

Historia Familiar y Riesgo de Diabetes Tipo 2: Revisión Sistemática

Familiar History and Type 2 Diabetes Risk: Systematic Review

História familiar e risco de diabetes tipo 2: revisão sistemática

*RAMIREZ-GIRON, NATALIA  0000-0002-8312-6287

Doctora en Ciencias de Enfermería,
Fundación Universidad de las Américas Puebla UDLAP. *Autor corresponsal:
natalia.ramirez@udlap.mx

GALLEGOS-CABRIALES, ESTHER  0000-0003-3619-2596

Doctora en Ciencias de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
esther.gallegosc@gmail.com

BENAVIDES-TORRES, RAQUEL  0000-0001-5113-4250

Doctora en Ciencias de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
rabenavi@gmail.com

Recibido: 12 de marzo de 2021. **Aceptado:** 03 de mayo de 2021.

RESUMEN

Introducción. La historia médica familiar de Diabetes es uno de los factores que genera más aumento del riesgo para desarrollar diabetes en los miembros de una familia. Es importante que, de acuerdo a la evidencia publicada, se determine si el riesgo de Diabetes Tipo 2 en los hijos se aumenta a partir de la historia familiar materna en comparación con la historia familiar paterna de diabetes.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática narrativa de acuerdo al PRISMA con 19 artículos, derivados de la estrategia de búsqueda específica en PUBMED, OVID y Academic Search Complete de EBSCO de artículos en inglés que utilizarán diseños descriptivos, correlacionales, comparativos, con resultados centrados en la historia médica familiar de diabetes y el riesgo de desarrollar DT2 en los hijos e indicadores biológicos asociados.

Resultados. La historia médica familiar de DT2 materna es más prevalente en las familias; tener una madre con diabetes genera mayor riesgo de desarrollar DT2, aumento de HDL, LDL, menor respuesta aguda a la insulina y diagnóstico temprano de enfermedad en los hijos.

Conclusiones. Conocer el impacto de la historia materna de riesgo para DT2, podría ser una pieza clave en acciones de prevención específica y temprana para hijos de madres con diabetes.

Palabras Clave: Historia médica familiar, Historia parental, Diabetes Mellitus tipo 2, Transmisión parental, Riesgo, Revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction: The medical familiar history of diabetes is one of the factors that increase the risk to develop diabetes in the members of a family. It is important that, according to the published evidence, determine if type 2 diabetes risk in children increases for the familiar history from the mother in comparison to the diabetes familiar history of the father.

Methods: A narrative systematic review was done according to PRISMA with 19 articles, coming from the specific research strategy in PUBMED, OVID, and Academic Search Complete of EBSCO from English articles that will use descriptive, correlative, comparative designs, with results focused on the medical familiar history of diabetes and the risk to develop T2D in children and biological related indicators.

Results: The medical familiar history of T2D from the mother's side is more common in the families; to have a mother suffering from diabetes leads to a higher risk to develop T2D, HDL, LDL rise, lower acute response to insulin, and early diagnosis in children.

Conclusions: Knowing the impact of the mother's side history of risk for T2D could be the specific and early key in the preventive actions to the children with mothers suffering from diabetes.

Keywords: Medical familiar history, parental history, Type 2 Diabetes Mellitus, Parental transmission, Risk, Systematic review

RESUMO

Introdução. O registro médico familiar de Diabetes é um dos fatores que geram maior risco para o desenvolvimento de diabetes em familiares. É importante que, de acordo com a evidência publicada, seja determinado se o risco de diabetes tipo 2 em crianças, aumenta a partir da história familiar materna em comparação com a história familiar paterna de diabetes.

Métodos. Foi realizada uma revisão narrativa sistemática segundo ao PRISMA com 19 artigos, derivados da estratégia de pesquisa específica em PUBMED, OVID e Academic Search Complete de EBSCO de artigos em inglês que usarão desenhos descritivos, correlacionais, comparativos, com resultados focados na história médica familiar de diabetes e o risco de desenvolver DT2 em crianças e indicadores biológicos associados.

Resultados. A história médica familiar de DT2 materna é mais prevalente nas famílias; ter mãe com diabetes gera maior risco de desenvolver DT2, aumento de HDL, LDL, menor resposta aguda à insulina e diagnóstico precoce da doença nas crianças.

Conclusões. Conhecer o impacto da história materna de risco para DT2, poderia ser peça-chave em ações de prevenção específicas e precoces para filhos de mães com diabetes.

Palavras-chave: História médica familiar, História parental, Diabetes Mellitus tipo 2, Transmissão parental, Risco, Revisão sistemática.

Introducción

La Diabetes Tipo 2 (DT2) es reconocida como una de las mayores emergencias mundiales del siglo XXI (American Diabetes Association [ADA], 2020; Federación Internacional de Diabetes, [FID], 2019). En el desarrollo de la DT2 influyen varios procesos patogénicos entre los que se destacan la destrucción de las células β , resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinismo compensatorio, producción ineficaz de la insulina y deficiencia de la misma, estrés oxidativo; por lo que se presentan alteraciones metabólicas relacionadas con un estado hiperglucémico, el cual está asociado a lesiones micro y macro vasculares, disfunción y fallo de órganos especialmente ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

La etiología de la DT2 se ha considerado un complejo proceso epi y poli genético (Dhawan, Natarajan, 2019; Berrocal, Gamez, Martínez, Redondo, Diazgranados, Acosta, 2019; Vaiserman & Lushchak, 2019), el cual no ha sido completamente entendido. Se ha relacionado el aumento del riesgo a desarrollar la enfermedad a partir de la interacción entre factores modificables y no modificables; es decir, interacción de factores intrínsecos del individuo como los genes, polimorfismos de nucleotidos simples (SNPs), historia médica familiar de DT2 con factores ambientales relacionados al estilo de vida diabetogénico, como la excesiva ingesta de calorías y carbohidratos, falta de actividad física, obesidad, sobrepeso, entre otros.

De acuerdo con la literatura (Dhawan, Natarajan, 2019; Berrocal et al., 2019; Vaiserman & Lushchak, 2019), la DT2 es una enfermedad altamente heredable ligada a la historia médica familiar, mediante genes y SNPs predominantes que son heredados de una generación a otra y permiten la expresión de proteínas que interactúan con condiciones fisiológicas y determinan alteraciones patológicas, y por tanto no están bajo el control directo del individuo. Se han reportado algunas de estas interacciones entre la historia médica familiar de DT2 y las condiciones fisiológicas que potencian el riesgo de desarrollar la enfermedad en individuos sin sobrepeso hispanicos y estadounidenses afrodescendientes con antecedentes familiares de riesgo. Los familiares no diabéticos de primer grado de los individuos con DT2 muestran defectos tempranos en la secreción y acción de la insulina si presentan aumento del índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²) y tienen 16 veces más

riesgo de desarrollar DT2 a corto plazo (Balkau, Roussel, Wagner, Tichet, Froguel, Fagherazzi, 2017). Existe asociación positiva de la historia médica familiar de DT2 con el aumento de enzimas hepáticas (GGT) en hijos no diabéticos (Chiu, Lee, Wu, Huang, Chen, Chang, 2020) y un 33% de todas las personas con DT2 tienen algún miembro de la familia con esta enfermedad no diagnosticada (Iwata, Kamura, Honoki, Kobayashi, Ishiki, Yagi, Tobe, 2020; Nyenwe, Owei, Wan, Dagogo-Jack, 2018).

Por lo anterior, la historia médica familiar de DT2 es un factor de riesgo determinante que genera susceptibilidad genética en todos los miembros de una familia y aumenta el riesgo de desarrollar DT2; tan solo tener un pariente de primer grado (padre, madre) con la enfermedad representa 40% más de riesgo para desarrollarla. Múltiples autores han reportado que los hijos provenientes de una madre con DT2 son más propensos a desarrollarla en comparación de los hijos provenientes de un padre con la enfermedad (Juttada, Kumpatla, Parveen, Viswanathan, 2020). De forma contraria, existen autores que no han reportado diferencias significativas en el riesgo de desarrollar DT2 de acuerdo a la historia médica familiar paterna y/o materna de riesgo, consideran que el riesgo está presente independientemente del progenitor que la padezca.

Sin embargo, aunque es claro que la historia médica familiar de riesgo de DT2 es preponderante al momento de estimar el riesgo de desarrollar la enfermedad, aún no existen hallazgos claros y contundentes respecto a si la historia médica familiar materna de DT2 tiene mayores efectos en la descendencia en comparación con la historia médica familiar paterno de DT2 y tampoco existen revisiones sistemáticas que compilen la información disponible al momento.

Es por esto que el objetivo de la presente revisión es determinar si el riesgo de DT2 en los hijos se aumenta a partir de la historia médica familiar de DT2 materna en comparación con la historia médica familiar paterna de DT2 de acuerdo a la evidencia publicada. El tener información proveniente de fuentes confiables acerca del efecto de la historia médica familiar de riesgo, permitirá a largo plazo tener mayor control sobre los factores de riesgo individuales, generar intervenciones en salud más acordes con las situaciones familiares de cada paciente, estimar con mayor certeza la probabilidad de una persona de desarrollar DT2 de acuerdo a su historia médica familiar materna o paterna de riesgo, y tener mayor claridad sobre la interacción de factores obesogénicos ambientales y la historia médica familiar que potencian el riesgo de desarrollar DT2.

Métodos

Revisión sistemática narrativa, se incluyeron estudios que estuvieran en formato de texto completo que estuvieran publicados o en proceso de publicación (en prensa), la muestra incluyó personas mayores de 18 años y menores de 65 años, padres e hijos miembros de una misma familia consan-

guínea con DT2. Los diseños estudio fueron de tipo descriptivo, correlacional, de asociación, comparativos, observacionales (casos y controles, de cohorte), con resultados centrados en la historia médica familiar de DT2 y la susceptibilidad materna y/o paterna de desarrollar DT2 en los hijos e indicadores biológicos asociados. La búsqueda se realizó a partir del año 2000 hasta la actualidad (2021), los artículos se restringieron a idioma inglés.

En la búsqueda realizada, se incluyeron todos los estudios que cumplieron los criterios de inclusión y que estuvieran en las siguientes bases de datos: PUBMED, OVID y *Academic Search Complete* de EBSCO utilizando una estrategia de búsqueda específica (**Tabla 1**) con las siguientes palabras claves del MeSH (Medical Subject Headings): Type 2 Diabetes, Medical History Taking, Pedigree, Parental Transmission, Genomic Imprinting, Family History, Mother y Father.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

(((("type 2 diabetes") AND (((("parental history") OR "mother")) AND ((("medical history taking") OR "father")))) AND (((("pedigree") OR "father")) AND ((("pedigree") OR "mother")))) AND (((("parental transmission") OR "mother")) AND ((("parental transmission") OR "father")))) AND (((("genomic imprinting") OR "mother")) AND ((("genomic imprinting") OR "father")))) NOT ((("children") OR "twins")).

Fuente: Elaboración propia.

Nota. La estrategia de búsqueda fue la misma para las tres bases de datos.

Se siguió el proceso metodológico para revisiones sistemáticas desarrollado en las guías de PRISMA (Page, McKenzie, Bossuyt, Boutron, Hoffman, Mulrow, Moher, 2021) y se comprobaron los ítems mediante la lista de chequeo. Se realizó la estrategia de búsqueda en las bases de datos seleccionadas, los resultados fueron combinados en un archivo EndNote, los duplicados fueron removidos, se procedió a revisar los artículos mediante el título y resumen y se seleccionaron los artículos para el análisis a texto completo.

Posteriormente, los artículos a texto completo fueron revisados y analizados, evaluando la calidad mediante un formato específico de la plataforma web Fichas de Lectura Crítica FLC 3.0 (Departamento de Salud del Gobierno Vasco, 2021), que permitió la valoración de los aspectos metodológicos más importantes y un análisis de los aspectos que contribuyen a la validez del estudio, así como la valoración de posibles sesgos, con lo cual se creó una tabla con los sesgos más frecuentes, a cada uno de los sesgos se les asignó un puntaje (A: alto riesgo, B: bajo riesgo, N: sesgo no claro) a partir de la lectura, revisión y análisis de la información de cada artículo a texto completo.

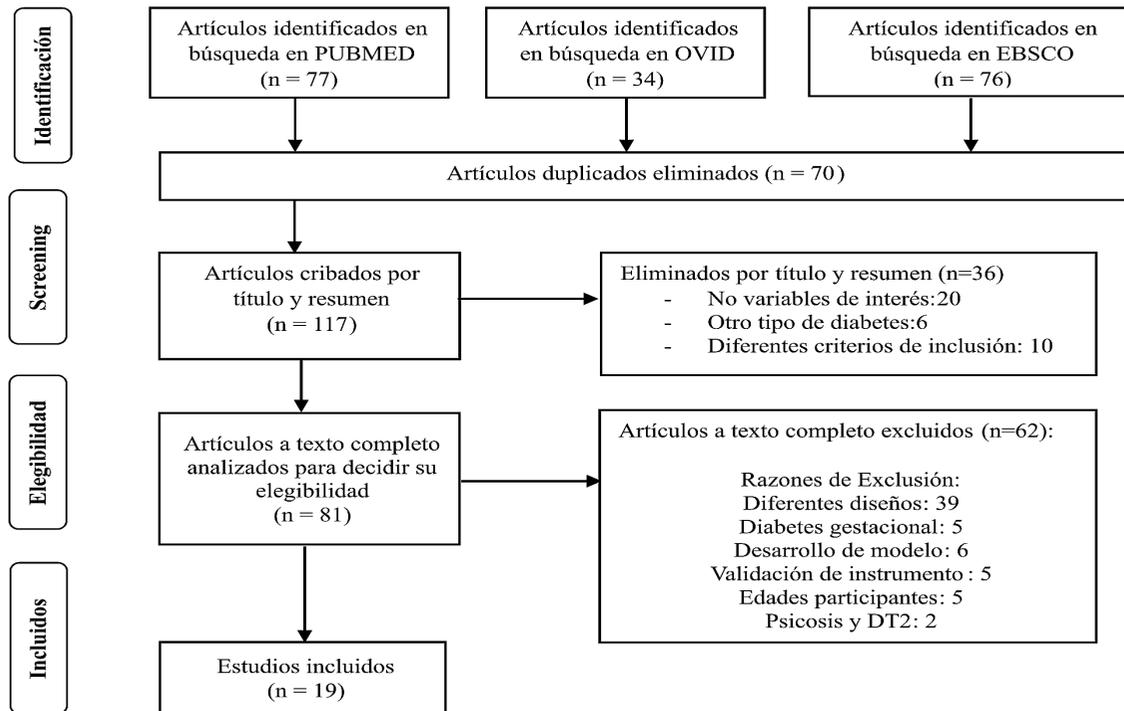
La extracción de datos se realizó en función de las siguientes variables de interés: la historia

médica familiar de riesgo y la prevalencia (si fue descrita), riesgo para DT2, incidencia de DT2, prevalencia de DT2, indicadores biológicos asociados al riesgo o desarrollo de DT2; además se extrajeron las medidas de frecuencia, porcentajes, diferencia de medias, correlaciones, asociaciones, risk ratio, odds ratio y efectos o varianzas explicadas a partir de regresiones, de acuerdo con la información disponible en cada estudio revisado.

Resultados

A partir de la estrategia de búsqueda se recuperaron 187 artículos: 77 artículos de PUBMED, 34 de OVID y 76 de EBSCO; posteriormente, se removieron 70 duplicados, por lo cual se disminuyeron los resultados de la búsqueda a 117 artículos, los cuales fueron escaneados por título y resumen. Se eliminaron 36 artículos que no pertenecían al área, no describían las variables de interés, desarrollaron la investigación a partir de otro tipo de diabetes y las muestras no cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron elegibles 81 artículos, de manera que fueron analizados a texto completo y de acuerdo a esta revisión se eliminaron 62 artículos ya que tenían diferentes diseños de estudio, incluían diabetes gestacional, desarrollaron modelos, validaban instrumentos, se analizaba la DT2 junto con otro padecimiento y las edades de participantes fueron extremas; quedando 19 artículos en total incluidos y analizados dentro de este trabajo ([Figura 1](#)).

Figura 1. Diagrama de flujo de artículos que explica el proceso de revisión y selección de estudios de acuerdo al PRISMA.



Los artículos fueron realizados entre el año 2000 y 2018, provienen de diferentes países, se observa que la India, Japón y los Estados Unidos son los lugares que predominan en la realización de este tipo de investigaciones (Wang et al., 2015; Jali, Kamar, 2006; Kasumi, Kawaguchi, Yoshino, 2005; Ramachandran et al., 2007; Jali et al., 2009; Gautier et al., 2001; Davis et al., 2017; Dash et al., 2018); de acuerdo a la temporalidad del diseño metodológico sobresalen 15 estudios transversales y cuatro longitudinales (Tabla 2).

Tabla 2. Características principales de los estudios.

Artículo	Diseño	Objetivo	Población	Muestreo	Lugar	Calidad
Bo, Cavallo-Perin, Gentile, Repetti, & Pagano, 2000	Estudio Longitudinal	Evaluar las diferencias en el rol maternal y paternal de DT2 sobre las características clínicas de los pacientes con DT2, y la influencia de la DT2 en parientes distintos a los padres de acuerdo a la edad de inicio, el grado de control metabólico y las complicaciones crónicas.	Clínica de Diabetes (n= 2113 con DT2)	No probabilístico	Italia	Alta
Lee et al., 2000.	Estudio Transversal	Investigar los patrones de transmisión de la DT2 y sus relaciones con características clínicas en Hong Kong pacientes chinos con inicio tardío de DT2 (edad > 35 años)	Registro hospitalario (n= 2310 pacientes con DT2)	Probabilístico	China	Alta
Erasmus et al., 2001.	Estudio Prospectivo de Casos y Controles	Evaluar la frecuencia de DT2 en miembros de la familia de sujetos diabéticos residentes en Transkei e investigar el rol de la transmisión materna.	Cínica diabética (n= 1111 sujetos con DT2 y 687 controles)	No probabilístico	Sudafrica	Alta
Gautier et al., 2001	Estudio Transversal	Evaluar el efecto de la exposición a un entorno diabético en el útero mediante la comparación de las características metabólicas de los hijos de las mujeres que eran diabéticas durante el embarazo con los hijos de las mujeres que habían desarrollado la DT2 a una edad temprana, pero después del nacimiento del hijo.	Pima indios (n= 104)	No probabilístico	Estados Unidos de América	Alta
Poulton, J., Luan, J. A., Macaulay, V., Hennings, S., Mitchell, J., & Wareham, N. J. 2002	Estudio de Casos y Controles	Determinar si variante del ADN mitocondrial están significativamente asociadas con la DT2 en un estudio de casos y controles.	912 personas de Cambridgeshire (n=463 casos y n=469 controles)	Probabilístico	Reino Unido	Alta
Kazumi, Kawaguchi, & Yoshino, 2005	Estudio Transversal	Examinar las relaciones de IR en hombres jóvenes sin DT2 con el índice de masa corporal (IMC) de su madre y se compararon con las del IMC de su padre.	Universidad (n= 193 estudiantes hombres sin DT2 con edad de 18 años)	No probabilístico	Japón	Alta
Jali & Kambar, 2006	Estudio Transversal	Encontrar la prevalencia de DT2 entre los miembros de la familia de pacientes con DT2.	Hospital público (n=513 miembros de familia de una persona con DT2)	No probabilístico	India	Media
Crispim, D., Canani, L. H., Gross, J. L., Tschiedel, B., Souto, K. E. P., & Roisenberg, I. 2006	Estudio Transversal	Comparar la prevalencia de antecedentes maternos y paternos de DT2 en pacientes del sur de Brasil con DT2	644 pacientes con DT2 no relacionados (514 caucásicos y 130 afrobrasileños) en el estado brasileño de Rio Grande do Sul	No probabilístico	Brasil	Media
Ramachandran, Snehalatha, Sivasankari, Hitman, & Vijay, 2007	Estudio Transversal	Determinar si la edad de los padres en el nacimiento de la descendencia tuvo alguna influencia en la edad en el momento del diagnóstico de la DT2 y la edad de inicio de las complicaciones microvasculares en los descendientes diabéticos.	Hospital público (n=300 miembros de familia de una persona con DT2)	Censo	India	Alta

Fuente. Elaboración propia.

Tabla 2. Características principales de los estudios (continuación).

Artículo	Diseño	Objetivo	Población	Muestreo	Lugar	Calidad
Jali, Kamar, Jali & Gowda, 2009.	Estudio Transversal	Encontrar la asociación entre la herencia y DT2 y su relación con inicio de la DT2 y sus complicaciones.	Centro de diabetes (n=1000 sujetos con DT2)	No probabilístico	India	Alta
Papazafropoulou et al., 2009	Estudio Transversal	Evaluar posibles diferencias en la prevalencia de la historia materna y la historia paterna de la DT2 en pacientes griegos y evaluar su impacto en el control metabólico del paciente y complicaciones.	Hospital (n=1473 sujetos con DT2)	No probabilístico	Grecia	Alta
Sultana, Muhammad & Mehmood, 2011	Estudio Transversal	Determinar la historia familiar y el nivel de conocimiento de los factores de riesgo en pacientes con DT2.	Hospitales de cuidado terciario (n= 400 con DT2)	No probabilístico	Pakistán	Media
Bener, Yousafzai & Al-Hamaq, 2012	Estudio Transversal	Determinar la agregación familiar de la DT2 entre los pacientes árabes diabéticos en Qatar.	Centro de cuidado primario (n=1980 con DT2)	No probabilístico	Qatar	Media
Meiloud et al., 2013	Estudio Transversal	Evaluar la prevalencia de la DT2 no diagnosticada, investigar la influencia de la historia familiar en la DT2 y analizar su efecto parental en la población de Mauritania.	Adultos residentes de Mauritania (n=421 con DT2)	Probabilístico	Mauritania	Alta
Muktabhant, Sanchaisuriya, Trakulwong, Mingchai & Schelp, 2015	Estudio Transversal	Aplicar una medida válida para el diagnóstico de DT2 y comprender si un padre o madre diabético está relacionado con la DT2 de hijos.	Aldeas rurales (n= 609)	No probabilístico	Tailandia	Alta
Wang et al., 2015	Estudio Prospectivo de Cohorte	Investigar la asociación de la historia parental de la DT2 con el riesgo de DT2 en la descendencia de acuerdo con el sexo de los padres y el peso corporal de los hijos.	Empleados de oficina de gobierno (n= 4446 adultos sin DT2)	No probabilístico	Japón	Alta
Zhang, Y., Chen, H., Lu, H., Shen, Y., Chen, R., Fang, P., ... & Jia, W. 2016	Estudio Epidemiológico de prevalencia	Evaluar la prevalencia y el riesgo de DT2 basada en la historia familiar en sujetos de alto riesgo y también evaluar la sensibilidad a la insulina y secreción de insulina en estos sujetos.	9756 registros del proyecto de tamizaje Shanghai High Risk	No probabilístico	Shangai	Media
Davis, G. R., Deville, T., Guillory, J., Bellar, D. & Nelson, A. G. 2017	Estudio descriptivo transversal	Determinar la relación entre individuos con y sin historia familiar de DT2 y el serum del factor de crecimiento fibroblasto 21 (FGF21).	Hombres y mujeres de la Universidad de Luisiana entre 18 a 35 años	No probabilístico	Estados Unidos de América	Baja
Dash, D. K., Choudhury, A. K., Singh, M., Mangaraj, S., Mohanty, B. K. & Baliarsingha, A. K. 2018.	Estudio Transversal	Estudiar el efecto de los antecedentes parentales de DT2 sobre los marcadores de inflamación, resistencia a la insulina, índices de adiposidad y grosor de la íntima media carotídea (cIMT) en familiares de primer grado de pacientes con DT2.	64 personas	No probabilístico	India	Media

Fuente. Elaboración propia.

La calidad de los estudios es alta en la mayoría, puesto que se presenta coherencia metodológica entre el objetivo planteado, el método utilizado y las conclusiones arrojadas por cada estudio. La presencia de sesgos se relaciona en mayor medida con la selección de los participantes ya que en general los estudios utilizaron muestreos no probabilísticos y muestras por conveniencia. Se detectaron errores en el proceso de recolección de información debido a que se utilizaron cuestionarios de papel y no se reporta validez y confiabilidad; para determinar la presencia de DT2 en los miembros de la familia a partir del sujeto reclutado, no se realizaron pruebas diagnósticas confirmatorias de DT2 para familiares. En relación a la utilización de la estadística inferencial ninguno de los artículos reporta la evaluación de los supuestos para las pruebas utilizadas (**Tabla 2**). Además, uno de los estudios se considera un trabajo piloto (Davis et al., 2017).

La historia médica familiar de DT2, es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar la enfermedad; la mayoría de artículos evidencian que la historia médica familiar de predominio materno es mucho más frecuente y prevalente que la historia médica familiar de predominio paterno (Meiloud et al., Jali, Kamar 2006; Kazumi, Kawaguchi, Yoshino, 2005; Ramachandran, Snehalatha, Sivasankari, Hitman, Vijay, 2007; Jali, Kamar, Jali, Gowda, 2009; Bener, Yousafzai, Al-Hamaq, 2012; Sultana, Muhammad, Mehmood, 2011; Bo, Cavallo-Perin, Gentile, Repetti, Pagano, 2000; Muktabhant, Sanchaisuriya, Trakulwong, Mingchai, Schelp, 2015; Lee, Pu, Chow, Yeung, Ko, So, et al., 2000; Erasmus, Blanco Blanco, Okesina, Mesa Arana, Gqweta, Matsha, 2001; Gautier, Wilson, Weyer, Mott, Knowler, Cavaghan, et al.2001; Papazafropoulou, Sotiropoulos, Skliros, Kardara, Kokolaki, Apostolou, et al., 2009). Se reportan más altas prevalencias en los individuos que ya están diagnosticados con el padecimiento y que tenían un antecedente familiar materno; el aumento de estas prevalencias se concentra específicamente en las mujeres entre 40 a 45 años con sobrepeso y obesidad (Sultana, Muhammad, Mehmood, 2011). El predominio de historia familiar materna de DT2 está asociada con el aumento de la incidencia de la DT2 (Meiloud et al., Jali, Kamar 2006; Kazumi, Kawaguchi, Yoshino, 2005; Ramachandran, Snehalatha, Sivasankari, Hitman, Vijay, 2007; Jali, Kamar, Jali, Gowda, 2009; Bener, Yousafzai, Al-Hamaq, 2012; Sultana, Muhammad, Mehmood, 2011; Bo, Cavallo-Perin, Gentile, Repetti, Pagano, 2000; Muktabhant, Sanchaisuriya, Trakulwong, Mingchai, Schelp, 2015; Lee, Pu, Chow, Yeung, Ko, So, et al., 2000; Erasmus, Blanco Blanco, Okesina, Mesa Arana, Gqweta, Matsha, 2001; Gautier, Wilson, Weyer, Mott, Knowler, Cavaghan, et al.2001; Papazafropoulou, Sotiropoulos, Skliros, Kardara, Kokolaki, Apostolou, et al., 2009) y con una edad menor (aproximadamente 6 años) al momento del diagnóstico de DT2 (Bo, Cavallo-Perin, Gentile, Repetti, Pagano, 2000; Erasmus, Blanco Blanco, Okesina, Mesa Arana, Gqweta, Matsha, 2001; Gautier, Wilson, Weyer, Mott, Knowler, Cavaghan, et al.2001; Papazafropoulou, Sotiropoulos, Skliros, Kardara, Kokolaki, Apostolou, et al., 2009).

Algunos artículos han propuestos diversas teorías por la cuales se genera un aumento del riesgo a partir de las madres enfermas; uno de los principales argumentos es la presencia de la huella genética, es decir, la expresión diferencial de genes de susceptibilidad heredados en la generación materna, seguido de mutaciones en el ADN mitocondrial que son exclusivamente herencia materna y efectos metabólicos durante la exposición intrauterina (Kazumi, Kawaguchi, Yoshino, 2005; Sultana, Muhammad, Mehmood, 2011; Muktabhant, Sanchaisuriya, Trakulwong, Mingchai, Schelp, 2015).

La historia médica familiar materna se ha asociado con cambios en indicadores metabólicos, como el aumento de colesterol HDL (Bo, Cavallo-Perin, Gentile, Repetti, Pagano, 2000), colesterol total (Lee, Pu, Chow, Yeung, Ko, So, et al., 2000), colesterol LDL y menor prevalencia de hipertensión (Papazafiropoulou, et al., 2009) en individuos sin diabetes y con diabetes. Así mismo, se encontraron correlaciones significativas del IMC de la madre con el IMC, circunferencia de cintura, insulina en ayunas, HOMA-IR, peso al nacimiento, ALT, AST, GGT de los hijos; ninguno de estos indicadores metabólicos se correlacionó con el IMC de los padres. Adicionalmente, la RI de los hijos está explicada a partir de su propio peso al nacimiento y el IMC de las madres; esto podría sugerir observaciones clínicas consistentes que aumentan el riesgo en la transmisión de DT2 desde las madres mediante una disfunción mitocondrial que contribuye a la resistencia a la insulina en edades tempranas (Kazumi, et al., 2005).

Un estudio reportó que la edad de diagnóstico de DT2 en los hijos, está explicada por la edad de diagnóstico de DT2 en los padres, la edad de los padres al nacimiento de sus hijos y la presencia de complicaciones en cualquiera de los dos padres; además la edad de complicaciones de DT2 de los hijos se correlacionó inversamente con la edad de sus padres; y esto fue igual para individuos con historia médica familiar de riesgo materno y paterno (Ramachandran, et al., 2007).

Otro estudio reportó posibles alteraciones en los hijos relacionadas a la exposición a un ambiente diabético en el útero, ya que se encontró disminución en la respuesta aguda y secreción de la insulina en hijos de madres con DT2 que desarrollaron la enfermedad a inicio temprano (antes de los 35 años). La edad materna de inicio de DT2 fue relacionada con la respuesta aguda a la insulina de los hijos, evidenciando que ésta fue menor en los hijos de mujeres diabéticas durante el embarazo (Gautier, et al., 2001).

Se encontraron cuatro estudios en donde predominó la influencia de la historia de riesgo paterno o el efecto sobre los descendientes fue el mismo independiente del antecedente materno y paterno (Wang et al., 2015), esto podría deberse a que las muestras de estos estudios fueron relativamente pequeñas y la mayoría son estudios transversales, sin embargo, Wang et al. (2015) y Poulton et al. (2002) son estudios prospectivos de cohorte y casos y controles, donde se realizó un

seguimiento detallado en el tiempo de los sujetos participantes. En el estudio de Wang et al. (2015), se describe que el riesgo de DT2 fue mayor en los individuos que tuvieron historia de riesgo paterno en comparación con los sujetos con historia de riesgo materno; sin embargo se presentan asociaciones significativas del aumento de la incidencia en función del predominio de historia de riesgo y de acuerdo al estado de sobrepeso y obesidad del individuo afectado por la DT2. Por tanto, la historia paterna de riesgo se asoció con un aumento de la incidencia en sujetos con sobrepeso y la historia materna de riesgo se asoció con aumento de incidencia en sujetos sin sobrepeso (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resultados principales.

Artículo	Historia Familiar Predominante de Riesgo		Prevalencias	Variables relacionadas con aumento de riesgo y desarrollo de DT2 en hijos
	Materna	Paterna		
Bo, Cavallo-Perin, Gentile, Repetti & Pagano, 2000	X		25.5%	Colesterol HDL: $1.19 \pm .32$ $p = .039$ 6 años menor al momento del diagnóstico $\beta: -5.9$ $p = .0001$
Lee et al, 2000.	X		Mujeres: 18% Hombres: 17% $p = .01$	Pacientes mujeres con madres diabéticas: mayores niveles de colesterol total (5.56 ± 1.30 $p < .05$)
Erasmus et al., 2001	X		64.7% $p < .01$	< Edad al momento del diagnóstico: 44.7 años (DE= 10.0) $p < .01$
Gautier et al., 2001	X		-----	La respuesta aguda a la insulina (AIR) de hijos se correlacionó con la edad de inicio de la diabetes en la madre ($r = .23$, $p = .03$, entre 85 sujetos con madre diabética); la tasa de secreción de insulina promedio fue ~35% menor en la descendencia de mujeres con diabetes de inicio temprano en comparación con aquellos sujetos con padres que no habían desarrollado diabetes antes de los 49 años de edad ($p = .02$); tanto la edad materna como la paterna de inicio de DT2 fueron relacionadas con el AIR ($p = .06$ y $p = .02$, respectivamente); el promedio de AIR fue ~40% menor en los hijos de mujeres que eran diabéticas durante el embarazo comparado con los hijos de mujeres que posterior al parto desarrollaron DT2 ($p < .018$).
Poulton, J., Luan, J. A., Macaulay, V., Hennings, S., Mitchell, J., & Wareham, N. J. 2002		X	-----	La variante 16189 de ADNmt, de 77 casos con historia familiar paterna de DT2, 11 tuvieron la variante 16189 (14.3%), mientras que esta variante solo se encontró en 8 de las 85 personas con historia familiar materna de DT2 (9.4%) ($p = .47$). El riesgo de DT2 en personas con la variante mitocondrial e historia familiar paterna de DT2 fue infinito ($p < .001$)
Kazumi, Kawaguchi & Yoshino, 2005	X		-----	Asociación entre IMC madre con: IMC de hijo ($r = .37$ $p < .0001$); circunferencia de cintura de hijo ($r = .42$ $p < .0001$), insulina en ayunas hijo ($r = .19$ $p = .02$); HOM-IR hijo ($r = .18$ $p = .03$); peso al nacimiento hijo ($r = .23$ $p = .008$); ALT hijo ($r = .28$ $p = .0008$); AST hijo ($r = .20$ $p = .01$); GGT hijo ($r = .30$ $p = .0003$). Regresión HOMA-IR de hijos (VD): IMC madres ($\beta = .4$ $p = .10$); peso al nacimiento ($\beta = -.27$ $p = .10$); ($R^2 = .30$).
Jali & Kambar, 2006	X		10% $p = .06$	-----
Crispim, D., Canani, L. H., Gross, J. L., Tschiedel, B., Souto, K. E. P. & Roisenberg, I. 2006	X		Historia materna de riesgo = 31.6% Historia paterna de riesgo = 12.6%	La historia de DT2 entre las madres tuvo un porcentaje más alto de pacientes diabéticos en comparación con la historia de DT2 entre los padres (48,4% versus 21,3%; $c2 = 103,516$; $p < .001$). El mismo patrón para la historia de DT2 entre las tías o tíos maternos en comparación con los parientes paternos (14,9% versus 6,1%; $c2 = 15,558$; $p < .001$); sugiriendo así un exceso de transmisión materna en esta generación. Además, el 35,2% de los pacientes informaron solo una madre diabética en comparación con el 9,9% que informaron solo un padre diabético ($c2 = 116,509$; $p < .001$); mientras que el 10,0% presentó a ambos padres con DT2.
Ramachandran, Snehathala, Sivasankari, Hitman & Vijay, 2007	X		-----	La edad de diagnóstico de DT2 en los hijos está dada por: edad de diagnóstico de diabetes en los padres $\beta: 0.483$ $p < .0001$ $R^2 = 24.2$; edad de los padres al nacimiento de sus hijos $\beta: -0.531$ $p < .001$ $R^2 = 15.6$; presencia de complicaciones en un padre $\beta: 3.601$ $p < .001$ $R^2 = 4.4$. La edad de complicaciones de DT2 de los hijos correlacionó con la edad de sus padres ($r = .527$ $p < .0001$). Fueron iguales para historia familiar materna y paterna.

Fuente. Elaboración propia.

Tabla 3. Resultados principales (continuación).

Artículo	Historia Familiar Predominante de Riesgo		Prevalencia	Variables relacionadas con aumento de riesgo y desarrollo de DT2 en hijos
	Materno	Paterno		
Jali, Kambar, Jali & Gowda, 2009	X		25.6%	Las posibilidades de tener diabetes de padre a hijo 18,3% y madre a hija es 37,3% ($X^2 < 44.232$; $gl < 3$; $p < .001$)
Papazafropoulou et al., 2009	X		27.7%	En pacientes con madre diabética se aumentó el colesterol LDL ($p = .006$), fueron significativamente más jóvenes ($p = .003$), tuvieron menor edad al diagnóstico de DT2 ($p < .001$) y menor prevalencia de hipertensión ($p = .001$).
Sultana, Muhammad & Mehmood, 2011	X		27%	Conciencia de Riesgo para DT2.
Bener, Yousafzai & Al-Hamaq, 2012	X		54.2% $p = .04$	No hubo diferencias significativas en las características metabólicas de los pacientes con DT2 acorde a la historia familiar de diabetes.
Meiloud et al., 2013	X		8% $p < .002$	-----
Muktabhant, Sanchaisuriya, Trakulwong, Mingchai & Schelp, 2015	X		75.8%	Antecedente de padre o madre con DT2 + sobrepeso y obesidad+ edad aumenta el riesgo de DT2 (odd ratio 2.9, 95% IC=1.84 – 4.57)
Wang et al., 2015		X	Incidencia historia maternal: 12.6 por 1000 personas/año. Incidencia historia paternal: 18.6 por 1000 personas/año.	Historia materna de riesgo DT2 se asoció con aumento de incidencia en sujetos sin sobrepeso (HRs: 2.35, 95% IC: 1.41-3.91); historia paterna de riesgo DT2 se asoció con aumento de incidencia en sujetos con sobrepeso (HRs: 1.52, 95% IC: 0.89-2.62); el riesgo de DT2 aumento en los sujetos que indicaron tener historia de riesgo materna (1.66 [1.07-2.58] 95%) y paterna (1.72 [1.19-2.47] 95%)
Zhang, Y., Chen, H., Lu, H., Shen, Y., Chen, R., Fang, P., ... & Jia, W. 2016	X		Antecedentes maternos: 38.3% Paternos: 36.4%	Las personas con antecedentes maternos de DT2 tienen una probabilidad de 1.26 (1.11-1.41) de desarrollar DT2 en comparación con personas sin antecedentes de DT2
Davis, G. R., Deville, T., Guillory, J., Bellar, D. & Nelson, A. G. 2017	X	X	-----	El grupo con antecedentes familiares de DT2 tuvieron un aumento del serum del factor de crecimiento fibroblasto 21 (FGF21) comparado con el grupo sin antecedentes familiares de DT2, aunque esta diferencia no fue significativa.
Dash, D. K., Choudhury, A. K., Singh, M., Mangaraj, S., Mohanty, B. K. & Baliarsingha, A. K. 2018.	X	X		Sujetos con antecedentes familiares maternos y paternos (simultáneos) tienen mayor grado de insulino resistencia, inflamación sub-clínica, aterosclerosis e índices de adiposidad en contraste con aquellas personas con antecedentes de DT2 de un solo progenitor.

Fuente. Elaboración propia.

Discusión

El objetivo de la presente revisión fue determinar si el riesgo de DT2 en los hijos se aumenta a partir de la historia médica familiar de DT2 materna en comparación con la historia médica familiar paterna de DT2. Dada la evidencia publicada, el riesgo de DT2 en los hijos aumenta con mayor frecuencia a partir de la historia médica familiar materna en comparación con la historia médica familiar paterna, esto dado que la incidencia aumenta a partir de una mayor frecuencia de antecedente materno de riesgo para DT2; algunos indicadores metabólicos (HDL, LDL, AST, ALT, GGT, HOMA-IR, AIR) y medidas antropométricas (CC, IMC) cambian significativamente en presencia del antecedente materno de riesgo; la DT2 se diagnostica a edades más en los hijos de mujeres diabéticas y la edad de diagnóstico de DT2 de las madres influye en la aparición de complicaciones en los hijos.

De acuerdo a la literatura (Dhawan y Natarajan, 2019; Middleton, et al., 2019), la DT2 es una compleja y multifactorial enfermedad, en la cual, la susceptibilidad genética juega un rol esencial en la patogénesis; de acuerdo a diversos estudios sobre el genoma se han identificado aproximadamente 100 loci de susceptibilidad genética para esta enfermedad. Además, en los últimos años se han expuesto grandes avances sobre los factores epigenéticos para el desarrollo de DT2; en esta enfermedad el medio ambiente y el estilo de vida influyen en los mecanismos epigenéticos para la expresión o el silenciamiento de genes comprometidos con dicha patologías; las variaciones ambientales, incluidas las alteraciones en el estilo de vida, la nutrición, ciclos circadianos, estrés, temperatura y las demandas metabólicas durante la vida prenatal y posnatal, pueden inducir cambios en la expresión de genes que pueden afectar la homeostasis de la glucosa y la función de diferentes órganos metabólicos. A este respecto, existe evidencia particularmente asociada a la exposición in útero a la hiperglicemia, a alteraciones nutricionales y al retardo en el crecimiento fetal (Rodríguez Nájera, Camacho Barquero, Umaña Bermúdez, 2019), los cuales han sido asociados con riesgo de DT2 aumentada en el feto sujeto a estas condiciones, y las probabilidades aumentan drásticamente en fetos de madres con insulino resistencia y alteraciones de la glucosa en el embarazo (Berrocal, Gamez, Martínez, Redondo, Diazgranados & Acosta, 2019).

Otros datos de interés encontrados en esta revisión fueron que los sujetos con DT2 presentaron prevalencias más altas de la enfermedad en relación con el antecedente de historia familiar materna de riesgo en comparación con la historia familiar paterna, lo que coincide con Chung & Miller (2020), que han encontrado altas prevalencias de DT2 en relación con la historia materna de riesgo, lo cual puede deberse a la exposición al entorno uterino diabético y a los antecedentes genotípicos de riesgo; el aumento del diagnóstico de DT2 en las madres también fue encontrado por varios estudios, sin embargo, se debería tener en cuentas sesgos potenciales de publicación ya

que las madres tienen más probabilidades de ser diagnosticadas que los padres (pruebas durante el embarazo) y por ende, la descendencia tiene mayores probabilidades de recordar las enfermedades maternas más que otras.

La historia familiar de riesgo para DT2 fue asociada con el aumento de parámetros lipídicos, tales como el LDL, HDL y enzimas hepáticas como AST, GGT, ALT; sin embargo, la historia familiar materna tiene más efecto en éstas que la historia familiar paterna de riesgo; esto ha sido encontrado por Vaiserman y Lushchak (2019), Basit, Fawwad, Qureshi, y Shera, (2018) y se debe al efecto de la resistencia a la insulina sobre el metabolismo de los lípidos, especialmente el colesterol de alta y baja densidad que los hace buenos predictores para enfermedad cardiovascular más que los triglicéridos. Además, el efecto de la resistencia a la insulina activa mecanismos compensatorios del hígado frente a la ausencia celular de glucosa.

Otros autores han estudiado los efectos en la descendencia a la exposición a una madre diabética, generalmente con inicio precoz de la enfermedad (<35 años), lo cual se ha asociado con defectos metabólicos como la resistencia a la insulina y la secreción inadecuada de la insulina en los descendientes mediante la activación de un gen específico, anormalidades en las células β , defectos de angiogénesis, hiperinsulinismo, los cuales pueden actuar independientemente o en combinación (Xiong, Xet al., 2020).

Estos resultados sugieren que la historia médica familiar es una valiosa herramienta que proporciona información de calidad y la cual va mucho más allá de un expediente clínico, es necesario recalcar la importancia de la historia familiar como uno de los datos médicos que puede proporcionar información esencial para establecer estrategias acordes y certeras a la situación individual de cada individuo dentro de los escenarios para la atención en salud; dicha información dará pie para acciones promotoras de la salud, preventivas específicas y de detección temprana, como son las pruebas de tamizaje.

El presente trabajo presenta algunas limitaciones, como, la diversidad de mediciones de las variables en los estudios individuales analizados, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión tienen diseños transversales, algunos muestran un alto riesgo de sesgos predominantemente por tener muestreos no probabilísticos y muestras sin cálculo previo, además, solo se incluyeron artículos en inglés; por lo que los resultados deben ser examinados con precaución ([Tabla 4](#)).

Tabla 4. Análisis de sesgos.

S. Selección	S. Información	S. Confusión	Validación de instrumentos	Muestreo Aleatorio	Coherencia Objetivo/Método/ Conclusiones
A	B	N	A	A	B
A	B	A	A	A	A
A	B	B	B	A	B
A	B	A	A	A	A
A	B	B	B	A	B
A	A	B	B	A	B
B	A	B	B	B	B
B	A	A	B	A	B
A	A	B	B	B	B
B	A	A	A	B	B
A	A	A	B	A	B
A	A	A	A	A	B
B	B	B	B	B	B
A	A	A	B	A	B
B	B	B	B	A	B
B	B	B	B	B	B
A	B	B	A	A	B
A	B	B	B	A	B
A	B	B	B	A	B

Fuente: Elaboración propia.

Nota. La determinación del sesgo se determinó exclusivamente con lo reportado cada artículo. A: Alto riesgo de sesgo, B: Bajo riesgo de sesgo, N: Sesgo no claro.

Conclusiones

La historia médica familiar materna de riesgo para DT2, es un importante factor que influye de forma frecuente en el aumento de la transmisión de la enfermedad a los descendientes, genera cambios anormales en las medidas antropométricas, las enzimas hepáticas y los lípidos más que la historia médica familiar de riesgo paterno. Esta información es una pieza clave para el conocimiento de la población en general, pero también puede ser de utilidad para los profesionales de

salud dado que estos son los encargados de implementar las estrategias y acciones de prevención, retraso y detección precoz de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- American Diabetes Association. (2020). Standards of medical care in diabetes—2020 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 38(1), 10. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>
- Balkau, B., Roussel, R., Wagner, S., Tichet, J., Froguel, P., Fagherazzi, G. & Bonnet, F., for the D.E.S.I.R. Study Group. (2017). Transmission of Type 2 diabetes to sons and daughters: the DESIR cohort. *Diabetic Medicine*, 34(11), 1615-1622. <https://doi.org/10.1111/dme.13446>
- Basit, A., Fawwad, A., Qureshi, H., & Shera, A. S. (2018). Prevalence of diabetes, pre-diabetes and associated risk factors: second National Diabetes Survey of Pakistan (NDSP), 2016–2017. *BMJ open*, 8(8), e020961, 1-10. [10.1136/bmjopen-2017-020961](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020961)
- Bener A, Yousafzai M, Al-Hamaq A. (2012) Familial aggregation of T2DM among Arab diabetic population. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 32(2), 90-92. <https://doi.org/10.1007/s13410-012-0071-5>
- Bo S, Cavallo-Perin, P., Gentile, L., Repetti, E., Pagano G.(2002) Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 17(7), 538-542. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00330.x>
- Cahuana, J., Donado, G., Barroso, L., González, N., Lizarazu, I. & Iglesias, J. (2019). Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. *Archivos de medicina*, 15(4), 1-8. <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/epigeneacutetica-y-enfermedades-croacutenicas-no-transmisibles.php?aid=25181>
- Chiu, H., Lee, M. Y., Wu, P. Y., Huang, J. C., Chen, S. C., & Chang, J. M. (2020). Comparison of the effects of sibling and parental history of type 2 diabetes on metabolic syndrome. *Scientific Reports*, 10(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79382-z>
- Crispim, D., Canani, L. H., Gross, J. L., Tschiedel, B., Souto, K. E. P., & Roisenberg, I. (2006). Familial history of type 2 diabetes in patients from Southern Brazil and its influence on the clinical characteristics of this disease. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 50(5), 862–868. <https://doi-org.udlap.idm.oclc.org/10.1590/s0004-27302006000500006>

- Chung, J., & Miller, B. J. (2020). Meta-analysis of comorbid diabetes and family history of diabetes in non-affective psychosis. *Schizophrenia research*, 216, 41-47.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.062>
- Davis, G. R., Deville, T., Guillory, J., Bellar, D., & Nelson, A. G. (2017). Relationship between family history of type 2 diabetes and serum FGF21. *European Journal of Clinical Investigation*, 47(11), 853–859. <https://doi.org/10.1111/eci.12835>
- Dash, D. K., Choudhury, A. K., Singh, M., Mangaraj, S., Mohanty, B. K., & Baliarsingha, A. K. (2018). Effect of parental history of diabetes on markers of inflammation, insulin resistance and atherosclerosis in first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(3), 285-289.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.004>
- Dhawan, S., Natarajan, R. (2019). Epigenetics and Type 2 Diabetes Risk. *Curr Diab Rep*, 19(8), 1-14.
<https://doi.org/10.1007/s11892-019-1168-8>
- Departamento de Salud del Gobierno Vasco. (2021). Plataforma Web 3.0 para Fichas de Lectura Crítica. FLC 202016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
<http://www.lecturacritica.com/es/acerca.php>
- Erasmus RT, Blanco Blanco E, Okesina AB, Mesa Arana J, Gqweta Z, Matsha T. (2001). Importance of family history in type 2 black South African diabetic patients. *Postgraduate Medical Journal*, 77(907), 323-325. <http://dx.doi.org/10.1136/pmj.77.907.323>
- Federación Internacional de Diabetes. (2019). *Atlas de Diabetes de la FID* (9a ed.). International Diabetes Federation. https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
- Gautier JF, Wilson C, Weyer C, Mott D, Knowler WC, Cavaghan M, et al. (2001). Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. *Diabetes*, 50(8), 1828-1833. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1828>
- Jali MV, Kamar S. (2006). Prevalence of diabetes amongst the family members of known diabetics. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 26(2), 81-85. file:///C:/Users/Dell2/Downloads/IntJDiabDevCtries26281-2685086_072730.pdf
- Jali MV, Kamar S, Jali SM, Gowda S. (2009). Familial early onset of type-2 diabetes mellitus and its complications. *North American Journal of Medical Science*, 1(7), 377-80.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364686/>
- Iwata, M., Kamura, Y., Honoki, H., Kobayashi, K., Ishiki, M., Yagi, K., ... & Tobe, K. (2020). Family history of diabetes in both parents is strongly associated with impaired residual β -cell function in Japanese type 2 diabetes patients. *Journal of diabetes investigation*, 11(3), 564-572.

<https://doi.org/10.1111/jdi.13176>

Juttada, U., Kumpatla, S., Parveen, R., & Viswanathan, V. (2020). TCF7L2 polymorphism a prominent marker among subjects with type-2-diabetes with a positive family history of diabetes. *International journal of biological macromolecules*, 159, 402-405.

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.240>

Kazumi T, Kawaguchi A, Yoshino G. (2005). Associations of middle-aged mother's but not father's body mass index with 18-year-old son's waist circumferences, birth weight, and serum hepatic enzyme levels. *Metabolism*, 54(4), 466-70. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.10.014>

Lee SC, Pu YB, Chow CC, Yeung VT, Ko GT, So WY, et al. (2000). Diabetes in Hong Kong Chinese: evidence for familial clustering and parental effects. *Diabetes care*, 23(9), 1365-8.

<https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1365>

Meiloud G, Arfa I, Kefi R, Abdelhamid I, Veten F, Lasram K, et al. (2013). Type 2 diabetes in Mauritania: prevalence of the undiagnosed diabetes, influence of family history and maternal effect. *Primary care diabetes*, 7(1), 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2012.12.002>

Middleton, T. L., Brooks, B. A., Constantino, M. I., Wu, T., Wong, J., & Yue, D. K. (2019). Maternal vs paternal diabetes: The parental history is different in younger onset versus older onset type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(12), 107440. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.107440>

Muktabhant B, Sanchaisuriya P, Trakulwong M, Mingchai R, Schelp FP. (2015). A first-degree relative with diabetes mellitus is an important risk factor for rural Thai villagers to develop type 2 diabetes mellitus. *Asia Pacific journal of public health*, 27(4), 385-393.

<https://doi.org/10.1177%2F1010539514555861>

Nyenwe, E., Owei, I., Wan, J., & Dagogo-Jack, S. (2018). Parental history of type 2 diabetes abrogates ethnic disparities in key glucoregulatory indices. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(2), 514-522. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01895>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, M. J. & Moher, D. (2021). Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 103-112.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>

Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Skliros E, Kardara M, Kokolaki A, Apostolou O, et al. (2009). Familial history of diabetes and clinical characteristics in Greek subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 9(1), 1-17. <https://d-nb.info/1106696611/34>

Poulton, J., Luan, J. A., Macaulay, V., Hennings, S., Mitchell, J., & Wareham, N. J. (2002). Type 2 diabetes is associated with a common mitochondrial variant: evidence from a population-based

- case-control study. *Human molecular genetics*, 11(13), 1581-1583. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.13.1581>
- Ramachandran A, Snehalatha C, Sivasankari S, Hitman GA, Vijay V. (2007). Parental influence on the spectrum of type 2 diabetes in the offspring among Indians. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 55(8), 560-562. <https://www.japi.org/t2b4c444/parental-influence-on-the-spectrum-of-type-2-diabetes-in-the-offspring-among-indians#abstract>
- Rodríguez Nájera, G. F., Camacho Barquero, F. A., & Umaña Bermúdez, C. A. (2019). Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Medica Sinergia*, 4(10), e278. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i10.278>
- Sultana R, Muhammad T, Mehmood R. (2011). Family history of diabetes and awareness of risk factors in type 2 diabetic patients. *Gomal Journal of Medical Sciences*, 9(1), 65-69. <file:///C:/Users/Dell2/Downloads/230-235-1-PB.pdf>
- Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H, Wada K, Li Y, et al. (2015). Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study. *Preventive Medicine*, 81, 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.07.021>
- Vaiserman, A., & Lushchak, O. (2019). Developmental origins of type 2 diabetes: focus on epigenetics. *Ageing research reviews*, 55, 100957. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100957>
- Xiong, X. F., Wei, L., Xiao, Y., Han, Y. C., Yang, J., Zhao, H., ... & Sun, L. (2020). Family history of diabetes is associated with diabetic foot complications in type 2 diabetes. *Scientific reports*, 10(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74071-3>
- Zhang, Y., Chen, H., Lu, H., Shen, Y., Chen, R., Fang, P., ... & Jia, W. (2016). Prevalence and risk of diabetes based on family history in the Shanghai High-Risk Diabetic Screen (SH i DS) study. *Diabetic Medicine*, 33(12), 1705-1711. <https://doi.org/10.1111/dme.13013>