativa del rs1800795 con la PAS en población no europea. Los casos portadores del genotipo GG presentaron niveles elevados de PAS, y la asociación fue más significativa en la población total, independiente de la presencia de DT2. Considerando que la PAS elevada es un factor de riesgo para la DT2 (6), se sugiere que esta variante podría contribuir a su desarrollo. Contrario a lo observado, un estudio en

Inglaterra reportó una asociación del genotipo CC de rs1800795 con la PAS elevada (36).

Si bien no se ha reportado una asociación directa entre rs1800795 y la PAS, sí se ha reportado su asociación con hipertensión arterial. En Egipto y China, se observó que el alelo G y el genotipo GG son factores de riesgo para desarrollar hipertensión arterial (37,38). Sin embargo, en un metaanálisis no se encontró asociación con la hipertensión arterial (39). Por lo tanto, al igual que la DT2, la asociación de los genotipos y los alelos de la variante rs1800795 con la presión arterial varía entre las poblaciones. En pacientes hipertensos jóvenes, se ha descrito que los niveles circulantes de IL-6 se vieron disminuidos en respuesta al tratamiento para la hipertensión arterial (40). Otro estudio concluye que el desarrollo de hipertensión en pacientes con obesidad y DT2 se asocia con el incremento de la resistencia a la insulina y de los niveles circulantes de IL-6 (41). En otros estudios también se concluye que en mujeres los niveles séricos de IL-6 están asociados con la PAS, lo cual podría influir en el desarrollo de hipertensión arterial en esa población (42). Todo lo anterior parece sugerir que los niveles elevados de IL-6 podrían asociarse con la PAS elevada, y que la transcripción incrementada del gen IL-6 influenciada por el genotipo GG de rs1800795, podría ser un factor contribuyente. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para explorar esta relación con mayor profundidad.

Aunque los resultados de este estudio sugieren una asociación del polimorfismo 174 G>C de IL-6 con el riesgo reducido para la DT2 en hombres con obesidad, deben considerarse algunas limitaciones. En primer lugar, si bien la población de estudio es predominantemente de ancestría maya, se debe tener presente la multiétnicidad de la población que pudiera ocurrir en estudios futuros. En segundo lugar, al no tener todas las variables clínicas en todos los individuos, se recomienda replicar las asociaciones, tanto la de la variante con la PAS como la de las frecuencias de los genotipos y el alelo, con una muestra más grande. Finalmente, se requiere evaluar la expresión de IL-6 y los niveles circulantes de IL-6 para establecer si hay una mayor producción en los individuos portadores del genotipo GG, y su relación con la DT2 y la PAS en las poblaciones mexicanas.

## CONCLUSIÓN

En una población de Yucatán, México, el alelo C de la variante rs1800795 de IL6 podría ser un factor protector para desarrollar DT2 en hombres con obesidad, mientras que los portadores del genotipo GG muestran niveles elevados de PAS independiente de la presencia de DT2.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no hay conflicto de interés

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## FINANCIAMIENTO

Este trabajo forma parte del proyecto “Búsqueda de factores genéticos que confieran riesgo en el desarrollo de la falta de respuesta a hipoglucemiantes orales mediante la caracterización de familias con diabetes en una población de Yucatán, México”, con el apoyo financiero de CONACYT PROYECTO-2010-02-151325. Registro SISTPROY: CIRB-2011-005.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece a todos los participantes que aceptaron ser parte del proyecto.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*. 2012; 27(4):269-273.
- 2. Mendoza-Romo MA, Padrón-Salas A, Cossío-Torres PE, Orozco MS. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Publica*. 2018; 41: e103
- 3. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. *Archivos de cardiología de México*. 2023; 93(1):30-36.
- 4. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de México*. 2023; 65: s163-s168.
- 5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Comunicado de Prensa No.645/21. INEGI; 2021. Consultado 28 de abril de 2023. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP\\_Diabetes2021.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes2021.pdf)
- 6. Bener A, Zirie M, Al-Rikabi, A. Genetics, obesity, and environmental risk factors associated with type 2 diabetes. *Croat Med J*. 2005; 46(2): 302-307.
- 7. Shubrook JH, Chen W, Lim, A. Evidence for the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Osteopath Assoc*. 2018; 118(11):730-737.
- 8. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review, *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(1):78.
- 9. Wiebe JC, Wägner, AM, Novoa-Mogollón FJ. Genética de la diabetes mellitus. *Nefrología*. 2011; 2(1):111-119.
- 10. Sánchez-Pozos K, Menjívar M. Genetic component of type 2 diabetes in a Mexican population. *Arch Med Res*. 2016; 47(7):496-505.
- 11. Laakso M, Fernandes Silva L. Genetics of type 2 diabetes: past, present, and future. *Nutrients*. 2022; 14(15): 3201.
- 12. Domínguez-Cruz MG, Muñoz-Moreno M de L, Totomoch-Serra A, García-Escalante, MG, Burgueño J, Valadez-González N, et al. Pilot genome-wide association study identifying novel risk loci for type 2 diabetes in a Maya population. *Gene*. 2018; 677:324-331.
- 13. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018; 26(3):685-698.
- 14. Plataki MN, Zervou MI, Samonis G, Daraki V, Goulielmos GN, Kofteridis DP. Association of the Interleukin-6 rs1800795 Polymorphism with Type 2 Diabetes Mellitus in the Population of the Island of Crete, Greece. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22(7), 448-452.
- 15. Nadeem A, Naveed, AK, Hussain MM, Aslam M, Siddiqui A, Saeed SA. Variations in association of Interleukin 6 G174C single nucleotide polymorphism with type 2 diabetes mellitus-a review. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2013; 33(4):186-191.
- 16. Cheng H, Zhu W, Zhu M, Sun Y, Sun X, Jia D, et al. Metaanalysis: Interleukin 6 gene174G/C polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus and interleukin 6 changes. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2021;25(12): 5628-5639.
- 17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35 Suppl. 1:S64–S71pmid:22187472.
- 18. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. México: Diario Oficial de la Federación; 2018. Consultado 19 de mayo de 2019. Disponible en: [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018).
- 19. Bińkowski J, Miks S. Gene-Calc [Computer software]. 2018. Disponible en: [www.gene-calc.pl](http://www.gene-calc.pl).
- 20. Barberm JA, Thompson, SG. Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non parametric bootstrap. *Stat Med*. 2000; 19(23): 3219-3236.
- 21. Dwivedi AK, Mallawaarachchi I, Alvarado LA. Analysis of small sample size studies using non-parametric bootstrap test with pooled resampling method. *Stat Med*. 2017; 36(14): 2187-2205.
- 22. Nadeem A, Mumtaz S, Naveed AK, Mansoor Q, Aslam M, Siddiqui, A, et al. Association of IL-6 C-174G (rs 1800795) single nucleotide polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Pakistani population. *J. Pak. Med. Assoc*. 2018; 67: 428-433. de diciembre de 2023. Disponible en: [https://doi.org/10.22201/fe.18701442e.2020.35.75511\\_lights-2021\\_en.pdf](https://doi.org/10.22201/fe.18701442e.2020.35.75511_lights-2021_en.pdf)
- 23. Saxena M, Agrawal CG, Srivastava N, Banerjee M. Interleukin-6 (IL-6)-597 A/G (rs1800797) &-174 G/C (rs1800795) gene polymorphisms in type 2 diabetes. *The Indian J Med Res*. 2014; 140(1): 60.

- 24. Vozarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC, Gallart L, Hanson RL, Gruber JD, et al. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet.* 2003;112(4): 409-413.
- 25. Huth C, Heid IM, Vollmert C, Gieger C, Grallert H, Wolford JK, et al. IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies. *Diabetes.* 2006; 55(10): 2915-2921.
- 26. Zamora-Ginez I, García-Zapién AG, Flores-Martínez, SE, Sánchez-Corona J, Baez-Duarte BG., Torres-Rasgado, et al. Low prevalence of interleukin-6 haplotypes associated with a decreased risk of type 2 diabetes in Mexican subjects with a family history of type 2 diabetes. *Arch Med Res.* 2013; 44(7): 529-534.
- 27. Lara-Gómez RE, Moreno-Cortes ML, Muñoz-Salazar R, Zenteno-Cuevas R. Association of polymorphisms at -174 in IL-6, and -308 and -238 in TNF- $\alpha$ , in the development of tuberculosis and type 2 diabetes mellitus in the Mexican population. *Gene.* 2019; 702:1-7.
- 28. Khadir A, Tiss A, Kavalakatt S, Behbehani K, Dehbi, M, Elkum, N. (2015). Gender-specific association of oxidative stress and inflammation with cardiovascular risk factors in Arab population. *Mediators Inflamm.* 2015:512603.
- 29. Hayakawa T, Takamura T, Hisada A, Abe T, Nomura G, Kobayashi L. IL-6 gene polymorphism-174G/C does not contribute substantially to hyperlipidaemia and Type II diabetes mellitus in Japanese men. *Diabetologia.* 2002; 45: 453-454.
- 30. Ayele FT, Doumatey A, Huang H, Zhou J, Charles B, Erdos, M. Genome-wide associated loci influencing interleukin (IL)-10, IL-1Ra, and IL-6 levels in African Americans. *Immunogenetics.* 2012; 64(5): 351-359.
- 31. Ghavimi R, Sharifi M, Mohaghegh MA, Mohamadian H, Khadempour, Rezaei H. Lack of association between rs1800795 (-174 G/C) polymorphism in the promoter region of interleukin-6 gene and susceptibility to type 2 diabetes in Isfahan population. *Adv Biomed Res.* 2016; 5:18.
- 32. Hamid YH, Urhammer SA, Jensen DP, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, et al. Variation in the interleukin-6 receptor gene associates with type 2 diabetes in Danish whites. *Diabetes.* 2005; 53(12): 3342-3345.
- 33. Qi L, van Dam RM, Meigs JB, Manson JE, Hunter D, y Hu FB. Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(11): 1914-1920
- 34. Kubaszek A, Pihlajamäki J, Komarovski V, Lindi V, Lindström J, Eriksson, J, et al. Promoter polymorphisms of the TNF- $\alpha$  (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes.* 2003; 52(7):1872-1876.
- 35. Möhlig M., Boeing H, Spranger J, Osterhoff M, Kroke A, Fisher EVA, et al. Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4): 1885-1890.
- 36. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller, GJ. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J.* 2011; 22(24): 2243-2252.
- 37. Elsaid A, Abdel-Aziz AF, Elmougy R, Elwaseef. Association of polymorphisms G (-174) C in IL-6 gene and G (-1082) A in IL-10 gene with traditional cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease. *Indian J Biochem Biophys.* 2014; 51: 282-292.
- 38. Jeng JR, Wang JH, Liu WS, Chen SP, Chen MYC, Wu MH, et al. Association of interleukin-6 gene G-174C polymorphism and plasma plasminogen activator inhibitor-1 level in Chinese patients with and without hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(4): 517-522.
- 39. Ma H, Sun G, Wang W, Zhou Y, Liu D, Tong, Y, et al. Association between interleukin-6-572 C> G and 174 G> C polymorphisms and hypertension: a meta-analysis of case-control studies. *Medicine.* 2016; 95(2): e2416.
- 40. Goyenechea E, Parra MD, Martínez-Hernández JA. Implicación de la IL-6 y su polimorfismo-174G> C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. *An Sist Sanit Navar.* 2005; 28(3): 357-366.
- 41. Laishram V, Lamabam C, Laikangbam S, Dubey A, Longkumer C, Sharma S, et al. Interleukin-6 in obese type II diabetes with hypertension. *Int J Res Med Sci.* 2016; 4:896-901.
- 42. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell, J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 1154-1159.