



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

FACULTAD DE QUÍMICA

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A
DIABETES TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

TESINA

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

P R E S E N T A:

IBQ HUGO ISRAEL MÉNDEZ ROMERO

TUTOR: DRA. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA

MÉXICO, D. F.

JUNIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A toda mi familia por el apoyo incondicional que recibí durante la realización de este proyecto de vida.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por el permiso otorgado para la realización de este posgrado.

A la UNAM, la Facultad de Química y la Especialización en Bioquímica Clínica, por aceptarme como alumno y permitirme cumplir con una meta académica más en mi vida.

A la Dra. Marta Alicia Menjívar Iraheta, por aceptarme como su tesista y brindarme siempre disponibilidad y flexibilidad de su tiempo para aclarar mis dudas y guiarme en la realización de este trabajo.

A la EBC Margarita Zavala Ortiz, de quien siempre recibí cordialmente su apoyo y atenciones durante la realización de mi especialidad.

A todos mis profesores de la E.B.C. por sus cátedras y profesionistas del área de la salud que me recibieron cálidamente en cada una de mis estancias hospitalarias de quienes recibí una capacitación y adiestramiento de calidad.

A mi jurado revisor, por sus aportaciones para la mejor presentación de este trabajo.

DEDICATORIA.

Con cariño y gratitud a mi madre...

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	i
RESUMEN.....	vi
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. INSULINA: BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN.....	1
1.1.1. BIOSÍNTESIS.....	1
1.1.2. SECRECIÓN.....	3
1.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN.....	6
1.3. DIABETES.....	13
1.3.1. CLASIFICACIÓN.....	16
1.4. DIABETES TIPO 2.....	18
1.4.1. DEFINICIÓN.....	18
1.4.2. DIAGNÓSTICO.....	18
1.4.3. FACTORES DE RIESGO DE LA DT2.....	20
1.4.4. EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL Y NACIONAL DE LA DT2.....	21
1.4.4.1. MORTALIDAD.....	22
1.4.4.2. MORBILIDAD.....	27
1.4.4.3. PREVALENCIA.....	29
1.5. RESISTENCIA A LA INSULINA.....	30
1.5.1. ALTERACIONES EN LA SEÑALIZACIÓN DE INSULINA.....	31
1.5.1.1. ALTERACIONES RÍO DEBAJO DE IR: MUTACIONES Y MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE IRS.....	32
1.5.1.2. ALTERACIONES A NIVEL DE LA PI3K.....	33
1.5.1.3. ALTERACIONES A NIVEL DE AKT/PKB.....	34
1.5.1.4. ALTERACIONES A NIVEL DE PKC.....	36
1.6. BASES GENÉTICAS DE LA DT2.....	39

2. JUSTIFICACIÓN.	41
3. OBJETIVO GENERAL.....	42
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	42
4. MÉTODOS.	43
5. RESULTADOS.	44
6. DISCUSIÓN.	71
7. CONCLUSIONES.....	78
8. BIBLIOGRAFÍA.	79

LISTA DE ABREVIATURAS.

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
A	Adenosina
ADA	Asociación Americana de Diabetes, por sus siglas en inglés.
ADN	Ácido Desoxirribonucleico.
AKT/PKB	Cinasa de serina/treonina, también conocida como Proteína Cinasa B (PKB).
AKT2 R274H	Cinasa de serina/treonina con una sustitución de Arginina por Histidina en la posición 274.
ATP	Adenosín trifosfato, por sus siglas en inglés.
C	Citosina
Ca +2	Símbolo del elemento Calcio.
cAMP	Adenosín Monofosfato cíclico
CAS.	Casos.
CTRLS.	Controles.
DAG	Diacilglicerol
dL	Decilitro.
DT2	Diabetes tipo 2

ABREVIATURA

SIGNIFICADO

EASD	Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, por sus siglas en inglés.
ECV	Evento Cerebro Vascular.
EIC	Evento Isquémico Cerebral.
ENSA	Encuesta Nacional de Salud.
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ER	Retículo Endoplásmico, por sus siglas en inglés
FPG	Glicemia plasmática en ayuno, por sus siglas en inglés.
G	Guanina
G6Pasa	Glucosa 6-fosfatasa.
GIP	Péptido insulínico dependiente de glucosa.
GLP-1	Péptido parecido al glucagón-1, por sus siglas en inglés.
GLUT4	Transportador de glucosa, isoforma 4.
GWAS	Estudios de Asociación de Genoma Completo, por sus siglas en inglés.

ABREVIATURA

Hb A1c

HDL

hGPH

IAM

IAPP

IC

ICC

IDF

IFG

IGT

IMC

IR

IRS

L

mg

SIGNIFICADO

Hemoglobina glicosilada A1c.

Lipoproteína transportadora de colesterol de alta densidad, por sus siglas en inglés

Hormona humana de Crecimiento Placentario, por sus siglas en inglés.

Infarto Agudo al Miocardio.

Polipéptido Amiloide Insular, por sus siglas en inglés.

Intervalo de confianza.

Índice Cintura Cadera.

Federación Internacional de la Diabetes, por sus siglas en inglés.

Glicemia alterada en ayuno, por sus siglas en inglés.

Intolerancia a la glucosa, por sus siglas en inglés.

Índice de Masa Corporal.

Receptor para Insulina, por sus siglas en inglés.

Sustrato del Receptor de Insulina

Litro.

Miligramo.

ABREVIATURA

mmol

MODY

n

ND

NDDG

OMS

p

PCR

PDK1

PEPCK

PI3

PI3K

PIP2

PIP3

SIGNIFICADO

Milimol.

Diabetes Juvenil en el inicio de la madurez.

Tamaño de muestra.

No disponible.

Grupo Nacional para Datos en Diabetes, por sus siglas en inglés.

Organización Mundial de la Salud.

Significancia estadística.

Reacción en Cadena de la Polimerasa, por sus siglas en inglés.

Cinasa dependiente de inositidos, isoforma 1

Cinasa de la fosfoenolpiruvato

Inositol 3-fosfato (IP3), por sus siglas en inglés.

Cinasa dependiente de inositol-3-fosfato, por sus siglas en inglés.

Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato.

Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato.

ABREVIATURA

PKC

REF.

rf

ROs

SGLT1

SGLT2

SNP

T

TG

TGO

TGO-2h

Zn +2

PKC

REF.

SIGNIFICADO

Proteína Cinasa C

Referencia.

Referencia numérica de la variante alélica.

Especies Reactivas de Oxígeno.

Cotrasnportador de sodio/glucosa, isoforma 1.

Cotransportador de sodio/glucosa, isoforma 2.

Polimorfismo de un solo nucleótido, por sus siglas en inglés.

Timina

Triglicéridos.

Tolerancia Oral a la Glucosa, por sus siglas en inglés.

Tolerancia a la Glucosa por vía Oral, medida a las 2 horas.

Símbolo del elemento Zinc.

Proteína Cinasa C

Referencia.

RESUMEN.

La diabetes tipo 2 (DT2) es un problema de salud mundial, en el año 2000 su prevalencia se estimó en 2.8% y la estimación proyectada hacia el 2030 se calcula que será de 4.4%. México es uno de los países más afectados por la DT2, donde ocupa el primer lugar entre las principales causas de muerte en el país. Entre los principales factores de riesgo asociados con la DT2 se encuentran: la edad, dislipidemias, índice cintura cadera, historia familiar (fondo genético). A pesar del conocimiento de que la DT2 posee un fuerte componente genético, no se han identificado por completo los genes que predisponen a su desarrollo. Sin embargo, continuamente se publican estudios que vinculan mutaciones en distintos genes con un riesgo relativo para el desarrollo de esta patología. En el presente trabajo se conformó una base de datos con los distintos polimorfismos que ya han sido asociados con DT2 en diferentes poblaciones, con la finalidad de sentar las bases para su investigación futura en la población mexicana. Además se desarrollaron herramientas que permiten la concentración y el acceso fácil a la información. Se encontraron discrepancias en los resultados para un mismo SNP en algunos estudios de asociación para DT2; así como reproducibilidad en las asociaciones para los SNPs *HEX*: *rs1111875*, *rs7923837*, *rs5015480*, *TCF7L2*: *rs7903146*, lo que justifica su investigación mediante estudios de asociación en una población tan susceptible como la mexicana.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. INSULINA: BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN.

1.1.1. BIOSÍNTESIS.

La insulina es una hormona anabólica de naturaleza peptídica y de origen pancreático codificada en el humano por el gen *INS*, el cual se ubica en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5). En mamíferos adultos se sintetiza por las células- β pancreáticas, que se ubican dentro de unas estructuras especiales conocidas como los islotes de Langerhans [1-5]. La transcripción de su gen depende tanto de activadores ubicuos como de activadores que son expresados específicamente en la células- β [6], estos últimos le confieren la exclusividad de su síntesis a este tipo de células; ya que todos los pasos posteriores a su transcripción, se pueden llevar a cabo por otros tipos celulares [4]. Su transcripción, es regulada principalmente por los factores: PDX-1, BETA/NeuroD y RIPE3b1/MafA. La expresión de su gen, da origen a un péptido de cadena simple de 86 aminoácidos, denominado pre-pro-insulina. Dentro del lumen del ER, este precursor sufre modificaciones postraduccionales, en las que se elimina un péptido señal ubicado en su extremo aminoterminal y se lleva a cabo un plegamiento mediante la formación de tres enlaces disulfuro que unen a las cadenas A y B de la molécula (de 21 y 30 residuos de aminoácidos, respectivamente) lo que da origen a la pro-insulina.

Posteriormente, esta molécula pasa al aparato de Golgi donde se encapsula en gránulos secretores y dentro de estos, la pro-insulina se convierte en insulina mediante la escisión de un fragmento interno de 31 residuos de aminoácidos, denominado péptido C [3, 6]. Dentro de estos gránulos, las moléculas de insulina forman hexámeros entre sí, que son estabilizados por un átomo de Zn^{+2} y de esta manera se almacenan junto con sus péptidos C correspondientes (fig. 1) [3, 6, 7].

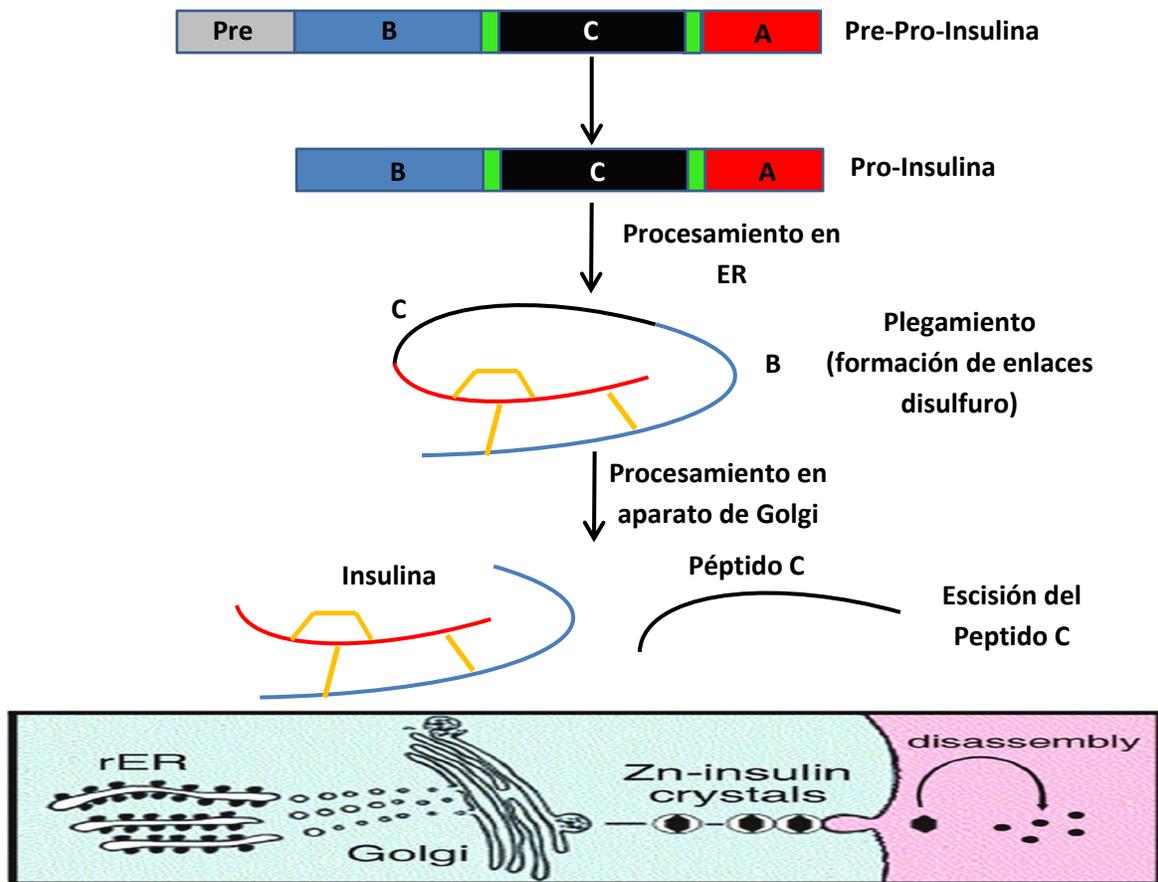


Fig. 1. Síntesis y procesamiento de insulina. Tomado y modificado de: Weiss MA 2009 [3]. Esquema general de la ruta biosintética para la insulina a partir del precursor pre-pro-insulina. En gris se representa un péptido señal y en azul, negro y rojo se representan los dominios B, C y A, respectivamente, de la molécula de pre-pro-insulina. Este precursor se convierte en pro-insulina en su paso por el ER, donde pierde su péptido señal y sufre un plegamiento debido a la formación de tres puentes disulfuro, representados en amarillo. Al pasar por el aparato de Golgi la pro-insulina es almacenada en vesículas, donde sufre la pérdida del dominio-C; que en su forma libre se denomina como péptido C, representado en color negro.

1.1.2. SECRECIÓN.

El acople estímulo-secreción es un mecanismo fundamental en las células- β pancreáticas. La secreción de insulina estimulada por la glucosa plasmática, es el principal mecanismo para su secreción. El estímulo por glucosa en la célula- β desencadena señales mediadas por ATP, y Ca^{+2} , requeridas para la secreción de insulina [2]. De acuerdo con el modelo generalmente aceptado, cuando una persona ingiere alimentos, los azúcares que estos contienen se absorben desde el intestino y pasan al torrente sanguíneo elevando la glicemia. El incremento en la glucosa plasmática, incrementa el transporte pasivo de glucosa al interior de las células- β ; mediante el transportador GLUT1 de expresión constitutiva en este tipo de células [8]. El incremento de glucosa citosólica, induce un incremento en su metabolismo vía glicolisis, ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa; aumentando la concentración de ATP intracelular, lo que a su vez provoca el cierre de los canales de K^{+} sensibles a ATP presentes en la membrana plasmática [9]. En consecuencia, el potencial de membrana se despolariza; lo que a su vez provoca la apertura de canales de Ca^{+2} sensibles al voltaje, esto permite la entrada de Ca^{+2} al interior de la célula. Finalmente, el aumento en la concentración intracelular de este ion, sirve como señal para inducir la movilización y exocitosis de los gránulos de insulina [10].

Se sabe que la administración oral de glucosa induce una mayor secreción de insulina comparada con su administración por vía intravenosa [11]. Este fenómeno se ha descrito como el “efecto incretina” [2], que hace referencia a la acción potenciadora de las hormonas gastrointestinales GLP-1 y GIP (secretadas por las células intestinales L y K, respectivamente) sobre la secreción de insulina. Este fenómeno constituye un mecanismo de secreción de insulina independiente al mecanismo de secreción estimulado por glucosa, que es mediado por señales de cAMP, IP3 y DAG. (fig. 2) [10]. Tanto las moléculas de péptido C como de insulina, se secretan simultáneamente por Exocitosis y debido a que el péptido C es menos sensible a la degradación hepática en relación a la insulina, el primero constituye un marcador útil de la secreción de insulina, lo que permite diferenciar entre la insulina de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia. Conjuntamente, las células- β pancreáticas secretan un péptido de 37 aminoácidos de longitud, denominado IAPP o amilina, en cantidades equimolares con la insulina, cuya función fisiológica aún no se encuentra definida pero que constituye el componente principal de las fibrillas de amiloide que aparecen en los islotes de sujetos con diabetes de tipo 2 [10, 12, 13].

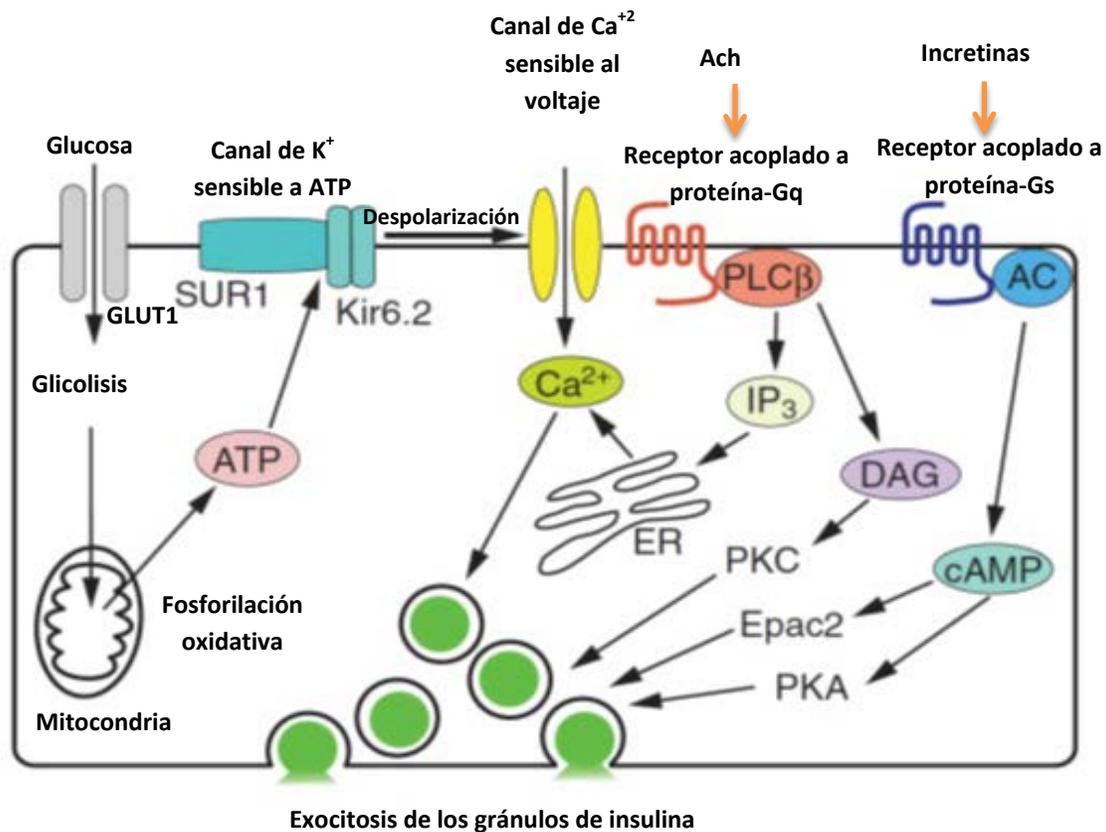


Fig. 2. Mecanismo esquemático de la secreción de insulina estimulada por glucosa y su potenciación por incretinas y acetilcolina. Tomado y modificado de: Seino S. et. al. 2010 [2]. El canal de K^+ sensible a ATP, es un heterodímero conformado por dos proteínas: SUR1 que sirve como receptor de ciertos hipoglucemiantes orales, tales como las sulfonilureas, y las meglitinidas y Kir6.2, que realiza la función de un canal rectificador de K^+ . La elevación de ATP intracelular inhibe a Kir6.2, lo que provoca la despolarización de la membrana que a su vez, activa los canales de Ca^{+2} dependientes de voltaje, permitiendo la entrada de este ión. Finalmente el aumento del Ca^{+2} intracelular, inicia la señalización que deriva en la exocitosis de los gránulos de insulina. Se han descrito otras vías de señalización que provocan la exocitosis de gránulos de insulina dependientes de Ach e incretinas, mediadas por IP₃, DAG y cAMP, respectivamente.

1.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN.

Una vez que la insulina se secreta hacia la sangre venosa portal, casi 50% de ella se degrada en el hígado. La insulina que no se metaboliza en el hígado llega a la circulación general, donde se une con sus receptores ubicados en la superficie de la membrana celular de sus tejidos diana. El receptor de insulina es un heterotetrámero, conformado por dos subunidades α y dos subunidades β , unidas covalentemente por puentes disulfuro. La insulina se une con la subunidad α de su receptor, esta unión activa la actividad de tirosina cinasa de la subunidad β del receptor promoviendo su autofosforilación (**fig. 3**). Esta misma actividad de tirosina cinasa le permite fosforilar a IRS que a su vez, activa a la PI3K mediante su unión con la subunidad reguladora (p85) de la PI3K. La activación de PI3K genera PIP2 y PIP3 que a su vez, activan a la PDK1 que actúa sobre sus sustratos conocidos: AKT (también conocida como PKB) y PKC. En el hígado, musculo esquelético y tejido adiposo, la activación de AKT, induce la traslocación del transportador de glucosa GLUT4 a la superficie celular, permitiendo la captación de la glucosa periférica por estos tejidos (**fig. 4**). Además, tanto en hígado como en músculo esquelético, AKT induce la glucogénesis e inhibe la gluconeogénesis. La insulina también tiene efectos sobre la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la expresión positiva y negativa de diversos genes en las células sensibles a la insulina (**fig. 5**) [10, 12, 13].

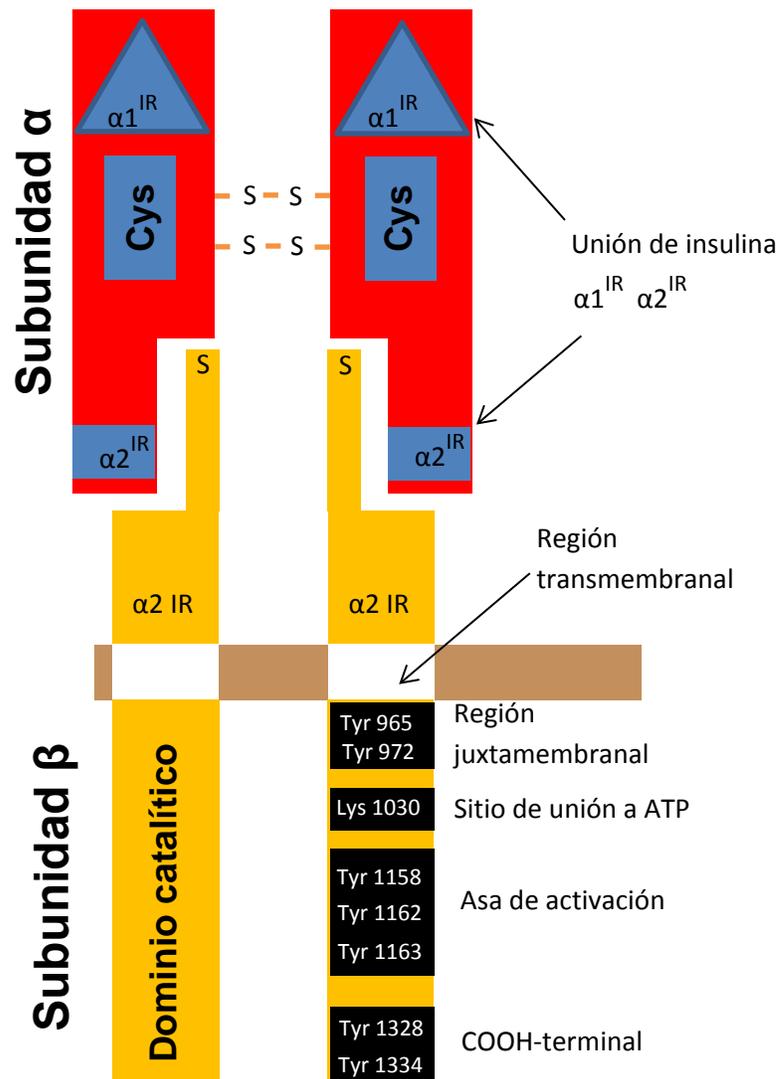


Fig. 3. Estructura esquemática del receptor para insulina. Tomado y modificado de: Olivares Reyes JA y Arellano Plancarte 2008 [1]. El IR es un heterotetrámero que consiste de dos subunidades α extracelulares unidas a dos subunidades β por puentes disulfuro. Las subunidades α contienen las regiones de unión a insulina $\alpha 1^{IR}$ y $\alpha 2^{IR}$ adyacentes a una región rica en cisteínas (Cys). La subunidad β contiene una porción extracelular, una transmembranal y una intracelular. En su porción intracelular se localiza un dominio catalítico de cinasa de tirosina (Tyr) con un sitio de unión a ATP y sitios de fosforilación de tirosina que se localizan en la región juxtamembranal (Tyr⁹⁶⁵ y Tyr⁹⁷²), asa de activación (Tyr¹¹⁵⁸, Tyr¹¹⁶² y Tyr¹¹⁶³) y carboxilo (COOH-) terminal (Tyr¹³²⁸ y Tyr¹³³⁴).

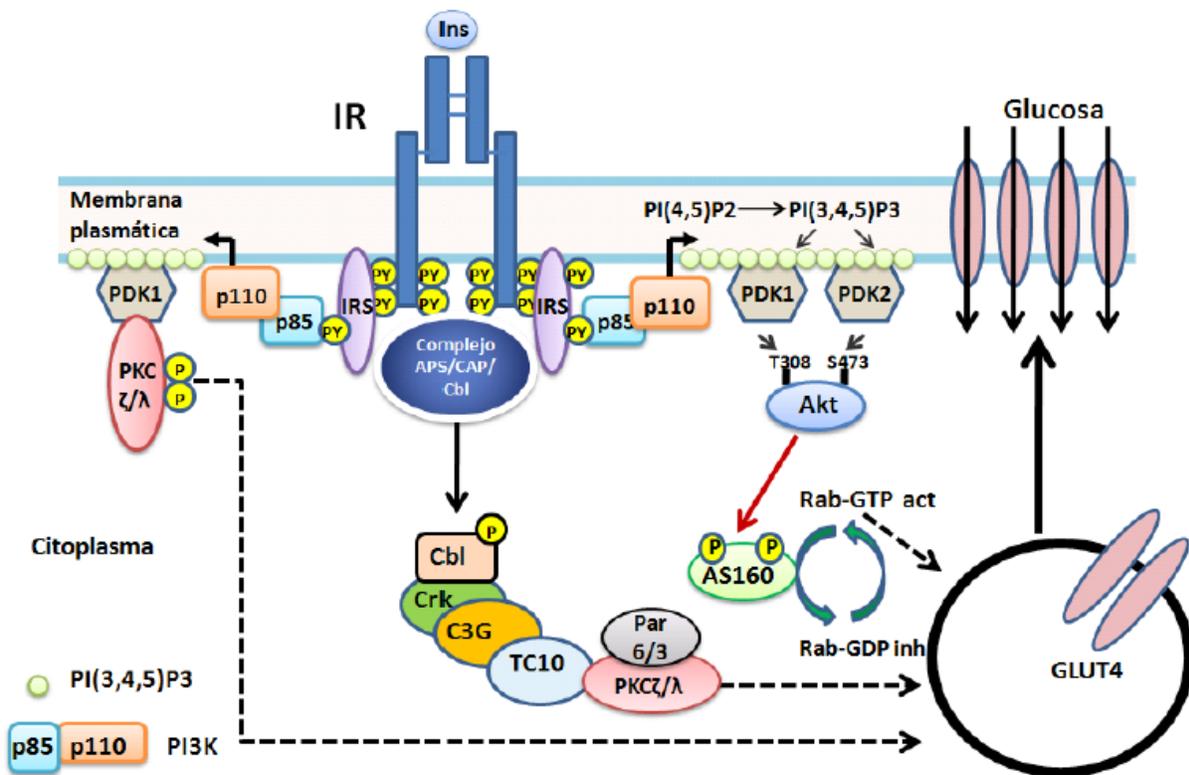


Fig. 4. Señalización del transporte de glucosa dependiente de insulina. Tomado y modificado de: Olivares Reyes JA y Arellano Plancarte 2008 [1]. La activación del IR por insulina promueve la traslocación del transportador GLUT4 del citoplasma a la membrana plasmática. La proteína AS160 en su estado no fosforilado y activo regula negativamente a las proteínas G pequeñas Rab, las cuales participan en el tráfico vesicular de GLUT4. AS160 estimula la hidrólisis del GTP unido a las Rab (generando Rab-GDP, inactivo) e inhibiendo el tráfico vesicular. Cuando AS160 es fosforilada por Akt se inhibe, por lo que se incrementa el tráfico dependiente de Rab-GTP (activo) de GLUT4 a la membrana plasmática. Por otra parte, PDK1 induce también la fosforilación de sitios críticos en el asa de activación de dos formas atípicas de la PKC (PKC λ/ξ), que contribuyen de manera significativa a la translocación de GLUT4 inducida por la insulina. Se ha descrito un modelo alternativo independiente de PI3K/PDK1/Akt, mediante el cual la unión de insulina con su receptor activa la proteína G pequeña TC10 vía el complejo APS/CAP/Cbl. TC10 participa en la activación de las PKC- λ/ξ que produce la translocación de GLUT4.

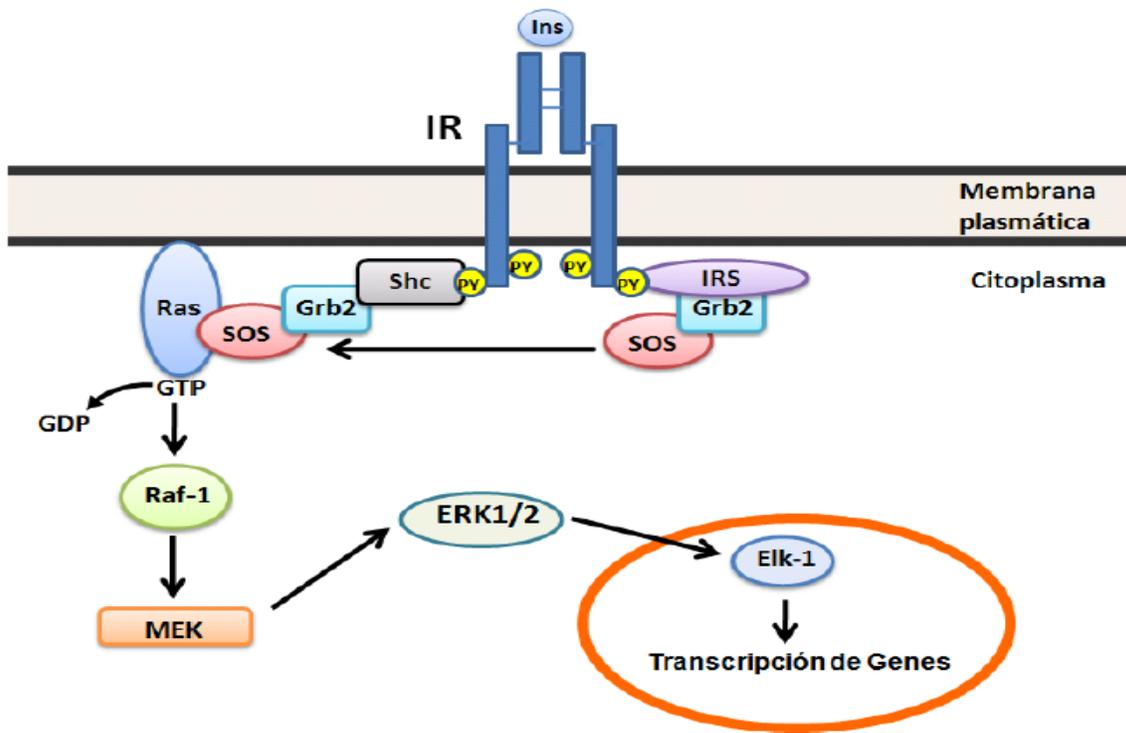


Fig. 5. Rutas de señalización mediadas por insulina: Activación de la vía de las MAPK; Tomado y modificado de: Olivares Reyes JA y Arellano Plancarte 2008 [1]. La insulina activa la vía de las MAPK a través de dos mecanismos, en el primero la activación del IR promueve la asociación de la proteína Shc, la cual une al complejo GRB2/SOS; SOS activa a Ras, la cual inicia la activación de la vía de las MAPK. GTP-Ras une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de MEK y de las ERK1/2. Por otro lado, la vía independiente de Shc depende de la activación de IRS. Una vez que IRS se encuentra activo, este une al complejo GRB2/SOS y a partir de este punto, la secuencia de activación de las MAPK es la misma que para Shc.

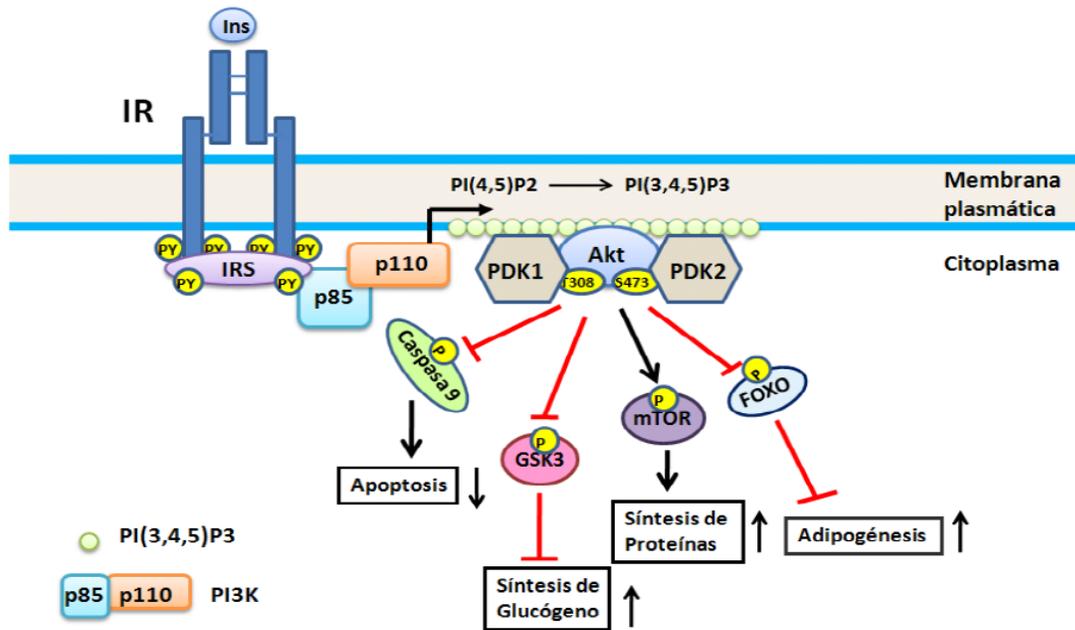


Fig. 5. Rutas de señalización mediadas por insulina: Activación de la vía PI3K/AKT; Tomado y modificado de: Olivares Reyes JA y Arellano Plancarte 2008 [1]. Esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo. Al activarse el IR su mecanismo de autofosforilación activa a IRS, el cual contiene varios sitios de fosforilación en residuos de Tirosina (Y) que al ser fosforilados (PY) por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 como PI3K. La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). La interacción entre p85/IRS-1 da como resultado la activación de p110 (dominio cinasa) que a su vez actúa sobre la membrana celular convirtiendo el PIP2 en PIP3 que sirve como sitio de unión para cinasas de Serina como PDK1 y Akt. El complejo proteico PDK2 activa a Akt, induciendo una primera fosforilación en la Serina 473 que es seguida por una fosforilación en la Treonina 308, esta última inducida por PDK1. Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de regular la activación de diferentes sustratos que propagan la respuesta, como mTor, FOXO, GSK3 y caspasa 9.

1.2. HOMEOSTASIS DE LA GLICEMIA PLASMÁTICA.

La homeostasis de la glucosa en el ayuno es consecuencia de un fino equilibrio entre su producción endógena (glucogenólisis y gluconeogénesis) y su captación periférica para su almacenamiento o la producción de energía (glucogénesis, lipogénesis y glicolisis, respectivamente). Por otro lado, la homeostasia de la glucosa posprandial depende además, de su absorción intestinal [8, 14, 15]. Esta homeostasis, es regulada principalmente acción coordinada de dos hormonas con efectos antagonistas: la insulina y el glucagón [16]. Por un lado, la insulina induce un efecto anabólico, promoviendo la captación periférica de la glucosa dentro de tejidos insulino-dependientes como: el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, activando la glucogénesis y lipogénesis [17]. Mientras que el glucagón, induce un efecto catabólico, activando la glucogenólisis y la gluconeogénesis, lo que resulta en la liberación de glucosa al torrente sanguíneo [16] (Fig. 6). Existen otras vías que participan en esta regulación homeostática como las derivadas de aferencias nerviosas como las colinérgicas y noradrenérgicas, las provenientes de hormonas como la adrenalina, cortisol, entre otras, las provenientes de aminoácidos como la alanina, glicina y arginina, las provenientes de las denominadas incretinas. Las alteraciones en la síntesis, secreción y acción de la insulina, inducen el desarrollo de diabetes.

MECANISMO DE REGULACIÓN DE LA GLICEMIA PLASMÁTICA.

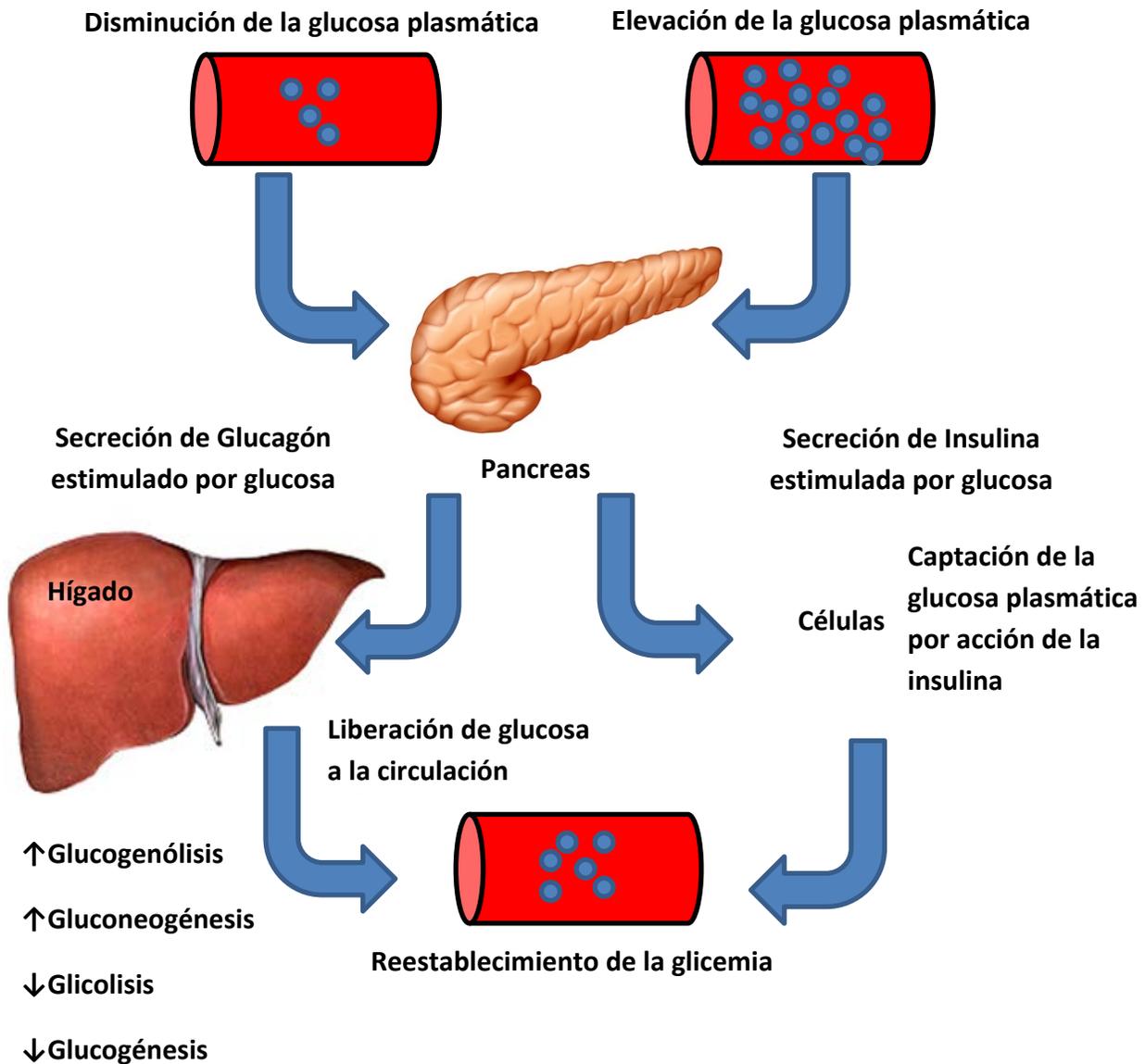


Fig. 6. Esquema general del mecanismo de regulación de la glicemia plasmática mediado por insulina y glucagón. Cuando la glicemia plasmática disminuye, las células α pancreáticas secretan glucagón al torrente sanguíneo el cual en hígado, promueve la producción y liberación de glucosa activando la glucogenólisis y la gluconeogénesis, reestableciendo, de esta manera, la glicemia plasmática. Al aumentar la glicemia plasmática, las células β pancreáticas secretan insulina, esta a su vez actúa sobre sus tejidos blanco promoviendo la captación de glucosa y a su vez, reestableciendo los niveles de glucosa plasmática a valores fisiológicos.

1.3. DIABETES.

Es una enfermedad crónico-degenerativa, que describe un desorden metabólico heterogéneo, con grado variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, caracterizada por hiperglucemia derivada de la alteración en la secreción y/o acción de la insulina [18-20]. Los síntomas clásicos de la diabetes son: *poliuria*, *glucosuria*, *polidipsia*, *polifagia*, *adelgazamiento* y *astenia* [18, 21] y con frecuencia estos síntomas no son severos o pueden estar ausentes. En el paciente diabético, la *astenia* (sensación generalizada de cansancio, fatiga, debilidad física y psíquica) es consecuencia de la alteración en la captación y metabolismo de los carbohidratos para su obtención de energía lo que altera las funciones celulares y trae como consecuencia la *polifagia* (incremento anormal de la necesidad de comer) [18, 21]. La alteración en la captación de la glucosa por los tejidos, provoca su acumulación en la sangre. A nivel renal la glucosa se filtra de la sangre por los glomérulos, en condiciones fisiológicas la tasa de filtración de glucosa es aprox. de 120 mg/min, lo que permite su reabsorción por los cotransportadores Na⁺/Glucosa (SGLT2 y SGLT1). El 90% de la glucosa filtrada se reabsorbe por la alta capacidad del transportador SGLT2 en el segmento contorneado del túbulo proximal y el 10% restante de la glucosa filtrada se reabsorbe por el transportador SGLT1 en el segmento recto del túbulo proximal descendente. Sin embargo, cuando la tasa de filtración supera aprox. los 220 mg/min (el denominado, umbral de glucosa), el sistema de reabsorción se satura y se manifiesta como *glucosuria* (excreción urinaria de glucosa) [22].

La saturación del sistema de absorción renal de glucosa, resulta en el incremento de la osmolaridad urinaria y en consecuencia un aumento en la excreción de agua, que se manifiesta como *poliuria* (emisión de un volumen de orina superior al fisiológico con relación a la edad), esta situación conduce a una deshidratación que se percibe por el paciente diabético como una aumento en la sensación de sed (*polidipsia*) [23-25]. Además de lo anterior, la hiperglucemia característica de la diabetes en su fase aguda, induce al estrés oxidativo (**Fig. 7**) lo que provoca daños a órganos y tejidos; por lo que el estrés oxidativo se convierte en la causa principal de las complicaciones de la diabetes (**Tabla 1**), mismas que se manifiestan a los pocos años de haber desarrollado la enfermedad [26, 27].

TABLA 1. COMPLICACIONES DE LA DIABETES

COMPLICACIONES AGUDAS	COMPLICACIONES CRÓNICAS
Coma diabético: cetoacidótico e hiperosmolar no-cetoacidótico	Enfermedades microvasculares: retinopatías, neuropatías, nefropatías.
Acidosis láctica	Enfermedades macrovasculares: esclerosis aortica, infarto agudo al miocardio, angina de pecho.
Infecciones agudas: bacterianas, micóticas y virales.	Cataratas, dermatopatías, hipertensión, osteopenia, osteomalacia, artropatías. fibromatosis.

Las complicaciones de la diabetes se dividen en agudas y crónicas, las crónicas a su vez se dividen en microvasculares y macrovasculares [14].

En condiciones de hiperglucemia, la generación de ROs aumenta debido al incremento de los denominados “compuestos de Amadori” producidos por las reacciones de glicosilación no enzimáticas, [28, 29]. Otra ruta involucrada en la generación de ROs, es la cadena de transporte electrones mitocondrial. Este sistema permite la formación de ATP y se encuentra ubicado en la membrana mitocondrial interna. Durante este proceso, se forman moléculas de agua por la reducción de moléculas de oxígeno (aceptor de electrones); sin embargo, de manera fisiológica, también se forman ROs como productos intermedios y algunos de estos logran fugarse del sistema. El incremento en la formación de ROs mediante esta ruta aumenta en el estado hiperglucémico. La fig. 7 muestra de manera esquemática estos procesos.

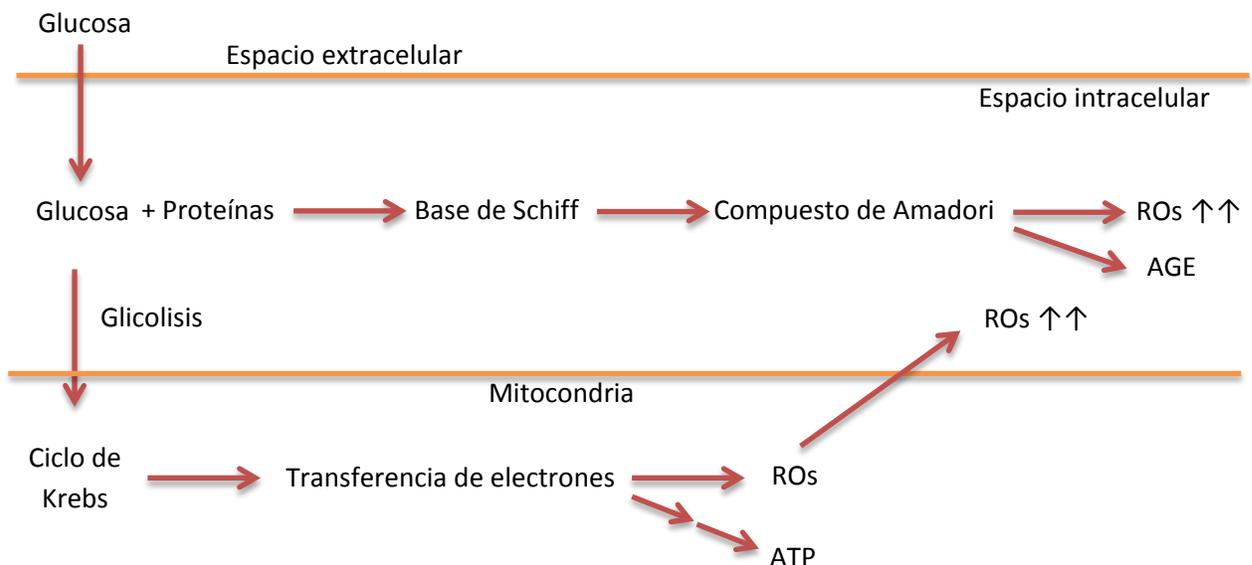


Fig. 7. Esquema general de los mecanismos involucrados en el incremento del estrés oxidativo en el estado hiperglucémico. Tomado y modificado de: Kawahito, S. et. al., 2009 [14]. La hiperglucemia genera ROs por dos rutas: la glicosilación no enzimática (1) y a través de la formación de ATP por medio de la fosforilación oxidativa (2). Ambas rutas contribuyen a un aumento en la producción de ROs en el estado hiperglucémico, convirtiéndose en la causa principal de las complicaciones de la diabetes.

1.3.1. CLASIFICACIÓN.

La Diabetes se clasifica en base al proceso patogénico que culmina en hiperglucemia [30]. De acuerdo con la Asociación Americana de la Diabetes, esta patología se clasifica en cuatro clases clínicas:

- **Diabetes tipo 1.** Que resulta de la destrucción de las células- β pancreáticas, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina. Puede ser de tipo inmunitaria o idiopática [31, 32].
- **Diabetes tipo 2.** Que resulta de una alteración progresiva en la secreción de insulina o resistencia a la misma [31, 32].
- **Diabetes gestacional.** Es aquella que se manifiesta durante el embarazo [31, 32].
- **Otros tipos de diabetes.**

En esta última categoría se encuentran aquellas debidas a diferentes factores como:

- A.** Defectos genéticos que afectan la función normal de las células- β pancreáticas por mutaciones en: el Factor de transcripción Nuclear Hepático-4 α (HNF-4 α , MODY 1), la Glucocinasa (MODY 2), el Factor de transcripción Nuclear Hepático-1 α (HNF-1 α , MODY 3), el Factor Promotor de Insulina (IPF-1, MODY 4), NeuroD1 (MODY 6), el DNA mitocondrial, en subunidades del canal de potasio sensible al ATP, en la conversión de proinsulina a insulina [31].
- B.** Defectos genéticos en la acción de la insulina: resistencia a la insulina de tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de lipodistrofia [31, 32].

- C.** Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en el gen de la lipasa de carboxil-éster **[31, 32]**.
- D.** Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma **[31, 32]**.
- E.** Inducida por fármacos o agentes químicos: Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasa, inhibidores de la calcineurina, clozapina **[31, 32]**.
- F.** Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie **[31, 32]**.
- G.** Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: Síndrome del “hombre rígido”, anticuerpos contra el receptor de insulina **[31, 32]**.
- H.** Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes: Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi. **[31, 32]**.

1.4. DIABETES TIPO 2.

1.4.1.DEFINICIÓN.

La diabetes tipo 2 se refiere a aquella que presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción, que puede ser absoluta o relativa [6, 19] Es la forma más común de diabetes y está asociada con diferentes factores de riesgo; además, posee un fuerte componente genético [8].

1.4.2.DIAGNÓSTICO.

Históricamente la medición de la glicemia plasmática en ayuno ha sido la prueba diagnóstica para la diabetes. En 1979, la NDDG proporcionó los primeros valores diagnósticos para la misma. Estos valores fueron establecidos basándose en las distribuciones de los niveles de glucosa asociados con una diabetes sintomática (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso inexplicable) en lugar de su relación con las complicaciones originadas por los propios niveles de glucosa; a pesar de que la evidencia emergente en aquel entonces, indicaba que las complicaciones microvasculares de la diabetes se asociaban de manera directa con concentraciones de glucosa en ayuno y con valores de una TGO mayores [33, 34]. Sin embargo, al mismo tiempo la NDDG reconoció que su método no permitía observar una división clara entre la población diabética y no-diabética, en consecuencia los valores de glucosa reportados fueron los que a su criterio justificaban el diagnóstico de diabetes. Posteriormente, estos criterios servirían como modelo para el diagnóstico de esta patología por casi 2 décadas [35].

Fue hasta 1999, que la OMS publicó los criterios para establecer con precisión el diagnóstico de la enfermedad [18], mismos que la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus (NOM-15-SSA2-2010) [19] y la ADA comparten [20]. Por otro lado, en el 2009, un comité internacional de expertos conformado por representantes de la ADA, IDF y la EASD, recomendó la prueba de la Hb A1C para el diagnóstico de la diabetes [36] y en el 2010 la ADA, adoptó este criterio [31]. Actualmente los criterios y pruebas utilizadas para el diagnóstico de la diabetes recomendados por la OMS, ADA y NOM-15-SSA2-2010, se resumen en la siguiente tabla:

TABLA 2. VALORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 2 Y OTRAS CATEGORÍAS DE HIPERGLICEMIA.			
PRUEBA	CRITERIO	DIAGNÓSTICO	REFERENCIA
Glicemia en ayuno-8h	≥ 100 a 125 mg/dL	IFG	[19, 20]
TGO-2h (75g)	<140 mg/dL		
TGO-2h (75g)	≥ 140 a 199 mg/dL	IGT	[19, 20]
Glicemia aleatoria	≥ 200 mg/dL y síntomas clásicos de diabetes		[20]
Glicemia en ayuno-8h	≥ 126 mg/dL	DT2	[18-20]
TGO-2h (75g)	≥ 200 mg/dL		
Hb A1c	≥ 6.5 %		[20]

TGO-2h (75g): Prueba de tolerancia a la glucosa vía oral, con una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua medida a las 2 horas; Glicemia en ayuno-8h: Medición de la glucosa plasmática con un ayuno de mínimo 8 horas; IGT: Intolerancia a la glucosa, por sus siglas en inglés; IFG: Alteración de la glicemia en ayuno, por sus siglas en inglés.

Además, antes de emitir el diagnóstico para DT2, el médico debe considerar factores como: la edad, historia familiar, etnicidad, adiposidad, desordenes concomitantes, y cualquiera de los criterios correspondientes que se muestran en la tabla de arriba, obtenidos en al menos 2 días diferentes **[18, 31]**.

1.4.3. FACTORES DE RIESGO DE LA DT2.

Los factores de riesgo asociados con la DT2 incluyen **[19, 21, 30, 32]**:

- Historia familiar de DT2.
- Sedentarismo.
- Antecedentes de diabetes gestacional.
- Haber tenido productos que pesaron más de 4 Kg al nacer.
- Edad (≥ 45 años).
- IMC ≥ 25 Kg/m².
- ICC mayor a 1.0 y 0.9 para Hombres y Mujeres, respectivamente.
- Hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg o estar bajo terapia hipertensiva).
- Dislipidemias (HDL ≤ 40 mg/dL, TG ≥ 250 mg/dL).
- A1C $\geq 5.7\%$
- IGT o IFG, en exámenes previos.

1.4.4. EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL Y NACIONAL DE LA DT2.

La DT2 es un problema de salud muy importante en muchos países, su prevalencia mundial ha incrementado abruptamente durante las dos décadas pasadas, en el año 2000 se estimó en 2.8% y la estimación proyectada hacia el 2030 considerando el incremento de la población, el envejecimiento de la población, la urbanización y el incremento en la prevalencia mundial de la obesidad e inactividad física, se calcula será de 4.4% [37]. Uno de los países más afectados por esta enfermedad es México (**fig. 8**), donde su prevención y control representa un reto para los responsables de la salud pública.

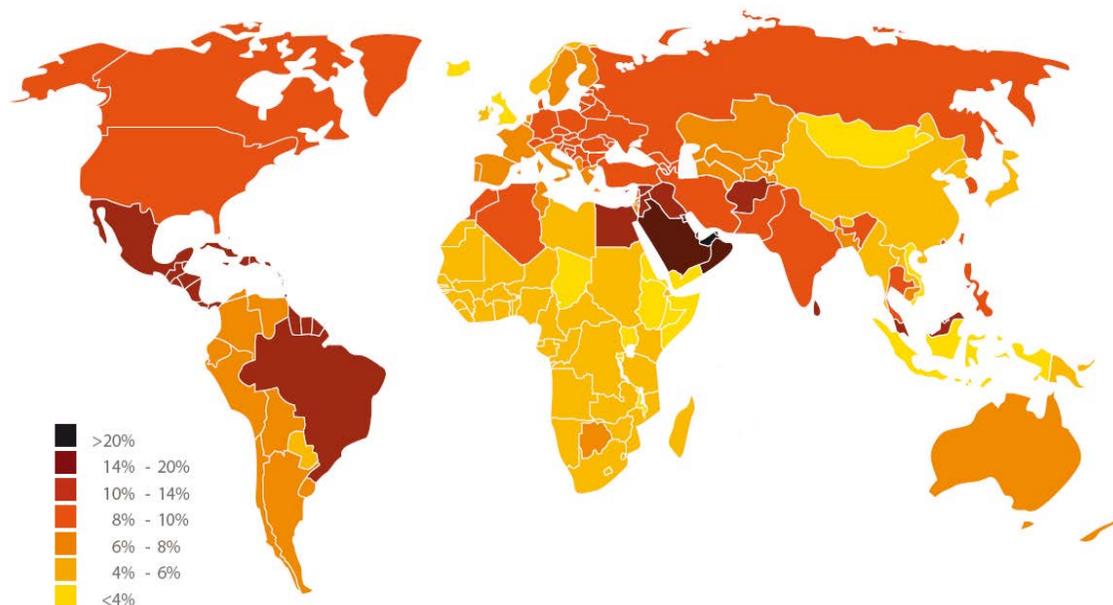


Fig. 8. Proyección al 2030 de la prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 [37]. Se observa que uno de los países mayormente afectados por esta patología será México con una estimación en su prevalencia de entre el 14 y 20% de su población total para ese año.

En México se ha estimado que las personas con diabetes reducen su expectativa de vida en 9 años y 7 años menos en hombres y mujeres, respectivamente. Además, este tipo de pacientes tiene una mayor mortalidad cardiovascular de 2 y 2.5 veces más en mujeres y hombres, respectivamente con relación a la población en general, además la sobrevida de una persona con diabetes es equivalente a la de una persona que tuvo un infarto agudo al miocardio; sin embargo, si se añade un IAM a la DT2, la mortalidad crece al doble. Los parámetros epidemiológicos como la mortalidad, la morbilidad y la prevalencia de la DT2 en México se detallan a continuación [32].

1.4.4.1. MORTALIDAD.

La mortalidad es el parámetro que, paradójicamente, mejor describe la situación de la salud de la población. En 1940, la diabetes no formaba parte de las principales causas de mortalidad en México, al registrar una tasa de 4.2 defunciones por cada 100,000 habitantes. El padecimiento era considerado como una patología de baja frecuencia, ya que sólo afectaba a una de cada cien personas adultas. Su importancia se reflejaba en la población de más de 20 años [38]

En 1980 y en 1990 las tasas de mortalidad por diabetes se incrementaron significativamente de 21.8 a 31.7 defunciones por cada 100,000 habitantes, ocupando el noveno y cuarto lugar, respectivamente. Para el año 2000, la tasa aumentó a 46.8 defunciones por cada 100,000 habitantes, convirtiéndose en la tercera causa de muerte en el país. Sin embargo, ya para el 2008, la tasa fue de 70.8 defunciones por cada 100,000 habitantes, convirtiéndose en la primer causa de muerte en nuestro país **(Tabla 3) [21, 39], [38]**.

TABLA 3. MORTALIDAD POR DIABETES EN MÉXICO 1940 - 2008		
Año	*Tasa	**Posición
1940	4.2	-
1960	7.9	19
1970	16.9	15
1980	21.8	9
1990	31.7	4
2000	46.8	3
2005	63	1
2006	65.2	2
2007	62	2
2008	70.8	1

Tomada y Modificada de: Programa de Acción Específico 2007-2012 **[38]**. *Tasa por 100,000 habitantes. **Posición entre las principales causas de mortalidad en México **[32]**.

A partir del año 2000, la diabetes ha fluctuado entre la tercera y primera causa de muerte en hombres y mujeres. **[21, 39]**.

Estratificando la contribución porcentual de la diabetes por sexo en relación al total de defunciones ocurridas en México durante el 2008, se observa un mayor porcentaje de defunciones por Diabetes en mujeres en relación a los hombres, a pesar de ser también la primera causa de muerte en Hombres en ese año (fig. 9).

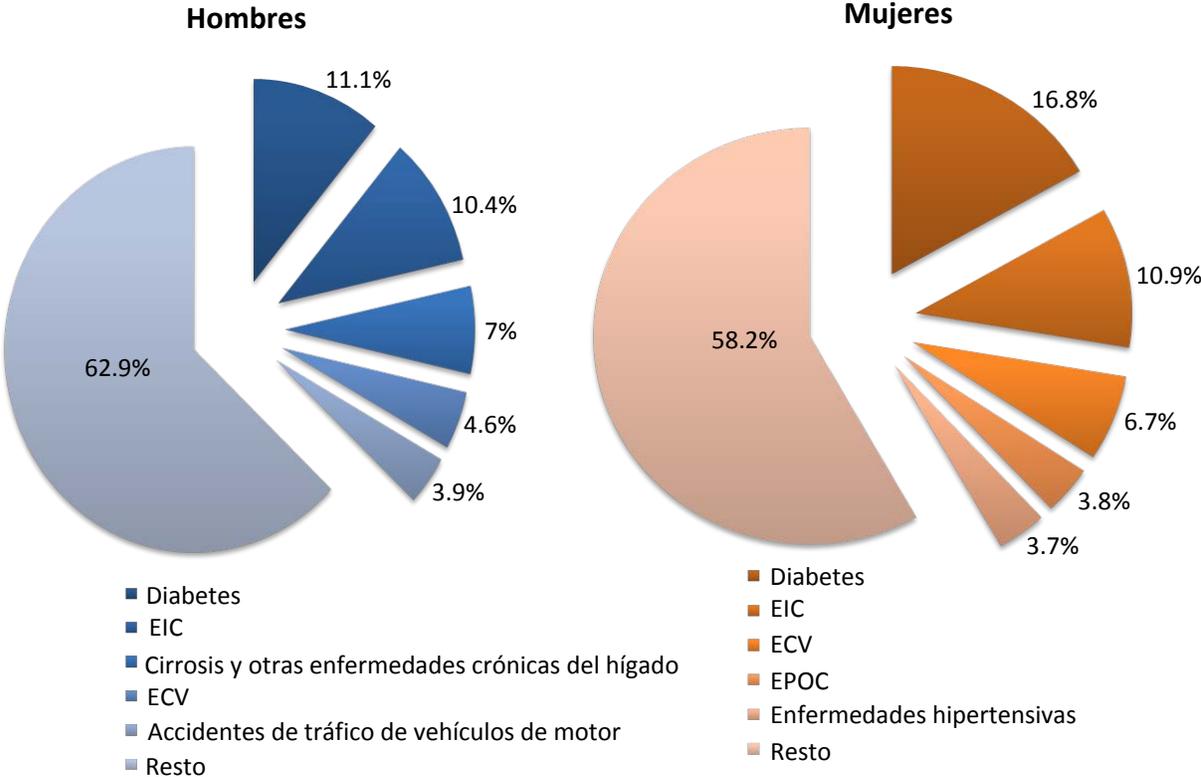


Fig. 9. Contribución porcentual por sexo de la Diabetes dentro de las principales causas de mortalidad en México, 2008. Tomada y Modificada de: Programa de Acción Específico 2007-2012 [38, 40]. En el análisis de la contribución porcentual de la DT2 a la mortalidad por género y estratificada por las principales causas de mortalidad en México, se observa que el mayor porcentaje de las mujeres muere por DT2 en comparación con los hombres, con 16.8% y 11.1%, respectivamente; No obstante, en ambos casos la DT2, es la primer causa de muerte en México.

El análisis de la tasa de mortalidad por DT2 estratificada por entidad federativa (**fig. 10**), revela un patrón de comportamiento que concentra las tasas de mortalidad más elevadas en los estados del centro y norte del país, con un rango de tasas que van de 67.1 a 99 defunciones por cada 100,000 habitantes al 2008.

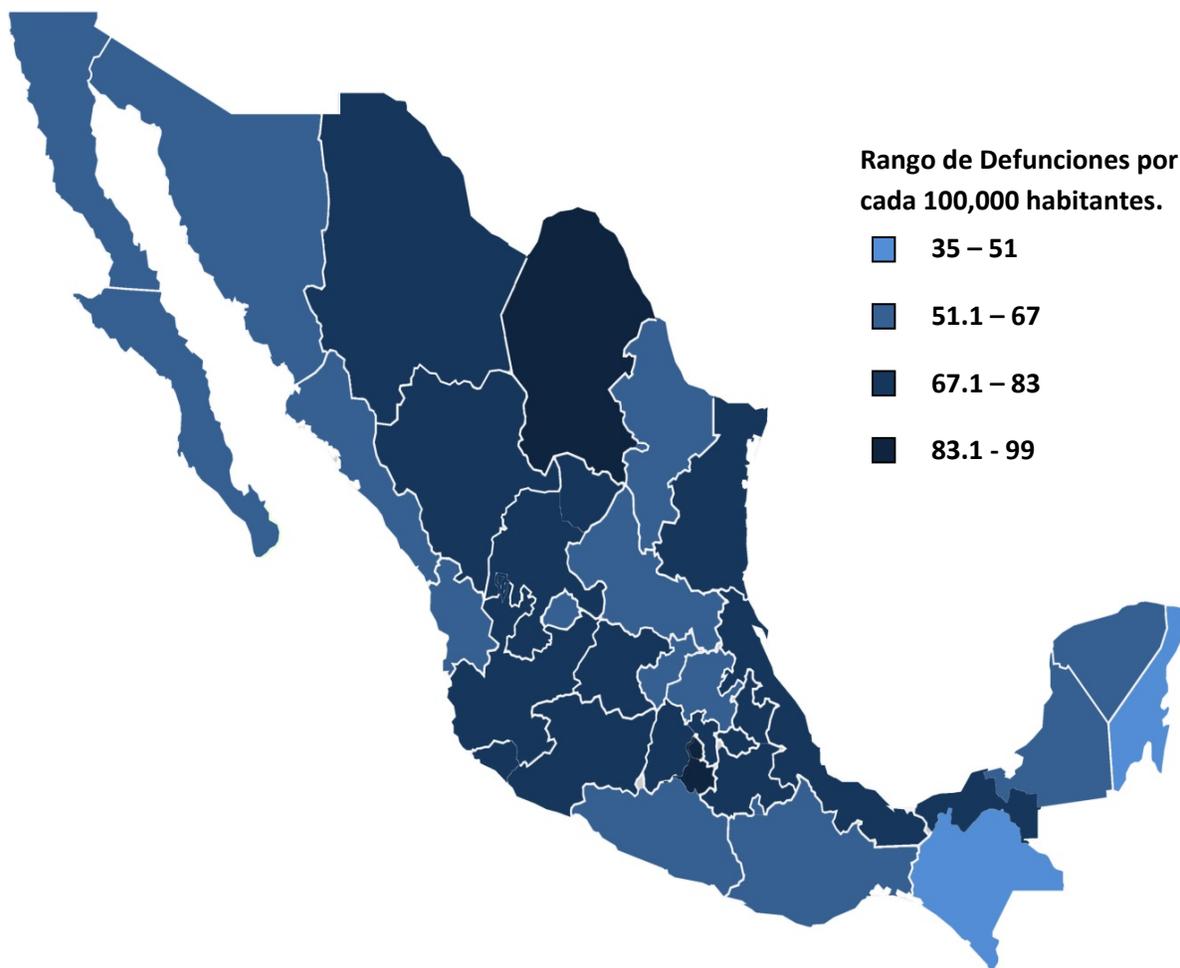


Fig. 10. Mortalidad por Diabetes en México, 2008. Tomada y Modificada de: Programa de Acción Específico 2007-2012 [38, 41]. La estratificación por entidad federativa de la tasa de mortalidad general por DT2, revela que los estados del centro y norte del país son los más afectados por esta patología destacando entre estos los estados de: Coahuila, Morelos y el Distrito Federal.

Un análisis del curso temporal que ha tomado la mortalidad por DT2 en México (**fig. 11**), revela que ésta ha ido en incremento en los últimos años, como se observa en la fig. 3, durante el periodo 2000-2008, cuya mortalidad paso de 42.7 a 63.4 y de 51.7 a 73.6 por 100,000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente.

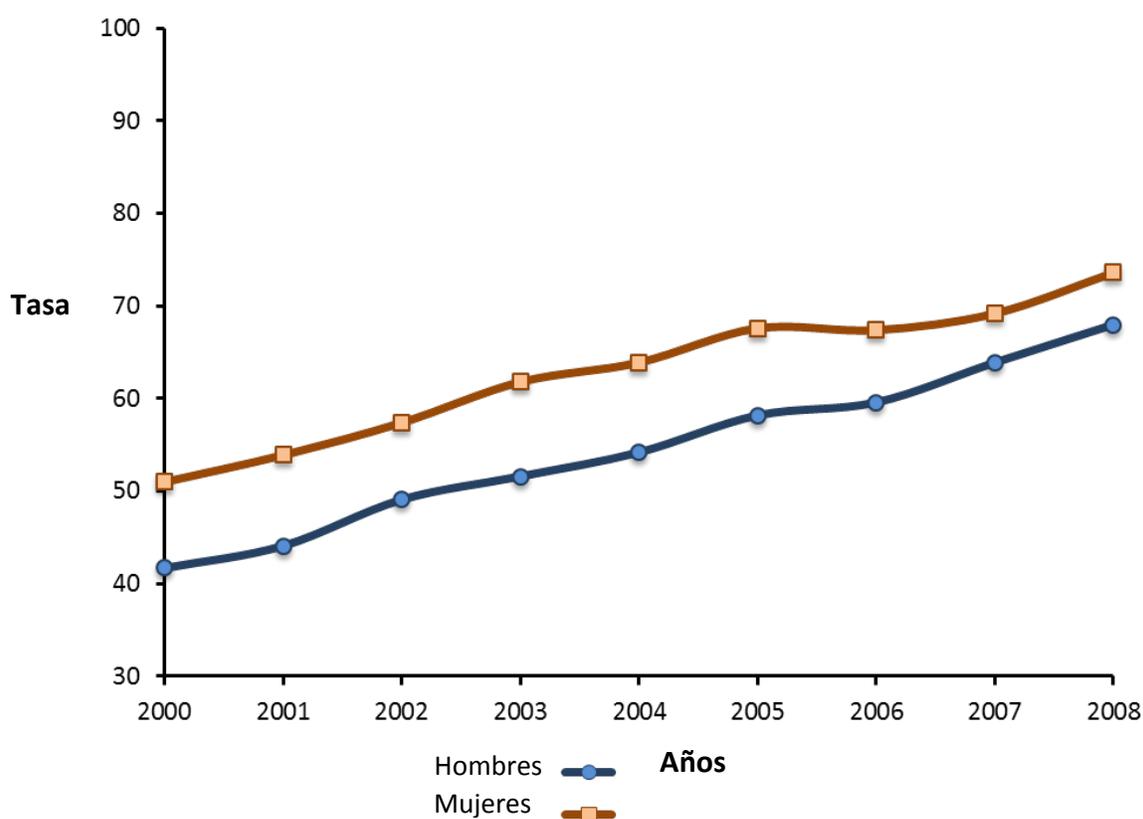


Fig. 11. Mortalidad por Diabetes por sexo en México, 2000 al 2008. Tomada y Modificada de: Programa de Acción Específico 2007-2012 [38, 42, 43]. El análisis del curso temporal de la mortalidad por DT2, revela un incremento sostenido en ambos sexos, con una ligera tendencia a igualarse.

1.4.4.2. MORBILIDAD.

En relación a la morbilidad, la diabetes tipo 2, representa el 97% del total de casos nuevos registrados en México [38]. En general, se observa un alza significativa de la incidencia en la última década. En el periodo 2000-2010, se aprecia un incremento del 36% de morbilidad al pasar de una tasa de 288.38 a 392.42 por 100,000 habitantes, respectivamente. No obstante, durante el periodo 2008-2010, se observó una relativa estabilización de la morbilidad; sin embargo, para el 2011 nuevamente se presentó un aumento considerable del 14% (fig. 12)

[44].

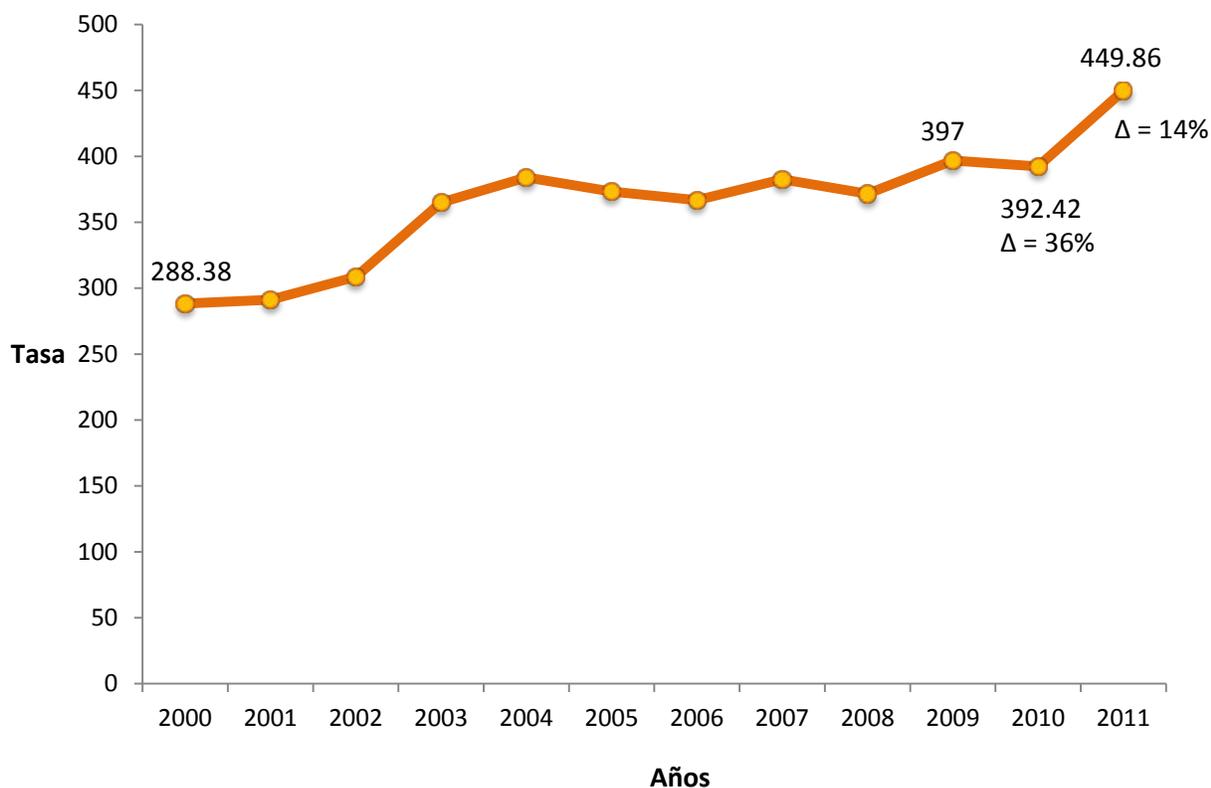


Fig. 12. Morbilidad por diabetes en México, 2000-2011. Tomada y Modificada de: Programa de Acción Específico 2007-2012 [38, 44]. El análisis de curso temporal de las tasas de morbilidad, reveló que durante el periodo 2008-2010, hubo una relativa estabilización de la morbilidad por DT2; sin embargo, para el 2011 se presentó un aumento considerable de la misma del 16% con respecto a la tasa obtenida en 2010.

En el 2011, se reportaron 427,125 casos nuevos de DT2, al analizar la información por región geográfica se aprecia un incremento de la incidencia en las distintas regiones del país, en comparación con las cifras registradas en el año 2000 (**fig. 13**).

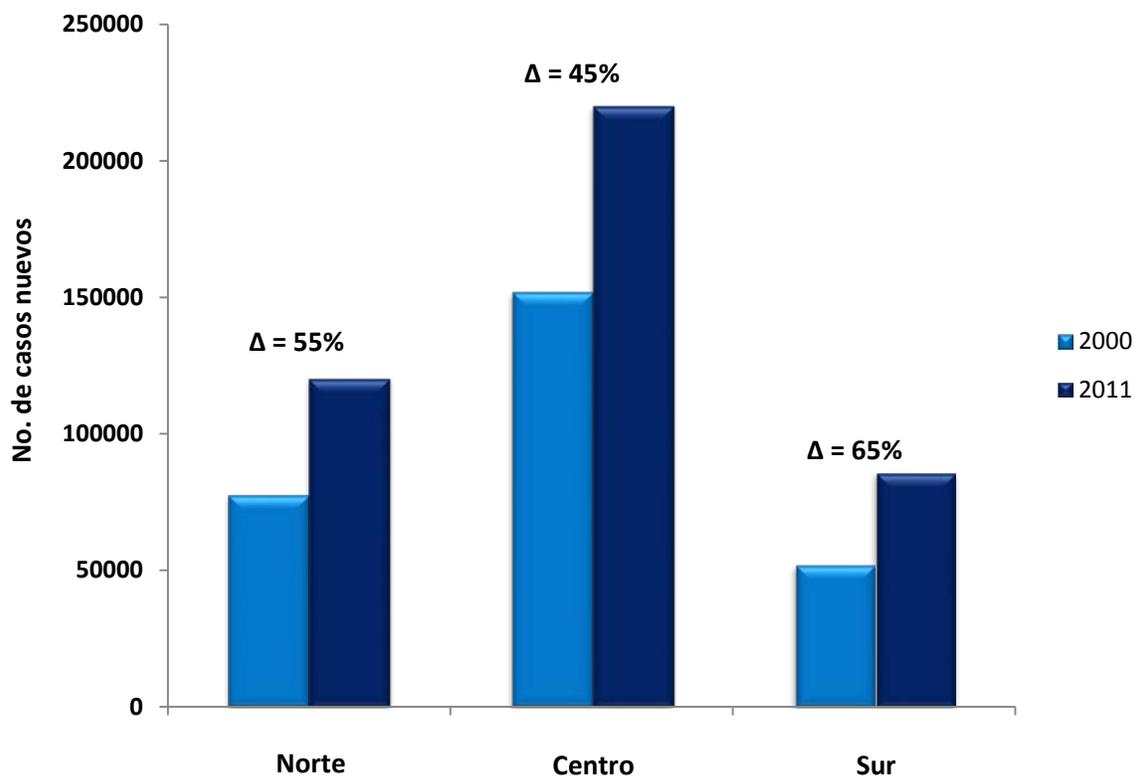


Fig. 13. Comparación de la morbilidad por diabetes por región geográfica de México, años 2000 y 2011. Tomada y Modificada de: Programa de Acción Específico 2007-2012 [38, 44]. La comparación entre el número de nuevos casos de DT2 de los años 2000 y 2011, reveló un aumento en la incidencia de esta patología del 55, 45 y 65 %, para la región Norte, Centro y Sur del país, respectivamente. No obstante, el patrón regional de incidencia se mantuvo.

1.4.4.3. PREVALENCIA.

De acuerdo con los resultados de la ENSA 2000, la prevalencia nacional de diabetes mellitus para adultos de más de 20 años fue de 7.5% (IC 95% 7.1-7.9), lo que representa 3.6 millones de casos prevalentes, de los cuales 77% contaba con diagnóstico médico previo. La prevalencia fue ligeramente mayor en mujeres (7.8%) respecto de los hombres (7.2%) [45]. Por otro lado, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 reveló un aumento en la prevalencia a 9.5%, lo que representa un total de 5.5 millones de mexicanos con diabetes. En la población urbana, la prevalencia fue significativamente mayor (8.1%) que en la población rural (6.5%). La enfermedad fue más frecuente en la región norte del país (8.4%) y en el área metropolitana de la ciudad de México (8.1%). La prevalencia de diabetes es mayor entre la población con antecedentes familiares (11.4%) en comparación con aquellos sin familiares afectados (5.6%). La población con obesidad, según su índice de masa corporal y circunferencia de la cintura, presentó una prevalencia mucho mayor que aquella sin obesidad [46]. Recientemente, la ENSANUT 2012 reportó que la prevalencia de diabetes por diagnóstico previo en adultos es de 9.2%, lo que se traduce en 6.4 millones de mexicanos adultos con diagnóstico previo de diabetes [47].

1.5. RESISTENCIA A LA INSULINA.

Una característica distintiva de la DT2, es la denominada “resistencia a la insulina”. Clínicamente, la resistencia a la insulina, es un estado patológico en el cual las células que ordinariamente responden a la insulina dejan de hacerlo; en consecuencia, se genera una disminución en el transporte de glucosa inducido por insulina hacia el interior de este tipo de células (ej. adipocitos, células del músculo esquelético). Además, se produce un aumento en la producción endógena de glucosa y alteraciones en el metabolismo de lípidos en tejido adiposo y hepático; esto implica que se requieran concentraciones de insulina superiores a las fisiológicas para mantener la homeostasis de la glucosa plasmática [1, 48]. A nivel celular, la resistencia a la insulina, implica una alteración en la señalización de insulina mediada por su receptor en sus células blanco. A nivel molecular, los mecanismos por los que se genera la resistencia a la insulina pueden ser múltiples y variar de un individuo a otro, desde aquellos debidos a defectos en la unión de la insulina con su receptor, hasta mutaciones o modificaciones postraduccionales del IR o de las moléculas efectoras río abajo del mismo, lo que resulta en hiperglucemia [13, 30, 49], [13, 48]. Sin embargo, la secuencia precisa de los mecanismos fisiopatológicos que derivan en resistencia a la insulina, no están completamente elucidados.

Por otro lado, existe evidencia basada en líneas celulares que demuestran que la exposición a altas concentraciones de glucosa por más de 50 semanas provoca un incremento del estrés oxidativo, observándose una disminución en la expresión de factores de transcripción específicos como el PDX-1 y MafA, disminuyendo la actividad del promotor del gen de la insulina y a su vez disminuyendo la transcripción del mRNA de su precursor y por tanto una disminución en el contenido y secreción de insulina. [14], [6]. Lo anterior, contribuye al incremento de la resistencia a la insulina; en consecuencia, la hiperglucemia y sus complicaciones incrementan aún más.

1.5.1. ALTERACIONES EN LA SEÑALIZACIÓN DE INSULINA.

Las alteraciones en la señalización de insulina, conducen a la resistencia de la misma en sus células blanco. Diversos estudios (*in-vitro* e *in-vivo*) han permitido identificar algunas alteraciones en la señalización que derivan en esta resistencia, tales como:

- Alteraciones río debajo de IR: mutaciones y modificaciones postraduccionales de IRS.
- Alteraciones a nivel de la PI3K.
- Alteraciones a nivel de AKT/PKB.
- Alteraciones río abajo de PKC.

A continuación, se describen los hallazgos que soportan la base molecular de estas alteraciones y su relación con la resistencia a la insulina.

1.5.1.1. ALTERACIONES RÍO DEBAJO DE IR: MUTACIONES Y MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE IRS.

En humanos, se han descrito mutaciones raras en la proteína IRS-1 asociadas con resistencia a la insulina [50]. Mientras que en ratones, las alteraciones en el gen de IRS-1, resulta en resistencia a la insulina, principalmente en músculo y tejido adiposo [51]. Además, los ratones knock-out del gen *IRS-1*, muestran una forma leve de resistencia a la insulina; mientras que los ratones heterocigotos, (+/-) del mismo gen, carecen de cualquier fenotipo diabético significativo. Por otro lado, los ratones knock-out para *IRS-2*, desarrollan el fenotipo diabético como resultado de una fuerte resistencia a la insulina combinada con insuficiencia de las células- β [52-54]. En un estudio se demostró que en los hijos jóvenes de padres diabéticos con resistencia a la insulina, IRS-1 es fosforilada en residuos de serina [55]. Estudios recientes, han demostrado que la proteína IRS-1, en modelos de roedores resistentes a la insulina, se encuentra hiperfosforilada en residuos de serina (Ser³⁰², Ser³⁰⁷, Ser⁶¹², Ser⁶³²). Mientras que la expresión músculo específica de una IRS-1 mutante en ratones vivos (Ser \rightarrow Ala³⁰², Ser \rightarrow Ala³⁰⁷, Ser \rightarrow Ala⁶¹², Ser \rightarrow Ala⁶³²), demostró ser protectora de la resistencia a la insulina inducida por dieta alta en grasas [56-60]. Además, los estudios *in-vitro*, sugieren que la fosforilación en residuos de serina de IRS-1, puede llevar a la disociación entre IR e IRS-1 y entre IRS-1 y PI3K o bien aumentar la degradación de IRS-1 [57, 61-65]. Adicionalmente, existe evidencia que indica que la adipocina TNF- β , incrementa la fosforilación en residuos de serina de IRS-1 y desregula la expresión de GLUT4 [66].

El conjunto de estas evidencias indican que cualquier alteración en las proteínas IRS, puede afectar la transducción de la señal de insulina y como consecuencia derivar en su resistencia.

1.5.1.2. ALTERACIONES A NIVEL DE LA PI3K.

Otro mecanismo que potencialmente puede derivar en resistencia a la insulina, es un desequilibrio en la regulación de la expresión de la subunidad reguladora de PI3K, (p85) y de IRS-1; originando, en consecuencia, una disminución en la actividad cinasa de PI3K y por tanto, una disminución de sus efectos río abajo. La familia de las PI3K está dividida en tres diferentes clases. La primera clase, se encuentra en forma de heterodímeros, consistiendo de una subunidad reguladora denominada p85, la cual está fuertemente asociada con la subunidad catalítica p110. En condiciones normales, p85 se encuentra en exceso respecto a p110, formando un "pool" de monómeros p85 no asociados a la subunidad catalítica, p110. Sin embargo, existe un equilibrio entre los monómeros libres de p85 y los heterodímeros p85-p110 (PI3K) [67, 68]. Debido a que los monómeros p85 y los heterodímeros p85-p110, compiten por los mismos sitios de unión en las proteínas IRS fosforiladas en residuos de tirosina, cualquier desbalance en p85 o IRS, pudiera incrementar o disminuir la actividad cinasa de PI3K [69].

Existe evidencia que apoya este mecanismo de resistencia a la insulina. Barbour y colaboradores, demostraron en ratones transgénicos que la hPGH, provoca resistencia a la insulina, específicamente por el incremento de la expresión de p85; lo que provocó una disminución en la asociación inducida por insulina, entre IRS-1 y el heterodímero p85-p110; reduciendo, en consecuencia, la activación de la PI3K y afectando la señalización de insulina a este nivel. [70, 71]. En otro estudio se demostró que la remisión de la resistencia a la insulina posparto, en mujeres no obesas, estuvo asociado con una disminución en la expresión de p85 y un aumento en la expresión de IRS-1 [72].

1.5.1.3. ALTERACIONES A NIVEL DE AKT/PKB.

La evidencia obtenida en animales knockout para el gen de la cinasa de serina/treonina AKT/PKB, demuestran que ésta, se requiere para la homeostasis de glucosa. En la señalización de insulina río abajo de PI3K se encuentra AKT/PKB, la cual en hígado, media los efectos inducidos por la insulina, tales como la activación de la síntesis de glucógeno y la inhibición de la gluconeogénesis, entre otros.

Por otro lado, en músculo esquelético y tejido adiposo, AKT/PKB promueve, entre otros efectos, la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática, inducida por insulina. Se ha demostrado que los ratones knock-out para la isoforma AKT2, desarrollan resistencia a la insulina con un fenotipo que se asemeja mucho al de la diabetes tipo 2 en humanos [73]. De manera consistente, un estudio enfocado en la búsqueda de mutaciones humanas en la cascada de señalización río abajo del receptor de insulina, encontró una mutación en el dominio cinasa de AKT2 de pérdida de función (AKT2 R274H), en una familia de pacientes con resistencia a la insulina severa. La expresión de ésta AKT2 mutante en cultivos celulares, fue incapaz de fosforilar sus sustratos río abajo; uno de ellos, el factor de transcripción FOXO-1, cuya fosforilación mediada por AKT2, lo excluye del núcleo, regulando así la expresión de sus genes blanco, como los genes de la PEPCK y la G6Pasa, dos enzimas gluconeogénicas reguladoras [74]. Además, los experimentos con de genes reporteros construidos con promotores para PEPCK y G6Pasa que contienen elementos de respuesta a insulina, demuestran que FOXO-1 y FOXO-3 participan en la regulación de estos genes. La falta de regulación negativa de estas dos enzimas gluconeogénicas reguladoras, incrementa la gluconeogénesis; lo que deriva en hiperglucemia contribuyendo así, con la resistencia a la insulina [75, 76].

1.5.1.4. ALTERACIONES A NIVEL DE PKC.

Las isoformas de PKC están clasificados como: clásicas (cPKC α , β I, BII, γ), nuevas (nPKC δ , ϵ , θ , η) y atípicas (aPKC ζ , λ). Las cPKCs son activadas por Ca^{+2} y DAG, las nPKCs son activadas únicamente por DAG y las aPKCs no son activadas ni por Ca^{+2} ni por DAG. De todas estas isoformas de PKC, se dice que las nPKC pueden tener un papel modulador en la señalización de insulina. La evidencia reciente ha demostrado un vínculo entre nPKC y la resistencia a la insulina inducida por los ácidos grasos libres; la infusión de lípidos en ratas y seres humanos altera la captación de glucosa en músculo estimulada por insulina y concomitantemente activo la PKC θ y la PKC δ [77, 78]. La PKC δ se ha demostrado que puede ser un posible candidato para la fosforilación de IR en residuos de serina [79] resultando en la alteración de la señalización de insulina y derivando en resistencia a la insulina. Claramente, el IR es uno de los principales blancos en la alteración de la señalización de insulina inducida por ácidos grasos libres. Los estudios llevados a cabo in vivo han sugerido que la captación de glucosa más que su metabolismo intracelular, es el paso limitante de la resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos en humanos [48]. Esto sugiere un mecanismo en el cual la acumulación de ácidos grasos intracelulares o sus metabolitos, resulta en la alteración de la señalización de insulina y en consecuencia en una disminución en el reclutamiento de transportadores GLUT4 hacia la membrana celular. La PDK1 puede directamente fosforilar a todas las PKCs, incluyendo las nPKCs [80]. Se ha demostrado una relación entre la isoforma PKC ϵ y la resistencia a la insulina.

La fosforilación de PKC ϵ de manera independiente de PDK1 se ha demostrado debido a la presencia de ácidos grasos. La incubación de células HEPG2 con ácido mirístico provoca miristoilación de PKC ϵ , lo que resulta en una fosforilación constitutiva de PKC ϵ en la treonina 566 y serina 729 de su dominio cinasa. Esta fosforilación es totalmente independiente de PDK1, lo cual se demostró utilizando células knock-out para PDK1. Por otro lado, la adición de palmitato a células de músculo esquelético o adipocitos provoca la palmitoilación de PKC ϵ , [81, 82]. Considerando lo anterior, resulta factible que los ácidos grasos libres provoquen la fosforilación constitutiva de PKC ϵ en una forma independiente de PDK1, lo que provoca su traslocación al núcleo y una vez en el núcleo pudiera inhibir la transcripción del gen de IR mediante la fosforilación del factor transcripcional HMGA1 necesario para la expresión del gen IR [83] y en consecuencia provocar resistencia a la insulina.

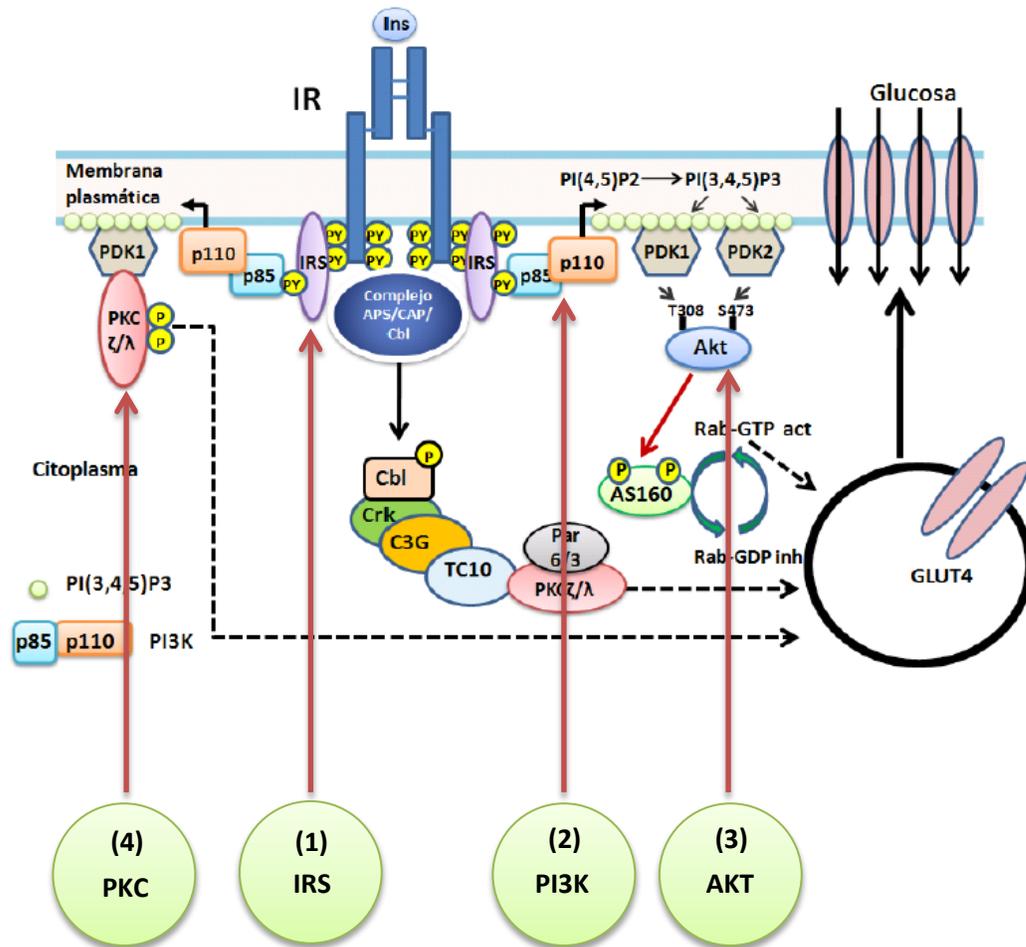


Fig. 14. Alteraciones de la señalización a la insulina que derivan en su resistencia. Modificada de Olivares Reyes JA y Arellano Plancarte 2008 [1]. La figura muestra la señalización de la insulina que induce la traslocación del transportador GLUT4 del citosol a la membrana plasmática de las células sensibles a insulina. La proteína indicada por la flecha, indica el nivel en que se han descrito alteraciones en la señalización de insulina que conducen a su resistencia. (1) Alteración de la señalización de insulina a nivel de IRS. (2) Alteración de la señalización de insulina a nivel de PI3K. (3) Alteración de la señalización de insulina a nivel de AKT.

1.6. BASES GENÉTICAS DE LA DT2.

El hecho de que la prevalencia de la DT2 exhibe diferencias geográficas sugiere diferencias raciales, lo cual pone en evidencia que la diabetes, al igual que otras enfermedades comunes, como la hipertensión, la obesidad o la aterosclerosis, tienen un claro componente genético [84]. Distintos genes y regiones cromosómicas han sido identificados, las cuales confieren susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad. En particular para la diabetes tipo 2 se han identificado distintas regiones cromosómicas de susceptibilidad en población México-Americana en los cromosomas 2, 6, 10, 11, 15 y en los cromosomas 1, 5, 12 y 20 para población caucásica. Cada una de estas regiones contiene uno o más genes de susceptibilidad [21, 49]. El hallazgo de que distintas regiones cromosómicas se ven implicadas en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad en distintas poblaciones es la evidencia más clara de su heterogeneidad genética; tal que distintos genes y combinaciones de estos predisponen al desarrollo de la enfermedad en distintos grupos étnicos. Aunque la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 poseen distintos genes de susceptibilidad y en ellos el padecimiento es poligénico, también existen pacientes con diabetes tipo 2 con alteración en un único gen (forma monogénica). Se calcula que entre un 5 y un 20% de los individuos con diabetes tipo 2 podrían ser sujetos MODY [21, 49].

Las características que definen a este subtipo de diabetes son la edad temprana de aparición, el patrón de herencia autosómico dominante y un defecto en la secreción y/o síntesis de insulina. Se han descrito hasta el momento 7 distintos genes implicados en el desarrollo del subtipo MODY en distintas poblaciones. Seis de estos genes codifican para proteínas conocidas como factores de transcripción: *HNF-1 α* , *HNF-4 α* , *IPF- 1*, *HNF-1b*, *Beta 2/Neuro D1* e *Isl-1*, además del gen que codifica para la enzima Glucocinasa [21, 49]. En población mexicana el 10% de los pacientes con diabetes de aparición temprana (antes de los 40 años de edad) tienen mutaciones en dos de los genes MODY descritos en otras poblaciones *HNF-1 α* y *HNF-4 α* . Estos pacientes portan mutaciones en dos sitios definidos: el exón 4 del gen *HNF-4 α* y el exón 7 del gen *HNF-1 α* . Sin embargo, hasta el momento no se han identificado mutaciones en pacientes diabéticos de población mexicana en los genes de la glucocinasa, el gen *IPF-1* o el gen *HNF-1 β* . Adicionalmente se han podido mapear al menos tres regiones cromosómicas nuevas en familias MODY mexicanas en los cromosomas 1, 6 y 15 [21, 49]. El estudio de las bases genéticas de la diabetes resulta fundamental para entender este padecimiento como un conjunto de enfermedades de etiología diversa (distintos genes y combinaciones como causa de diabetes en distintos individuos). La identificación de las variantes genéticas que predisponen el desarrollo de esta patología, ayudará a identificar individuos potencialmente susceptibles a desarrollar DT2, permitiendo retrasar la manifestación de la misma así como de sus complicaciones.

2. JUSTIFICACIÓN.

A pesar del conocimiento de que la DT2 posee un fuerte componente genético, no se han identificado por completo los genes que predisponen a su aparición. Sin embargo, continuamente se publican estudios que vinculan mutaciones en distintos genes con un riesgo relativo para el desarrollo de esta patología.

Además, en algunas poblaciones, estos polimorfismos se encuentran ausentes o aún no se han investigado; mientras que su presencia en otras, no explica en su totalidad el desarrollo de la enfermedad.

Por lo anterior, resulta importante crear una base de datos de los distintos polimorfismos que ya han sido asociados con DT2 en diferentes poblaciones, con la finalidad de sentar las bases para su investigación futura en una población tan susceptible como la mexicana.

3. OBJETIVO GENERAL.

- Conformar una base de datos de los polimorfismos genéticos que hayan sido asociados con la diabetes tipo 2 en diferentes poblaciones.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Construir herramientas esquemáticas que permitan condensar la información proporcionando datos de manera rápida sobre:
 - El impacto de los avances tecnológicos y científicos sobre la investigación en diabetes.
 - La localización cromosómica de los genes que albergan las distintas mutaciones asociadas con la DT2.
 - Sus productos génicos.
 - La función celular de los productos génicos así como su localización subcelular.
 - El número de identificación internacional de los polimorfismos (rf number).
 - El efecto asociado con alelo de riesgo.
 - La frecuencia de los alelos en la población estudiada.
 - Método estadístico utilizado para establecer la asociación con DT2.
 - La fuente de consulta.

4. MÉTODOS.

Investigación de tipo bibliográfica retrospectiva transversal, bajo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Cualquier artículo científico que proporcionen evidencia de asociación entre la presencia de un polimorfismo y DT2.
- Que hayan sido publicados hasta enero del 2012.

4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Aquellos artículos científicos publicados después de enero del 2012.

5. RESULTADOS.

Como primer paso de la presente investigación, se recabo información bibliográfica disponible en línea cuyo contenido hiciera mención de polimorfismos y su asociación con diabetes tipo 2 pero que a su vez cumplieran con los criterios de inclusión previamente establecidos. Para lo cual, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “Polimorfismos y diabetes tipo 2”, “Asociación de polimorfismos y DM2”, “Base genética de la DM2”, “Estudios GWAS para DM2”, “Meta-análisis y DM2”, así como la consulta de las citas bibliográficas de cada artículo obtenido mediante esta estrategia. De esta manera, se obtuvo el grueso de nuestros resultados. El siguiente paso fue la extracción y modelamiento de los datos para cumplir con los objetivos previamente establecidos.

5.1. EL IMPACTO DE LOS AVANCES CIENTÍFICOS Y TECNOLÓGICOS SOBRE LA INVESTIGACIÓN EN DIABETES.

En los últimos 80 años, los diferentes avances científicos y tecnológicos en áreas como la genética y la biología molecular y celular, han impulsado la investigación científica de enfermedades de origen genético tales como la diabetes tipo 2; este hecho ha redundado en un mejor entendimiento de esta patología. Lo anterior puede demostrarse realizando una comparación cronológica del número de publicaciones relacionadas al estudio de la diabetes respecto a diferentes descubrimientos científicos o innovaciones técnicas desarrolladas durante cierta ventana de tiempo.

Haciendo uso de bases de datos científicas con acceso vía internet, se realizaron búsquedas de artículos utilizando los términos de búsqueda tales como: “diabetes”, “diabetes tipo 1”, “diabetes tipo2”, “polimorfismos y diabetes” por década a partir de 1930. El número de publicaciones así resultantes se graficaron con respecto al tiempo (fig. 15).

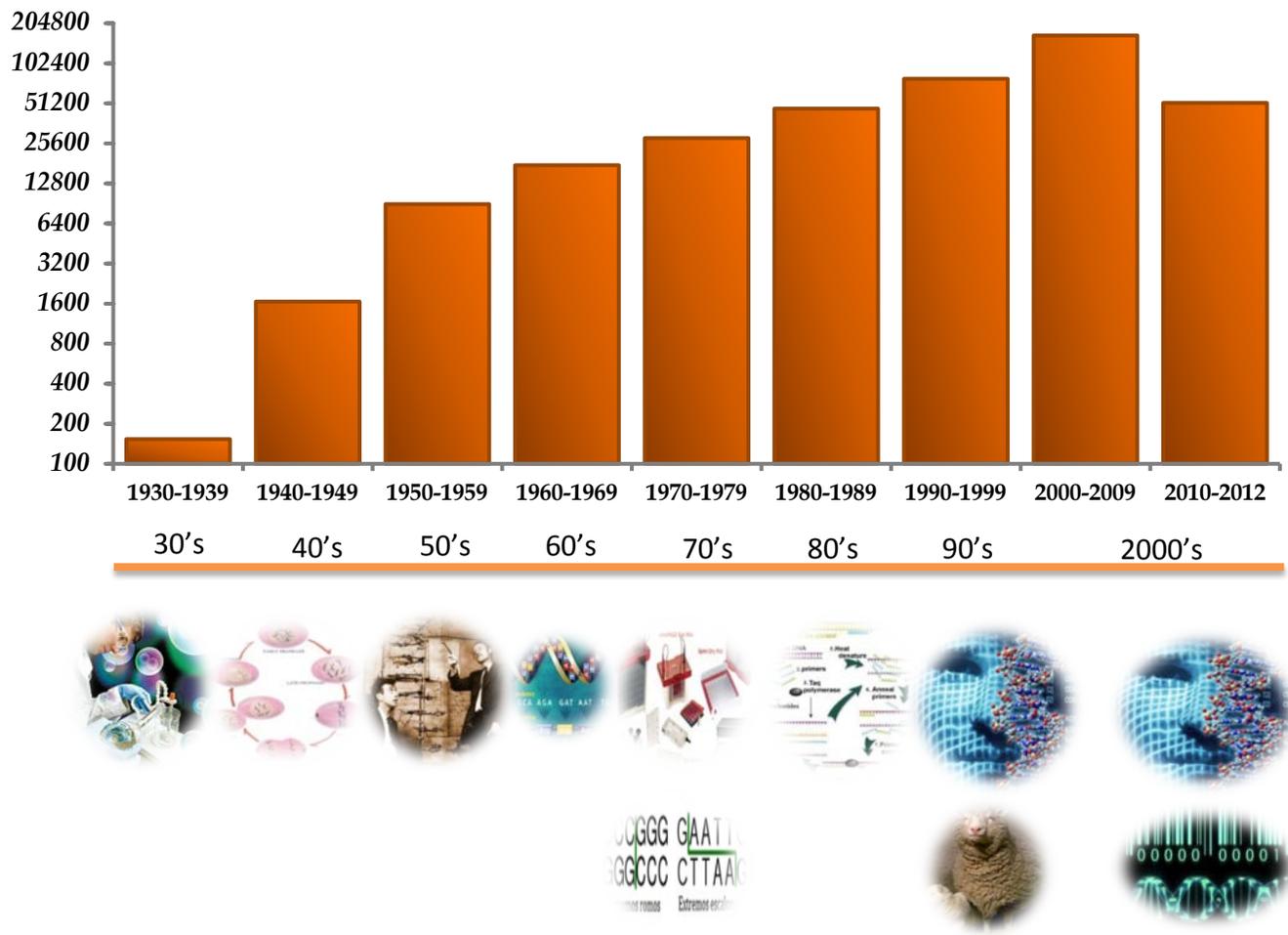


Fig. 15. Comparación cronológica entre el número de publicaciones relacionadas con diabetes y sucesos científicos importantes. Se observa un incremento progresivo del número de publicaciones que se obtienen por década. Interesantemente el número de publicaciones generadas entre el 2010 y 2012, constituyen la tercera parte del total de publicaciones realizadas en toda la primera década del 2000.

La figura 15, ilustra algunos acontecimientos históricos que fueron relevantes para impulsar la investigación en las ciencias de la salud. Sin embargo, dada la importancia de algunos otros, la tabla 4 contiene una cronología más extensa.

Tabla 4. Descripción Cronológica De Acontecimientos Científicos y Tecnológicos

AÑO	DESCRIPCIÓN
1944	Descubrimiento del ADN como molécula contenedora del material hereditario por Oswald Avery, Colin McLeod y Maclyn McCarty.
1952	Alfred Hershey y Martha Chase, aportan evidencia contundente sobre las postulaciones de Avery, McLeod y McCarty.
1953	Se descubre la conformación en doble hélice del ADN por James Watson y Francis Crick.
1961	Se descubre que el código genético esta codificado en tripletes de nucleótidos.
1970	Se descubren las primeras enzimas de restricción en la bacteria <i>Haemophilus influenzae</i> .
1975	Se desarrolla la técnica de Southern blot por Edwin Southern.
1977	Se secuencian por primera vez el genoma completo de un bacteriófago por Fred Sanger.
1977	Se desarrolla la técnica de Northern blot por James Alwine, David Kemp y George Stark en la Universidad de Stanford.
1986	Se Desarrolla la técnica de PCR por Kary Mullis.
1990	Se inicia el Proyecto del Genoma Humano.
1995	Se da a conocer por primera vez la secuencia completa de un eucariota, la levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
1998	Se da a conocer por primera vez la secuencia completa de un eucariota pluricelular, el nematodo <i>Caenorhabditis elegans</i> .
2003	Se consigue secuenciar completamente el genoma humano.

5.2 IDENTIFICACIÓN DE GENES ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 Y LA FUNCIÓN DE SUS PRODUCTOS GÉNICOS.

Se encontraron 113 polimorfismos asociados a diabetes tipo 2, distribuidos en 43 genes con funciones celulares distintas, tales como: Transportadores, Receptores, Enzimas, Factores de transcripción y en algunos casos aún se desconoce la función de su producto. Estos genes son presentados a continuación en una tabla conformando así una base de datos en la que se puede consultar información tal como: Nombre, Cromosoma, Tamaño, Función y Descripción del gen, así como la referencia de los datos presentados (**Tabla 5**).

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2.

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>ADAMTS9</i>	3p14.1	172,347 pb	Enzima	Codifica para una proteína secretable con función de desintegrina y metaloproteínasa con motivos para trombospondina.	[85]
<i>ADIPOQ</i>	3q27.3	15,790 pb	Hormona	Se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. Codifica para una proteína con similitud a las colágenas X,VIII y factor del complemento C1q.	[86]
<i>BCL11A</i>	2p16.1	102,401 pb	Proteína celular	Codifica para una proteína que funciona como un factor esencial en la linfogénesis, también actúa como un proto-oncogen para células mieloides y células B. Puede tener un papel importante en la leucemiogénesis y hematopoyesis.	[87]
<i>CAPN10</i>	2q37.3	30,990 pb	Enzima	Codifica para la subunidad catalítica de una familia de proteínas heterodiméricas ubicuas con función de proteasas no lisosomales dependientes de calcio que participa en la proteólisis de sustratos involucrados en la remodelación del citoesqueleto y la transducción de señales.	[88]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>CDK5</i>	7q36.1	4,719 pb	Enzima	Codifica para una cinasa heterodimérica de serina/treonina dependiente de ciclinas	[89]
<i>CDKAL1</i>	6p22.3	697,948 pb	Indeterminado	Actualmente se desconoce más acerca de su función.	[85, 90-92]
<i>CDKN2A/CDKN2B</i>	9p21.3	27,550 pb	Proteína celular	Codifica para una proteína que puede inducir el arresto celular en las fases G1 y G2. Actúa como supresor de tumores inhibiendo la acción oncogénica de MDM2 mediante su secuestro en el núcleo, lo que protege a p53 de su degradación mediada por MDM2. El gen CDKN2B codifica para una proteína que inhibe a proteínas cinasas dependientes de ciclina como CDK4 o CDK6, de esta manera la proteína codificada funciona como un regulador que controla la progresión de la fase G1 del ciclo celular.	[85, 89, 91, 92]
<i>CENTD2</i>	11q13.4	108,531 pb	Indeterminado	Hasta el momento se desconoce su función.	[87]
<i>CHCHD9</i>	9q21.31	774 pb	Indeterminado	Hasta el momento se desconoce su función.	[87]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>DUSP9</i>	Xq28	8,885 pb	Enzima	Codifica para una proteína miembro de una subfamilia de fosfatasa de especificidad dual, desactivando sus cinasas blanco por desfosforilación en residuos de serina/treonina y tirosina. Regula negativamente a miembros de la superfamilia de MAPK, los cuales están asociados con proliferación y diferenciación celular.	[87]
<i>EXT2</i>	11p11.2	149,882 pb	Enzima	Codifica para una de las dos glucosiltransferasas involucradas en la elongación de la cadena de sulfato de heparán	[91, 92]
<i>FTO</i>	16q12.2	417,979 pb	Proteína celular	Hasta el momento se desconoce su función.	[85, 89, 91]
<i>HHEX</i>	10q23.33	7,464 pb	Factor de transcripción	Codifica para un miembro de factores de transcripción de la familia homeobox, muchos de los cuales están involucrados en procesos del desarrollo. La expresión específica en células hematopoyéticas sugiere que esta proteína puede participar en la diferenciación hematopoyética.	[85, 91, 92]
<i>HK1</i>	10q22.1	131,899 pb	Enzima	Codifica para la hexocinasa que produce glucosa-6-fosfato, el cual es el primer paso de la ruta metabólica de la glucosa (glucolisis). Se expresa de manera ubicua, se localiza membrana mitocondrial externa. Las mutaciones en este gen se han asociado con anemia hemolítica por deficiencia de hexocinasa.	[93]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>HMGA2</i>	12q15	142,165 pb	Factor de transcripción	Codifica para una proteína de una gran familia de proteínas no de alta movilidad cromosomal no histónicas que participan en los "enhanceomas". Además puede actuar como factor de regulación transcripcional. Un estudio en ratones "knock-out" para este gen demuestra que está involucrado en la obesidad inducida por la dieta.	[87]
<i>HNF1A</i>	12q24.31	25,401 pb	Factor de transcripción	Codifica para un factor de transcripción requerido para la expresión de varios genes específicos de hígado. Actúa en forma de homodímero, los defectos en este gen provocan diabetes tipo MODY (MODY3)	[87]
<i>HNF4A</i>	20q13.12	75,691 pb	Factor de transcripción	Codifica para un factor de transcripción el cual se une al DNA como homodímero, controlando de la expresión de diversos gene, incluyendo al <i>HNF1A</i> . Participa en el desarrollo de hígado, riñón e intestinos. Las mutaciones en este gen han sido asociadas con diabetes tipo 1 autosómica dominante.	[94-99]
<i>IGF2BP2</i>	3q27.2	181,318 pb	Proteína celular	Codifica para un miembro de la familia de proteínas de unión al mRNA IGF-II. Regulan la traducción del IGF2 mediante la unión a su mRNA.	[89, 91, 92]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>IRS1</i>	2q36.3	68,443 pb	Proteína celular	Codifica para una proteína que es fosforilada por la tirosina cinasa del receptor para insulina. Puede mediar el control de varios procesos celulares dependientes de insulina.	[87, 100]
<i>JAZF1</i>	7p15.1	350,246 pb	Factor de transcripción	Codifica para una factor transcripcional tipo dedos de zinc	[85]
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	4,084 pb	Canal iónico	Codifica para un canal rectificante de potasio, se encuentra asociado con el receptor para sulfonilureas (SUR)	[85, 89, 91]
<i>KCNQ1</i>	11p15.5	404,427 pb	Canal iónico	Codifica para un canal de potasio sensible al voltaje requerido para la fase de repolarización del potencial de acción cardiaco	[87]
<i>KLF14</i>	7q32.3	1,493 pb	Factor de transcripción	Codifica para un factor de transcripción	[87]
<i>LEP</i>	7q32.1	16,352 pb	Hormona	Codifica para una proteína secretable por los adipocitos, la cual tiene un papel importante en la regulación del peso corporal. Actúa como una hormona y se encuentra también involucrada en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria.	[101]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>LEPR</i>	1p31.3	220995 pb	Receptor	Codifica para la proteína que funciona como receptor para la Leptina, está involucrado en la regulación del metabolismo de la grasa así como también en una ruta hematopoyética que es requerida para una linfopoyesis normal.	[101]
<i>LOC387761</i>			Indeterminado	Actualmente se desconoce más acerca de su función.	[92]
<i>LOC64673, IRS1</i>	2q36.3	68,443 pb	Indeterminado	Actualmente se desconoce más acerca de su función.	[90]
<i>MTNR1B</i>	11q21-q22	15,444 pb	Receptor	Codifica para una de las dos formas de alta afinidad del receptor para melatonina, la principal hormona secretada por la glándula pineal.	[87]
<i>NAT2</i>	8p22	9,974 pb	Enzima	Este gen codifica para la enzima N-Acetil-transferasa que participa en la activación y desactivación de arilaminas y fármacos de hidracina	[102]
<i>NOTCH2-ADAM30</i>	1p11.2	N/D	Indeterminado	Hasta el momento se desconoce su función.	[85]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>PON-1</i>	7q21.3	98,686 pb	Enzima	Codifica para una enzima con actividad de arilesterasa que cumple una función protectora de las lipoproteínas de baja densidad contra la modificación oxidativa y los eventos consecuentes que llevan a la formación de ateromas	[103]
<i>PPARG2</i>	3p25.2	146,989 pb	Factor de transcripción	Codifica para un miembro de los receptores activados por el proliferador del peroxisoma, que son receptores nucleares que una vez activados por su ligando forman heterodímeros con el RXR para actuar como factores de transcripción de sus genes blanco. Es un regulador clave en la diferenciación del adipocito y la homeostasis de la glucosa.	[85, 89]
<i>PRC1</i>	15q26.1	28,537 pb	Proteína celular	Codifica para una proteína involucrada en la citocinesis	[87]
<i>SLC2A2</i>	3q26.2	30,632 pb	Transportador	Codifica para un miembro de la familia de transportadores de glucosa (GLUT2). Se localiza en la membrana celular de los hepatocitos, células beta, enterocitos y células del epitelio renal. Debido a su baja afinidad por la glucosa, se ha sugerido que adopta un papel de sensor.	[104]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>SLC30A8</i>	8q24.11	226,442 pb	Transportador	Codifica para un transportador de zinc. Facilita la acumulación de Zn en vesículas. Es expresado a altos niveles en el páncreas particularmente en los islotes de Langerhans colocaliza con la insulina en su ruta de secreción. Puede ser el principal proveedor de Zn para la maduración y procesos de almacenamiento de la insulina en la célula beta.	[85, 89, 91, 92]
<i>TCF7L2</i>	10q25.2	217,429 pb	Factor de transcripción	Codifica para un factor de transcripción que tiene un papel importante en la ruta de señalización de Wnt. Está implicado en la homeostasis de la glucosa en sangre.	[89, 90, 105]
<i>THADA</i>	2p21	429,386 pb	Indeterminado	Hasta el momento se desconoce su función.	[85]
<i>TP53INP1</i>	8q22.1	23,440 pb	Proteína celular	En respuesta a rupturas de DNA de doble cadena, promueve la fosforilación de p53/TP53 y la subsecuente apoptosis.	[87]
<i>TSPAN8-LGR5</i>	12q21.1	Indeterminado	Indeterminado	Hasta el momento se desconoce su función.	[85]

TABLA 5. BASE DE DATOS DE GENES ASOCIADOS CON DIABETES TIPO 2. (Cont.)

GEN	CROMOSOMA	TAMAÑO	FUNCIÓN	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
<i>UCP2</i>	11q13.4	8,641 pb	Transportador	Codifica para la proteína desacoplante mitocondrial que funciona como un transportador de protones que rompe la coordinación entre la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP disipando la energía en forma de calor.	
<i>WFS1</i>	4p16.1	33,417 pb	Proteína celular	Codifica para una proteína transmembranal principalmente localizada en la membrana del retículo endoplásmico y ubicuamente expresada a altos niveles en cerebro, páncreas, corazón y células beta. Participa en la homeostasis del calcio intracelular modulando el reabastecimiento de los almacenes del retículo endoplásmico.	[85, 90]
<i>ZBED3</i>	5q13.3	15,252 pb	Indeterminado	Hasta el momento se desconoce su función.	[87]
<i>ZFAND6</i>	15q25.1	78,826 pb	Indeterminado	Hasta el momento se desconoce su función.	[87]

5.3 LOCALIZACIÓN SUBCELULAR DE LOS PRODUCTOS GÉNICOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2.

La fig. 16 permite visualizar de manera global la localización subcelular de los productos de genes asociados con diabetes tipo 2.

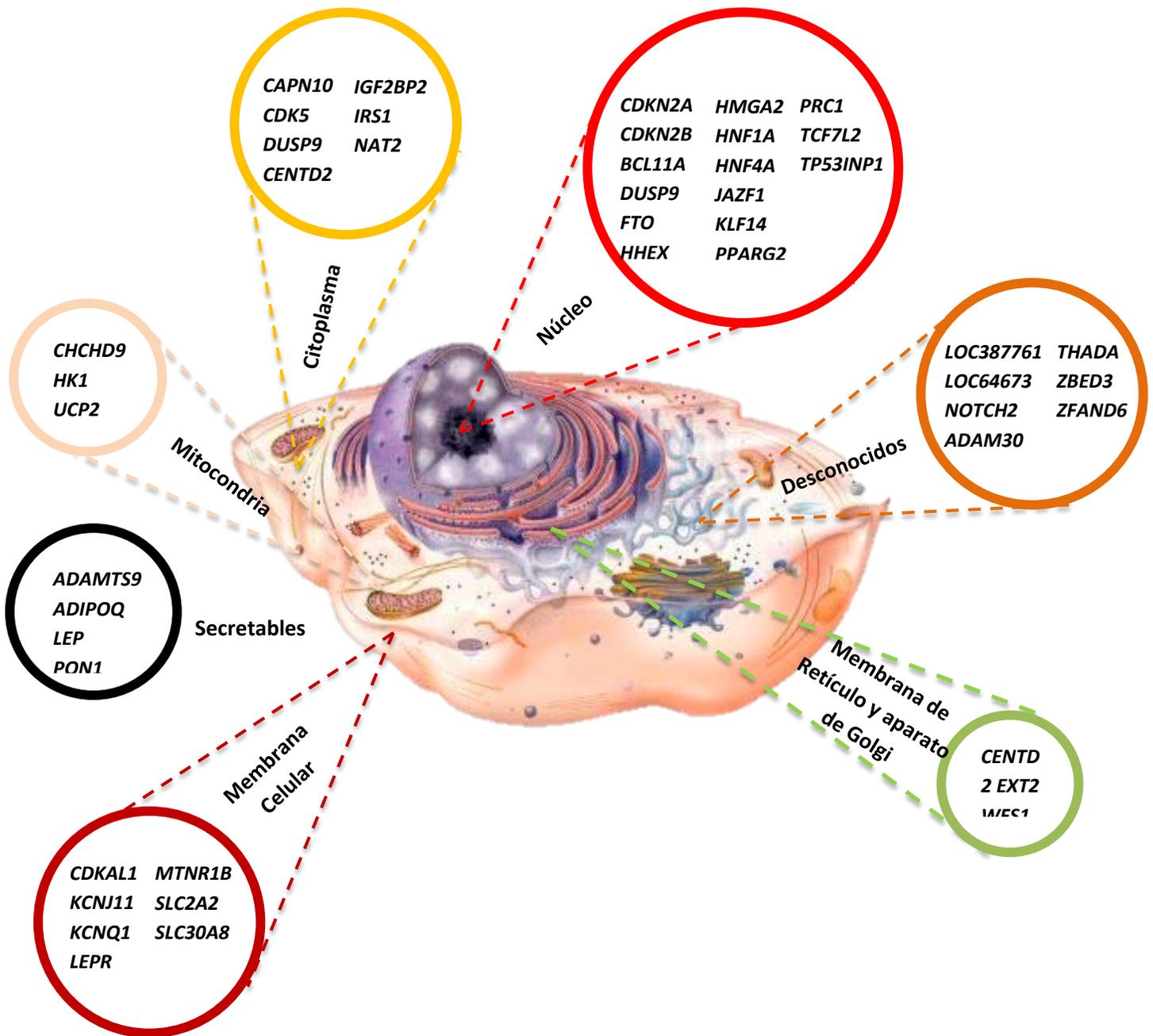


Fig. 16. Localización subcelular de los productos génicos asociados a DT2. Se muestra mediante proyecciones y esferas el nombre del gen asociado a DT2, así como la localización subcelular de sus productos proteicos.

5.4 IDENTIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS GÉNICOS MAYORMENTE ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2.

Esta investigación reveló distintos procesos celulares que dependen de genes cuyos polimorfismos se asocian en algún grado con diabetes tipo 2. De acuerdo con estos datos, la mayoría de los genes polimórficos que se asocian a este tipo de diabetes, codifican para Enzimas, Factores de Transcripción y Proteínas celulares. Sin embargo, en estos mismos datos existe un gran porcentaje de genes de los cuales aún se desconoce la función de su producto y por ende el mecanismo celular involucrado en el desarrollo de la DT2. La fig. 17, pone de manifiesto la compleja multigenicidad de la diabetes tipo 2.

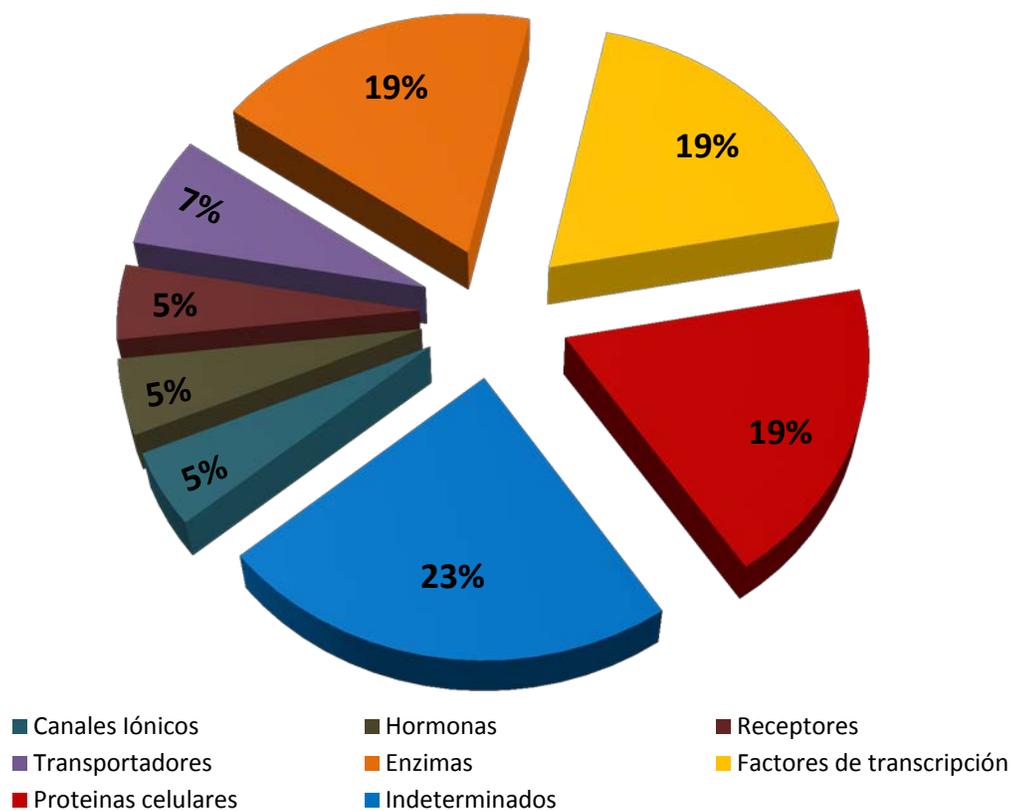


Fig. 17. Función celular de genes polimórficos para DT2. Se puede observar que la mayor parte de los genes polimórficos asociados a DT2, codifican para enzimas, factores de transcripción y proteínas celulares. Además en un gran porcentaje se desconoce la función que desarrolla el producto de este tipo de genes.

5.5. CONFORMACIÓN DE UNA BASE DE DATOS DE GENES Y POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2.

A continuación se muestran los 113 polimorfismos asociados a diabetes tipo 2 que se identificaron mediante ésta revisión bibliográfica, cada uno de estos son presentados mediante el uso de tablas, que en su conjunto conforman una base de datos (**Tabla 6**) en la que se puede consultar información como: nombre del gen, referencia numérica de la variante (rs), frecuencias alélicas, grado de asociación con DT2, método estadístico para establecer la asociación, población de estudio y la(s) referencia(s) de los datos presentados.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2.

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
LEPR	rs1137100	G=0.827	A=0.173	1.25 (0.54–2.87) p=0.604	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs12033452	A=0.85	C=0.15	1.53 (0.56–4.15) p=0.408	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs1137101	G=0.876	A=0.124	0.45 (0.14–1.42) p= 0.172	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs3790419	T=0.945	C=0.055	1.4 2 (0.12–16.73) p= 0.782	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs8179183	G=0.945	C=0.055	1.32 (0.82–2.11) p=0.253	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs4655566	A=0.951	G=0.049	1.62 (0.88–2.97) p=0.118	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs7518632	A=0.972	G=0.028	1.22 (0.89–1.68) p=0.210	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs13306523	C=0.964	T=0.036	1.13 (0.64–1.98) p=0.671	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs6673324	A=0.9	G=0.1	1.12 (0.76–1.65) p=0.559	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
NOTCH2-ADAM30	rs2641348	T=0.972	C=0.028	1.071 (0.801–1.433) p=0.6443	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
BCL11A	rs243021	A=0.46	G=0.54	1.08 (1.06–1.10) p=2.9 × 10 ⁻¹⁵ *	GWAS	Caucásica	[87]
THADA	rs7578597	T=0.994	C=0.006	1.013 (0.548–1.873) p=0.9661	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
IRS1	rs1801276	C=89.3	G=10.7	0.88 (0.60-1.30) p=0.95	Casos-Controles	Mestizo Mexicana	[100]
	rs3731594	G=98.3	A=1.7	0.61 (0.27-1.4) p=0.31	Casos-Controles	Mestizo Mexicana	[100]
	rs1801278	G=92.1	A=7.9	2.91 (1.73-4.90) p<0.0001*	Casos-Controles	Mestizo Mexicana	[100]
	rs1801108	G=79.1	C=20.9	0.91 (0.66-1.25) p=0.32	Casos-Controles	Mestizo Mexicana	[100]
	rs7578326	A=0.64	G=0.36	1.11 (1.08–1.13) p=5.4×10 ⁻²⁰ *	GWAS	Caucásica	[87]
CAPN10	rs2975760	T=0.76	C=0.24	Haplotipo (C,G,del,C) Vs (T,G,del,C) 0.98 (0.66-1.45) p=0.941	Casos -Controles	Hindú	[88]
	rs3792267	G=0.98	A=0.02				
	rs3842570	(del.) 32 pb=0.45	(Ins.) 32 pb= 0.55				
	rs5030952	C=0.96	T=0.04				
LOC64673, IRS1	rs2943641	T=0.666	C=0.334	1.19 (1.13-1.25) p=9.28×10 ⁻¹² *	GWAS	Caucásica	[90]
ADAMTS9	rs4607103	C=0.635	T=0.365	1.030 (0.934–1.137) p=0.5510	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]

*Asociación estadísticamente significativa p < 0.05. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
PPARG2	rs1801282	C=0.90	G=0.1	0.84 (0.61–1.17) p=0.3	Casos-Controles	Asiática (Indios)	[89]
		C=0.950	G=0.05	1.246 (1.017–1.526) p=0.0335*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
SLC2A2	rs5393	A=ND	C=ND	5.56 (1.78-17.39) p=0.003*	Casos-Controles	Caucásicos (Finlandeses)	[104]
	rs5394	C=ND	T=ND	4.91 (1.56-15.46) p=0.007*	Casos-Controles	Caucásicos (Finlandeses)	[104]
	rs5400	C=ND	T=ND	3.78 (1.50-9.56) p=0.005*	Casos-Controles	Caucásicos (Finlandeses)	[104]
	rs5404	G=ND	A=ND	5.07 (1.61-15.92) p=0.005*	Casos-Controles	Caucásicos (Finlandeses)	[104]
IGF2BP2	rs4402960	G=0.61	T=0.39	1.37 (1.04–1.82) p=0.027*	Casos-Controles	Asiática (indios)	[89]
		G=0.677	T=0.323	1.05 (0.90-1.23) p=0.55	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91, 92]
		G=0.736	T=0.264	1.14 (0.95–1.35) p=0.16	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[91, 92]
	rs1470579	A=0.628	C=0.372	1.12 (0.96-1.30) p=0.16	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91, 92]
		A=0.728	C=0.272	1.15 (0.97–1.38) p=0.11	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
	rs7651090	A=0.718	G=0.282	1.200 (1.079–1.334) p=0.0008*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
ADIPOQ	rs17846866	T=0.86	G=0.14	1.28 (1.07 – 1.53), 0.006*	Casos-Controles	Asiática (Hindús)	[86]
WFS1	rs4689388	C=0.601	T=0.399	1.16 (1.10-1.21) p=1.11x10 ⁻⁸ *	GWAS	Caucásica	[90]
	rs10010131	G=0.955	A=0.045	1.213 (0.975–1.510) p=0.7816	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
ZBED3	rs4457053	A=0.74	G=0.26	1.08 (1.06–1.11) p=2.8 × 10 ⁻¹² *	GWAS	Caucásica	[87]

*Asociación estadísticamente significativa p < 0.05. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
CDKAL1	rs4712523	G=0.641	A=0.359	1.20 (1.14-1.26) p=2.20x10 ⁻¹² *	GWAS	Caucásica	[90, 91]
	rs7756992	A=0.486	G=0.514	1.20 (1.03-1.39) p=0.017*	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[90, 91]
	rs10946398	A=0.535	C=0.465	1.16(1-1.34) p=0.55	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[85, 90-92]
		A=0.5	C=0.5	1.47 (1.25-1.73) p=2.32x10 ⁻⁶ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
		A=0.559	C=0.441	1.114 (1.014-1.224) p=0.0241*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
	rs7754840	G=0.499	C=0.501	1.49 (1.27-1.75) p=8.91x10 ⁻⁷ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[92]
		G=0.560	C=0.440	1.127 (1.027-1.238) p=0.0119	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
	rs7756992	G=0.574	A=0.426	1.38 (1.17-1.62) p=9.35x10 ⁻⁵ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[92]
		G=0.548	A=0.452	1.158 (1.056-1.272) p=0.0020*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
	rs9465871	C=0.585	T=0.415	1.41 (1.21-1.66) p=1.80x10 ⁻⁵ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[92]
C=0.554		T=0.446	1.140 (1.039-1.251) p=0.0057*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]	
rs9460546	T=0.556	G=0.444	1.145 (1.041-1.260) p=0.0054	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]	
JAZF1	rs864754	T=0.759	A=0.241	1.046 (0.934-1.171) p=0.4364	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
PON-1	Q192R	Q=0.58	R=0.42	2.81 (1.90-4.15) p=0.0001*	Casos-Controles	Asiática (Indios Punjabis de la India)	[103]
	L55M	L=0.84	M=0.16	2.81 (1.90-4.15) p=0.0001*	Casos-Controles	Asiática (Indios Punjabis de la India)	[103]
	909G→C	G=0.51	C=0.49	1.57 (1.05-2.34) p=0.02*	Casos-Controles	Asiática (Indios Punjabis de la India)	[103]
	162A→G	A=0.535	G=0.47	1.31 (0.87-1.97) p=0.19	Casos-Controles	Asiática (Indios Punjabis de la India)	[103]
	108C→T	C=0.52	T=0.48	1.19 (0.80-1.78) p=0.37	Casos-Controles	Asiática (Indios Punjabis de la India)	[103]

*Asociación estadísticamente significativa p < 0.05. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
<i>LEP</i>	rs10954173	G=0.799	A=0.201	2.31 (1.08-4.91) p=0.030*	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs11761556	A=0.762	C=0.238	1.95 (1.03-3.68) p=0.040*	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
	rs13306517	A=0.975	G=0.025	1.16 (0.58-2.3) p=0.682	Casos-Controles	Asiática (Coreanos)	[101]
<i>KLF14</i>	rs972283	G=0.55	A=0.45	1.07 (1.05-1.10) p=2.2 × 10 ⁻¹⁰ *	GWAS	Caucásica	[87]
<i>CDK5</i>	rs7754840	G=0.73	C=0.27	1.06 (0.80-1.37) p=0.688	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[89]
<i>NAT2</i>	rs1801280	T=0.48	C=0.52	2.40 (1.10-5.25) p=0.028*	Casos-Controles	Caucásica	[102]
	rs1799930	G=0.77	A=0.23	0.20 (0.09-0.43) p<0.001*	Casos-Controles	Caucásica	[102]
<i>TP53/INP1</i>	rs896854	C=0.52	T=0.48	1.06 (1.04-1.09) p=9.9 × 10 ⁻¹⁰ *	GWAS	Caucásica	[87]
<i>SLC30A8</i>	rs13266634	C=0.73	T=0.27	0.99 (0.75-1.30) p=0.946	Casos-Controles	Asiática (indios)	[85, 89, 91, 92]
		C=0.604	T=0.396	1.19 (1.03-1.37) p=0.016*	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	
		C=0.583	T=0.417	1.09 (0.93-1.27) p=0.28	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
		C=0.613	T=0.387	1.251 (1.138-1.374)	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
<i>CDKN2A/CDKN2B</i>	rs10811661	T=0.89	C=0.11	0.84 (0.58-1.21) p=0.343	Casos-Controles	Asiática (Indios)	[85, 89, 91, 92]
		T=0.582	C=0.418	1.31 (1.12-1.54) p=0.0010*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
		T=0.604	C=0.396	1.406 (1.280-1.546) p=1.37x10 ⁻¹² *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
		T=0.613	C=0.387	1.22 (1.05-1.41) p=0.0076*	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	
	rs564398	T=0.836	C=0.164	1.08 (0.89-1.32) p=0.41	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[85, 89, 91, 92]
		T=0.869	C=0.131	1.07 (0.84-1.26) p=0.59	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
		T=0.880	C=0.120	1.020 (0.885-1.177) p=0.7826	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	

*Asociación estadísticamente significativa p < 0.05. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
<i>CHCHD9</i>	rs13292136	C=0.93	T=0.07	1.11 (1.07–1.15) $p=2.8 \times 10^{-8}$ *	GWAS	Caucásica	[87]
<i>HK1</i>	rs7072268	C=ND	T=ND	1.064 (1.021–1.11) $p=0.003$ *	Meta-análisis	Caucásicos	[93]
<i>HHEX</i>	rs1111875	T=0.674	C=0.326	1.30 (1.11–1.52) $p=0.0013$ *	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[89, 91, 92]
		T=0.624	C=0.376	1.64 (1.25–2.15) $p=0.0004$ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
		A=0.690	G=0.310	1.201 (1.085–1.330)	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
		T=0.763	G=0.237	1.40 (1.17–1.68) $p=2 \times 10^{-4}$ *	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[85]
	rs7923837	A=0.763	G=0.237	1.40 (1.17–1.68) $p=2 \times 10^{-4}$ *	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91, 92]
		A=0.748	G=0.252	1.45 (1.08–1.94) $p=0.0131$ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
	rs5015480	T=0.803	C=0.197	1.46 (1.20–1.77) $p=2 \times 10^{-4}$ *	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91, 92]
		T=0.782	C=0.218	1.79 (1.30–2.47) $p=0.0003$ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
	rs10509645	A=0.646	C=0.354	1.160 (1.052–1.280) $p=0.0031$ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
	rs10748582	A=0.762	T=0.238	1.282 (1.146–1.435) $p=1.46 \times 10^{-5}$ *	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
<i>TCF7L2</i>	rs10885409	T=0.54	C=0.46	1.64 (1.20–2.24) $p=0.001$ *	Casos-Controles	Asiática (indios)	[89]
	rs7903146	C=0.644	T=0.356	1.48 (1.39–1.57) $p=1.21 \times 10^{-30}$ *	GWAS	Caucásica	[90]
		C=0.67	T=0.33	1.50 (1.08–2.08) $p=0.13$	Casos-Controles	Asiática (indios)	[105]
	rs12255372	G=0.77	T=0.23	1.56 (1.03–2.37) $p=0.034$ *	Casos-Controles	Asiática (Indios)	[105]

*Asociación estadísticamente significativa $p < 0.05$. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
CENTD2	rs1552224	A=0.88	C=0.12	1.14 (1.11–1.17) p=1.4 × 10 ⁻²² *	GWAS	Caucásica	[87]
EXT2	rs1113132	C=0.645	G=0.355	1.12 (0.96–1.30) p=0.14	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91, 92]
		C=0.610	G=0.390	1.12 (0.96–1.32) p=0.15	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
	rs11037909	T=0.651	C=0.349	1.13 (0.97–1.31) p=0.12	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91, 92]
		T=0.619	C=0.381	1.16 (0.99–1.36) p=0.07*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
	rs3740878	A=0.643	G=0.357	1.14 (0.98–1.33) p=0.089	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91, 92]
		A=0.595	G=0.405	1.11 (0.95–1.31) p=0.19	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	
KCNJ11	rs5219	C=0.66	T=0.34	0.90 (0.69–1.19) p=0.458	Casos-Controles	Asiática (indios)	[89]
		C=0.575	T=0.425	1.138 (1.034–1.251) p=0.0079*	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
	rs5215	T=0.618	C=0.382	1.03 (0.89–1.20) p=0.68	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91]
KCNQ1	rs231362	G=0.52	A=0.48	1.08 (1.06–1.10) p=2.8 × 10 ⁻¹³ *	GWAS	Caucásica	[87]
MTNR1B	rs1387153	C=0.72	T=0.28	1.09 (1.06–1.11) p=7.8 × 10 ⁻¹⁵ *	GWAS	Caucásica	[87]
HMGA2	rs1531343	G=0.90	C=0.10	1.1 (1.07–1.14) p=3.6 × 10 ⁻⁹ *	GWAS	Caucásica	[87]
TSPAN8-LGR5	rs7961581	T=0.769	C=0.231	1.082 (0.965–1.212) p=0.1779	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]

*Asociación estadísticamente significativa p < 0.05. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
<i>HNF1A</i>	rs7957197	T=0.85	A=0.15	1.07 (1.05–1.10) $p=2.4 \times 10^{-8}$ *	GWAS	Caucásica	[87]
<i>PRC1</i>	rs8042680	A=0.22	C=0.78	1.07 (1.05–1.09) $p=2.4 \times 10^{-10}$ *	GWAS	Caucásica	[87]
<i>ZFAND6</i>	rs11634397	A=0.40	G=0.60	1.06 (1.04–1.08) $p=2.4 \times 10^{-9}$ *	GWAS	Caucásica	[87]
<i>FTO</i>	rs9939609	T=0.69	A=0.31	1.46 (1.11–1.93) $p=0.007$ *	Casos-Controles	Asiática (indios)	[89] [91]
	rs8050136	C=0.762	A=0.238	1.22 (1.03–1.46) $p=0.025$ *	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[89] [91]
		C=0.87	A=0.130	1.125 (0.978–1.294)	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[85]
	rs9939609	T=0.780	A=0.220	1.10 (0.92–1.32) $p=0.27$	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[91]
<i>DUSP9</i>	rs5945326	A=0.79	G=0.21	1.27 (1.18–1.37) $p=3.0 \times 10^{-10}$ *	GWAS	Caucásica	[87]
<i>LOC387761</i>	rs7480010	A=0.777	G=0.223	0.98 (0.80–1.18) $p=0.79$	Casos-Controles	Asiática (Chinos)	[92]

*Asociación estadísticamente significativa $p < 0.05$. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
HNF4A	rs1800961	C=0.92	T=0.08	3.38 (1.14-10.03) p=0.028*	Casos-Controles	Mestizo Mexicana	[94]
		C=0.965	T=0.035	4.3 (1.24-14.98) p=0.015*	Casos-Controles	Asiática (Japoneses)	[95]
		C=0.966	T=0.034	1.26 (1.01-1.57) p=0.04*	Casos-Controles	Caucásica (Daneses)	[96]
		C=0.95	T=0.05	1.42 (0.85-2.39) p=0.17	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
		C=ND	T=ND	0.92(0.68-1.23) p=0.58	Casos-Controles (Meta-análisis)	Combinado	[98]
	rs1800963	C=ND	A=ND	1.01(0.90-1.13) p=0.92	Casos-Controles (Meta-análisis)	Combinado	[98]
	rs1884613	C=ND	G=ND	1.11 (0.97-1.27) p=0.05*	Casos-Controles (Meta-análisis)	Combinado	[98]
	rs1884614	C=0.813	T=0.187	1.16 (1.02-1.32) p=0.002*	Casos-Controles (Meta-análisis)	Caucásica (Daneses)	[99]
		T=0.83	C=0.17	1.10 (0.78-1.53) p=0.57	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs2425637	G=0.496	T=0.504	0.93 (0.81-1.06) p>0.05	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs1885088	G=0.795	A=0.205	0.98 (0.87-1.11) p>0.05	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
		G=ND	A=ND	1.05(0.92-1.20) p=0.22	Meta-análisis	Combinado	[98]
	rs3818247	G=0.666	T=0.334	0.92 (0.82-1.04) p>0.05	Casos-Controles	Indios Pima	[97]

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
HNF4A	rs3212183	T=0.57	C=0.43	1.34 (1.07-1.67) p=0.009*	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs3212184	C=ND	G=ND	1.02(0.91-1.14) p=0.74	Meta-análisis	Combinado	[98]
	rs2071197	A=0.49	G=0.51	1.34 (1.07-1.66) p=0.008*	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs6031558	G=0.98	C=0.02	3.18 (1.03-9.84) p=0.04*	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs6017335	A=0.89	G=0.11	1.03 (0.72-1.49) p=0.83	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs4364072	A=0.89	G=0.11	1.02 (0.70-1.49) p=0.88	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
		A=ND	G=ND	0.98 (0.87-1.10) p=0.71	Meta-análisis	Combinado	[98]
	rs4812831	A=0.83	G=0.17	1.29 (0.94-1.76) p=0.11	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs2425637	T=0.82	G=0.18	1.07 (0.75-1.51) p=0.68	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs2425640	G=0.83	A=0.17	1.18 (0.84-1.66) p=0.33	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs1885088	G=0.72	A=0.28	1.11(0.87-1.41) p=0.39	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs3212198	C=0.60	T=0.40	1.12 (0.89-1.41) p=0.31	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs6103731	A=0.54	G=0.46	1.23 (0.96-1.56) p=0.09*	Casos-Controles	Indios Pima	[97]

*Asociación estadísticamente significativa $p < 0.05$. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

TABLA 6. BASE DE DATOS DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2 (Cont.).

GEN	SNP ID	FRECUENCIA		GRADO DE ASOCIACIÓN	MÉTODO	POBLACIÓN	REFERENCIA
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR				
HNF4A	rs1028583	T=0.54	G=0.46	1.17 (0.94–1.46) p=0.13	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
		T=ND	G=ND	0.92 (0.82–1.03) p=0.15	Meta-análisis	Combinado	[98]
	rs3818247	T=0.88	G=0.12	1.04 (0.72–1.48) p=0.82	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
		T=ND	G=ND	0.98 (0.87–1.10) p=0.35	Meta-análisis	Combinado	[98]
	rs6130615	C=0.60	T=0.40	0.85 (0.68–1.05) p=0.13	Casos-Controles	Indios Pima	[97]
	rs4812828	T= ND	C=ND	0.99 (0.88–1.11) p=0.42	Meta-análisis	Combinado	[98]
	rs2144908	G= ND	A=ND	1.09 (0.94–1.25) p=0.12	Meta-análisis	Combinado	[98]
rs3092370	G=ND	A=ND	0.97 (0.88–1.08) p=0.62	Meta-análisis	Combinado	[98]	

*Asociación estadísticamente significativa $p < 0.05$. (del.)=delección, (ins.)=inserción, pb=pares de bases, ND=No disponible.

5.6 CARIOGRAMA DE LA DIABETES TIPO 2.

A partir de los resultados, se construyó una herramienta que se denominó como “cariograma de la DT2” (**Fig. 18**) en este gráfico, es posible condensar y representar de manera esquemática aquellos SNPs asociados a esta patología y al mismo tiempo visualizar globalmente a todos los cromosomas que albergan genes asociados con DT2. Por otro lado, resulta sencillo realizar su actualización tan sólo con adicionar los SNPs asociados a DT2 conforme vayan surgiendo; de esta manera, nos permitirá obtener una visión dinámica de la genética de la DT2.

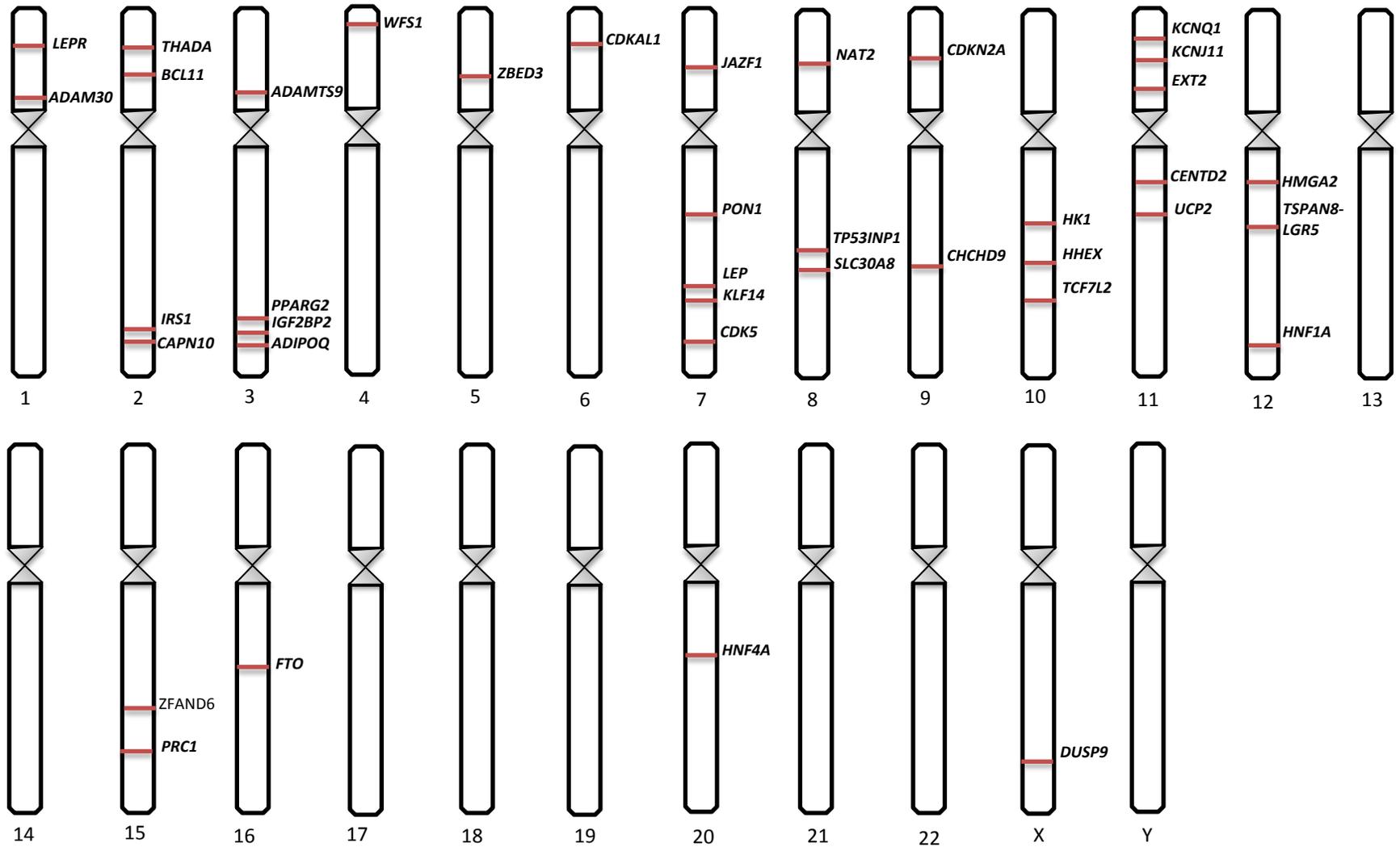


Fig. 18. Cariograma de la diabetes tipo 2. En esta figura se puede observar que de los 22 autosomas que existen en el ser humano, tan sólo en 15 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16) se han reportado loci polimórficos para genes involucrados en la DT2; mientras que en los cromosomas sexuales únicamente en el cromosoma X se ha reportado un SNP del gen DUSP9 asociado con la DT2.

6. DISCUSIÓN.

La investigación científica de enfermedades de origen genético como la Diabetes, Hipertensión, Obesidad, Cardiopatías, Dislipidemias, etc, se ha impulsado gracias a los progresos técnicos y científicos conseguidos a lo largo del siglo XX y sobre todo, de aquellos obtenidos en los inicios del siglo XXI. En este sentido, los denominados “Proyecto del Genoma Humano” (1990-2003) y Proyecto ENCODE (2003-en curso) han sido quizá, los principales detonantes en la investigación de este tipo de enfermedades, tal y como lo sugiere la fig. 15, donde puede observarse que para el caso de la diabetes, el número de publicaciones científicas durante la última década del siglo XX y la primera década del siglo XXI, lograron alcanzar su máximo histórico; destacando particularmente, el impresionante número de publicaciones generadas entre el 2010 y 2012, que constituyen la tercera parte del total de publicaciones realizadas en toda la primera década del 2000. Por todo esto, aun cuando los resultados de esta investigación indican que el 23% de los SNPs empleados en estudios de asociación para DT2, se ubican en genes cuya función todavía se desconoce (**Fig. 17**); resulta factible el pensar que esta situación no perdurará por mucho tiempo.

6.1 GENES CON SNPS ASOCIADOS A DT2 Y LA COMPLEJIDAD GENÉTICA DE LA MISMA.

De acuerdo con los resultados, en conjunto todas las fuentes consultadas han evaluado a 113 SNPs en diferentes estudios de asociación para DT2. Estos SNPs se ubicaron en 43 genes (**Tabla 5 y Fig. 18**) cuyos productos génicos realizan funciones de transportadores, receptores, enzimas, factores de transcripción y otros de los cuales no existe reporte alguno acerca de su función celular (**Fig. 16 y 17**). Todos estos resultados, exponen la alta complejidad del componente genético de la DT2.

6.2 POLIMORFISMOS CON ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA PARA DT2 Y SUS DISCREPANCIAS.

Otra parte de los resultados, indican que de los 113 SNPs, tan sólo 75 de estos se asociaron significativamente con diabetes tipo 2. Sin embargo, de los 75 tan sólo 16 han sido estudiados por más de un grupo de investigación, donde en 6 de estos se reportaron resultados discrepantes [**85, 89-92, 105**], aun cuando los estudios fueron realizados con la misma etnia poblacional (Asiáticos); mientras que en los 10 restantes, las asociaciones si fueron reproducibles [**85, 89-92**] (**Tabla 7 y 8**).

TABLA 7. POLIMORFISMOS CON ASOCIACIÓN NO REPRODUCIBLE PARA DT2

GEN	SNP	FRECUENCIAS		n	CAS.	CTRLS.	ASOCIACIÓN	POBLACIÓN	REF.
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR						
SLC30A8	<i>rs13266634</i>	C=0.604	T=0.396	1,728	864	864	1.19 (1.03-1.37) p=0.016*	Asiática (Japoneses)	[91]
		C=0.613	T=0.387	3,634	1,849	1,785	1.251 (1.138–1.374) p=3.12x10-6*	Asiática (Chinos)	[85]
		C=0.73	T=0.27	918	532	386	0.99 (0.75–1.30) p=0.946	Asiática (indios)	[89]
		C=0.583	T=0.417	3,210	1,302	1,908	1.09 (0.93–1.27) p=0.28	Asiática (Chinos)	[92]
EXT2	<i>rs11037909</i>	T=0.619	C=0.381	3,210	1,302	1,908	1.16 (0.99–1.36) p=0.07*	Asiática (Chinos)	[92]
		T=0.651	C=0.349	1,728	864	864	1.13 (0.97-1.31) p=0.12	Asiática (Japoneses)	[91]
KCNJ11	<i>rs5219</i>	C=0.575	T=0.425	3,634	1,849	1,785	1.138 (1.034–1.251) p=0.0079*	Asiática (Chinos)	[85]
		C=0.62	T=0.38	918	532	386	0.90 (0.69–1.19) p=0.458	Asiática (indios)	[89]
FTO	<i>rs8050136</i>	C=0.762	A=0.238	1,728	864	864	1.22 (1.03-1.46) p=0.025*	Asiática (Japoneses)	[91]
		C=0.87	A=0.130	3,634	1,849	1,785	1.125 (0.978–1.294) p=0.0996	Asiática (Chinos)	[85]
FTO	<i>rs9939609</i>	T=0.64	A=0.36	918	532	386	1.46 (1.11-1.93) p=0.007*	Asiática (indios)	[89]
		T=0.780	A=0.220	1,728	864	864	1.10 (0.92-1.32) p=0.27	Asiática (Japoneses)	[91]
IGF2BP2	<i>rs4402960</i>	G=0.61	T=0.39	918	532	386	1.37 (1.04–1.82) p=0.027*	Asiática (Indios)	[89]
		G=0.677	T=0.323	1,728	864	864	1.05 (0.90-1.23) p=0.55	Asiática (Japoneses)	[91]
		G=0.736	T=0.264	3,210	1,302	1,908	1.14 (0.95–1.35) p=0.16	Asiática (Chinos)	[92]

TABLA 8. POLIMORFISMOS CON ASOCIACIÓN REPRODUCIBLE PARA DT2

GEN	SNP	FRECUENCIAS		n	CAS.	CTRLS.	ASOCIACIÓN	POBLACIÓN	REF.
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR						
CDKAL1	rs10946398	A=0.5	C=0.5	3,210	1,302	1,908	1.47 (1.25–1.73) p=2.32x10 ⁻⁶ *	Asiática (Chinos)	[92]
		A=0.559	C=0.441	3,634	1,849	1,785	1.114 (1.014–1.224) p=0.0241*	Asiática (Chinos)	[85]
		A=0.535	C=0.465	1,728	864	864	1.16(1-1.34) p=0.55	Asiática (Japoneses)	[91]
CDKAL1	rs7756992	G=0.574	A=0.426	3,210	1,302	1,908	1.38 (1.17–1.62) p=9.35x10 ⁻⁵ *	Asiática (Chinos)	[92]
		G=0.548	A=0.452	3,634	1,849	1,785	1.158 (1.056–1.272) p=0.0020*	Asiática (Chinos)	[85]
CDKAL1	rs9465871	C=0.585	T=0.415	3,210	1,302	1,908	1.41 (1.21–1.66) p=1.80x10 ⁻⁵ *	Asiática (Chinos)	[92]
		C=0.554	T=0.446	3,634	1,849	1,785	1.140 (1.039–1.251) p=0.0057*	Asiática (Chinos)	[85]
PPARG2	rs1801282	C=0.950	G=0.05	3,634	1,849	1,785	1.246 (1.017–1.526) p=0.0335*	Asiática (Chinos)	[85]
		C=0.90	G=0.1	918	532	386	0.12(0.03–0.52) p=0.005*	Asiática (Indios)	[89]
CDKAL1	rs7754840	G=0.499	C=0.501	3,210	1,302	1,908	1.49 (1.27–1.75) p=8.91x10 ⁻⁷ *	Asiática (Chinos)	[92]
		G=0.560	C=0.440	3,634	1,849	1,785	1.127 (1.027–1.238) p=0.0119*	Asiática (Chinos)	[85]
CDKN2A/ CDKN2B	rs10811661	T=0.582	C=0.418	1,728	864	864	1.31 (1.12–1.54) p=0.0010*	Asiática (Japoneses)	[91]
		T=0.604	C=0.396	3,210	1,302	1,908	1.406 (1.280–1.546) p=1.37x10 ⁻¹² *	Asiática (Chinos)	[92]
		T=0.613	C=0.387	3,634	1,849	1,785	1.22 (1.05-1.41) p=0.0076*	Asiática (Chinos)	[85]
		T=0.91	C=0.09	918	532	386	0.84 (0.58–1.21) p=0.343	Asiática (indios)	[89]

TABLA 8. POLIMORFISMOS CON ASOCIACIÓN REPRODUCIBLE PARA DT2 (Cont.).

GEN	SNP	FRECUENCIAS		n	CAS.	CTRLS.	ASOCIACIÓN	POBLACIÓN	REF.
		ALELO MAYOR	ALELO MENOR						
HHEX	rs1111875	T=0.674	C=0.326	1,728	864	864	1.30 (1.11-1.52) p=0.0013*	Asiática (Japoneses)	[91]
		T=0.624	C=0.376	3,210	1,302	1,908	1.64 (1.25–2.15) p=0.0004*	Asiática (Chinos)	[92]
		A=0.690	G=0.310	3,634	1,849	1,785	1.201 (1.085–1.330) p=0.0004*	Asiática (Chinos)	[85]
HHEX	rs7923837	A=0.763	G=0.237	1,728	864	864	1.40 (1.17-1.68) p=2x10 ⁻⁴ *	Asiática (Japoneses)	[91]
		A=0.748	G=0.252	3,210	1,302	1,908	1.45 (1.08–1.94) p=0.0131*	Asiática (Chinos)	[92]
HHEX	rs5015480	T=0.803	C=0.197	1,728	864	864	1.46 (1.20-1.77) p=2x10 ⁻⁴ *	Asiática (Japoneses)	[91]
		T=0.782	C=0.218	3,210	1,302	1,908	1.79 (1.30–2.47) p=0.0003*	Asiática (Chinos)	[92]
TCF7L2	rs7903146	C=0.644	T=0.356	14,051	6,258	7,793	1.48 (1.39-1.57) p= 1.21x10 ⁻³⁰ *	Caucásica	[90]
		C=0.67	T=0.33	2,069	1,031	1,038	1.29 (1.13-1.48) p=0.0001*	Asiática (indios)	[105]

Resulta complicado encontrar una explicación a estas discrepancias; sin embargo, estas pudieran atribuirse a los diferentes tamaños de muestra empleados por los autores de dichos estudios. Por ejemplo, si consideramos los SNPs *rs4402960* y *rs9939609* de los genes *IGF2BP2* y *FTO*, respectivamente; reportados por Sanghera et. al., 2008; Horikoshi et. al., 2007 y Wu et. al., 2008, nos encontramos que el grupo de Sanghera encontró una asociación con DT2 en ambos SNPs, mientras que los grupos de Horikoshi y Wu que utilizaron un tamaño de muestra mucho mayor (n=1,728 y n=3,210, respectivamente) no pudieron reproducir los resultados.

Por el otro lado, cuando se comparan los resultados del SNP *rs5219* del gen *KCNJ11*, reportados por Sanghera et. al., 2008 y Hu et. al., 2009, se tiene que el primero utilizó un menor tamaño muestra (n=918) y no fue capaz de encontrar asociación estadística con la DT2; mientras que el segundo, con mayor tamaño de muestra (n=3,634) si lo hace. Además, en todos los casos donde la asociación de un SNP con la DT2 logró ser reproducible, se utilizaron tamaños de muestra muy superiores a los utilizados por Sanghera et. al., 2008 (**Tabla 8**). Aunado a lo anterior, es posible que la combinación de otros factores inherentes a la metodología y al mismo gen, tales como el equilibrio de la muestra y la frecuencia del alelo de riesgo, puedan contribuir a estas discrepancias.

6.3. IMPLICACIONES DE LA ETNICIDAD EN LA PATOGENIA DE LA DT2.

Los resultados en este trabajo indican que la mayoría de los estudios de asociación para DT2 que han logrado ser reproducibles, se han realizado en la población Asiática (**Tablas 7 y 8**) esto lleva a la necesidad de investigar la reproducibilidad de esos resultados en otras poblaciones; ya que si se consideran las diferencias geográficas de la prevalencia mundial de la DT2, estas pueden sugerir la existencia de diferencias genéticas en términos de la DT2, que hacen que ciertas poblaciones sean mayormente susceptibles al desarrollo de esta patología [84] [106] y no necesariamente los SNPs aparentemente implicados en el desarrollo de la DT2 en algunas poblaciones sean los mismos para otras; debido quizá, a su frecuencia alélica o la presencia de otros SNPs que enmascaren su efecto.

Es reconocido a nivel mundial que existen poblaciones o grupos étnicos con mayor pureza en cuanto a su identidad genética como los: Caucásicos, Africanos y Asiáticos; sin embargo, existen las poblaciones mestizas cuya identidad genética es el resultado del amalgamiento de diferentes grupos étnicos. Particularmente, la población mexicana, es una población mestiza cuya constitución genética proviene del amalgamiento genético entre Amerindios (65%), Caucásicos (30%) y Africanos (5%) , por lo que resulta relevante evaluar aquellos SNPs asociados con DT2 en otras poblaciones, particularmente en la caucásica y poblaciones mestizas.

7. CONCLUSIONES.

- La construcción de las bases de datos desarrolladas en el presente trabajo, permitirá sustentar futuras investigaciones dirigidas hacia la investigación de la genética de la DT2 en la población mexicana; ya que su contenido podrá servir de apoyo para elegir, de principio, aquellos SNPs que por su expresión y asociación en otras poblaciones puedan tener un mayor impacto en estudios de asociación para DT2 en nuestra población.
- Las discrepancias encontradas en los estudios de asociación para DT2 realizados por diferentes grupos de investigación, sugiere que las futuras investigaciones que se realicen tanto en la población mexicana como en otras poblaciones, deberán utilizar metodologías mucho más robustas que incluyan tamaños de muestra superiores a los ya utilizados, tales como los meta-análisis o los estudios GWAS, ya que hasta el momento no existen estudios de este tipo en México y los realizados en otras poblaciones son muy escasos.
- La reproducibilidad encontrada en los SNPs *HEX*: *rs1111875*, *rs7923837*, *rs5015480*, *TCF7L2*: *rs7903146* y la falta de su investigación en poblaciones distintas a las Asiáticas, sugiere la importancia de investigarlos mediante estudios de asociación tanto en la población mexicana como en otras poblaciones, con el fin de esclarecer su participación en el desarrollo de DT2 o en la susceptibilidad a padecerla.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Olivares Reyes, J.y.A.P.A., *Bases moleculares de las acciones de la insulina*. REB, 2008. **27**(1): p. 9-18.
2. Seino, S., T. Shibasaki, and K. Minami, *Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment*. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2010. **86**(6): p. 563-77.
3. Weiss, M.A., *Proinsulin and the genetics of diabetes mellitus*. J Biol Chem, 2009. **284**(29): p. 19159-63.
4. Sander, M. and M.S. German, *The beta cell transcription factors and development of the pancreas*. J Mol Med (Berl), 1997. **75**(5): p. 327-40.
5. Guney, M.A. and M. Gannon, *Pancreas cell fate*. Birth Defects Res C Embryo Today, 2009. **87**(3): p. 232-48.
6. Kim, M.K., et al., *Endoplasmic reticulum stress and insulin biosynthesis: a review*. Exp Diabetes Res, 2012. **2012**: p. 509437.
7. Weiss, M.A., *The structure and function of insulin: decoding the TR transition*. Vitam Horm, 2009. **80**: p. 33-49.
8. Ashcroft, F.M. and P. Rorsman, *Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years*. Cell, 2012. **148**(6): p. 1160-71.
9. Jezek, P., A. Dlaskova, and L. Plecita-Hlavata, *Redox homeostasis in pancreatic beta cells*. Oxid Med Cell Longev, 2012. **2012**: p. 932838.
10. Chandra, R. and R.A. Liddle, *Recent advances in pancreatic endocrine and exocrine secretion*. Curr Opin Gastroenterol, 2011. **27**(5): p. 439-43.
11. Leech, C.A., et al., *Molecular physiology of glucagon-like peptide-1 insulin secretagogue action in pancreatic beta cells*. Prog Biophys Mol Biol, 2011. **107**(2): p. 236-47.
12. King MW. *The Medical Biochemistry Page*. 2011 October 1, 2011. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org/home.html>.
13. Schinner, S., et al., *Molecular mechanisms of insulin resistance*. Diabet Med, 2005. **22**(6): p. 674-82.
14. Kawahito, S., H. Kitahata, and S. Oshita, *Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(33): p. 4137-42.

15. Meyer, C., et al., *Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(2): p. E419-27.
16. Quesada, I., et al., *Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes*. J Endocrinol, 2008. **199**(1): p. 5-19.
17. Meyer, C., et al., *Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type 2 diabetes*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. **287**(6): p. E1049-56.
18. World Health Organization; WHO, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*, D.o.N.D. Surveillance, Editor 1999.
19. Salud, S.d., *Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*. 2010: p. 41.
20. Association, A.D., *Standards of medical care in diabetes--2013*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**: p. S11-66.
21. Secretaria de Salud (SSA), *Programa de Acción: Diabetes Mellitus*. 2001: p. 7-53.
22. Perez Lopez, G., O. Gonzalez Albarran, and M. Cano Megias, *[Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus]*. Nefrologia, 2010. **30**(6): p. 618-25.
23. Andreoli, T.E., *The polyuric syndromes*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16 Suppl 6**: p. 10-2.
24. Agaba, E.I., M. Rohrscheib, and A.H. Tzamaloukas, *The renal concentrating mechanism and the clinical consequences of its loss*. Niger Med J, 2012. **53**(3): p. 109-15.
25. I., C., *Trastornos de la osmolaridad. Interpretación y diagnóstico etiológico*. Acta Bioquím Clín Latinoam, 2004. **38**(2): p. 203-220.
26. Reusch, J.E., *Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications: what is it about glucose?* J Clin Invest, 2003. **112**(7): p. 986-8.
27. Brown, W.V., *Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection*. Am J Cardiol, 2008. **102**(12A): p. 10L-13L.

28. King, G.L. and M.R. Loeken, *Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications*. *Histochem Cell Biol*, 2004. **122**(4): p. 333-8.
29. Giacco, F. and M. Brownlee, *Oxidative stress and diabetic complications*. *Circ Res*, 2010. **107**(9): p. 1058-70.
30. Harrison, et al., *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16 ed, ed. McGraw-Hill2005.
31. Association, A.D., *Standards of medical care in diabetes--2010*. *Diabetes Care*, 2010. **33 Suppl 1**: p. S11-61.
32. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), *Diabetes Mellitus tipo 2*. Boletín de Práctica Médica Efectiva, 2006: p. 1-6.
33. Pettitt, D.J., et al., *Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians*. *Lancet*, 1980. **2**(8203): p. 1050-2.
34. Rushforth, N.B., M. Miller, and P.H. Bennett, *Fasting and two-hour post-load glucose levels for the diagnosis of diabetes. The relationship between glucose levels and complications of diabetes in the Pima Indians*. *Diabetologia*, 1979. **16**(6): p. 373-9.
35. Group, N.D.D., *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. *National Diabetes Data Group*. *Diabetes*, 1979. **28**(12): p. 1039-57.
36. Committee, I.E., *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(7): p. 1327-34.
37. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
38. Secretaría de Salud *Programa de Acción Específico 2007-2012. Diabetes Mellitus*. 2008.
39. Secretaría de Salud, *Diabetes Mellitus*. Programa de acción específico 2007-2012, 2008: p. 7-82.
40. Sistema Nacional de Información en Salud. *Estadísticas de mortalidad*. 2008. Disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>.
41. Sistema Nacional de Información en Salud. *Principales causas de mortalidad general por entidad federativa 2008*. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>.

42. Sistema Nacional de Información en Salud. *Principales causas de mortalidad en mujeres.* 2008. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>.
43. Sistema Nacional de Información en Salud. *Principales causas de mortalidad en hombres.* 2008. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>.
44. Dirección General de Epidemiología. *Anuarios de Morbilidad 1984-2011.* Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>.
45. Instituto Nacional de Salud Pública, *Encuesta Nacional de Salud 2000.*
46. Instituto Nacional de Salud Pública. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.* Disponible en: http://www.insp.mx/ensanut/resultados_ensanut.pdf.
47. Instituto Nacional de Salud Pública, *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.*
48. Saini, V., *Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus.* World J Diabetes, 2010. **1**(3): p. 68-75.
49. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy.* Lancet, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
50. Whitehead, J.P., et al., *Molecular scanning of the insulin receptor substrate 1 gene in subjects with severe insulin resistance: detection and functional analysis of a naturally occurring mutation in a YMXM motif.* Diabetes, 1998. **47**(5): p. 837-9.
51. Yamauchi, T., et al., *Insulin signalling and insulin actions in the muscles and livers of insulin-resistant, insulin receptor substrate 1-deficient mice.* Mol Cell Biol, 1996. **16**(6): p. 3074-84.
52. Kido, Y., et al., *Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2.* J Clin Invest, 2000. **105**(2): p. 199-205.
53. Kubota, N., et al., *Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia.* Diabetes, 2000. **49**(11): p. 1880-9.
54. Araki, E., et al., *Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene.* Nature, 1994. **372**(6502): p. 186-90.

55. Morino, K., et al., *Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents.* J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3587-93.
56. Morino, K., et al., *Muscle-specific IRS-1 Ser->Ala transgenic mice are protected from fat-induced insulin resistance in skeletal muscle.* Diabetes, 2008. **57**(10): p. 2644-51.
57. Um, S.H., et al., *Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity.* Nature, 2004. **431**(7005): p. 200-5.
58. Kim, J.K., et al., *PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance.* J Clin Invest, 2004. **114**(6): p. 823-7.
59. Yu, C., et al., *Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle.* J Biol Chem, 2002. **277**(52): p. 50230-6.
60. Furukawa, N., et al., *Role of Rho-kinase in regulation of insulin action and glucose homeostasis.* Cell Metab, 2005. **2**(2): p. 119-29.
61. Qiao, L.Y., et al., *Identification of enhanced serine kinase activity in insulin resistance.* J Biol Chem, 1999. **274**(15): p. 10625-32.
62. White, M.F., *Insulin signaling in health and disease.* Science, 2003. **302**(5651): p. 1710-1.
63. Aguirre, V., et al., *Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action.* J Biol Chem, 2002. **277**(2): p. 1531-7.
64. Qiao, L.Y., et al., *In vivo phosphorylation of insulin receptor substrate 1 at serine 789 by a novel serine kinase in insulin-resistant rodents.* J Biol Chem, 2002. **277**(29): p. 26530-9.
65. Shah, O.J., Z. Wang, and T. Hunter, *Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies.* Curr Biol, 2004. **14**(18): p. 1650-6.
66. Kahn, B.B. and J.S. Flier, *Obesity and insulin resistance.* J Clin Invest, 2000. **106**(4): p. 473-81.
67. Mauvais-Jarvis, F., et al., *Reduced expression of the murine p85alpha subunit of phosphoinositide 3-kinase improves insulin signaling and ameliorates diabetes.* J Clin Invest, 2002. **109**(1): p. 141-9.

68. Ueki, K., et al., *Positive and negative roles of p85 alpha and p85 beta regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in insulin signaling*. J Biol Chem, 2003. **278**(48): p. 48453-66.
69. Giorgino, F., et al., *Specific increase in p85alpha expression in response to dexamethasone is associated with inhibition of insulin-like growth factor-I stimulated phosphatidylinositol 3-kinase activity in cultured muscle cells*. J Biol Chem, 1997. **272**(11): p. 7455-63.
70. Barbour, L.A., et al., *Human placental growth hormone increases expression of the p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle*. Endocrinology, 2004. **145**(3): p. 1144-50.
71. Barbour, L.A., et al., *Increased P85alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess*. J Biol Chem, 2005. **280**(45): p. 37489-94.
72. Kirwan, J.P., et al., *Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(9): p. 4678-84.
73. Cho, H., et al., *Akt1/PKBalpha is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice*. J Biol Chem, 2001. **276**(42): p. 38349-52.
74. George, S., et al., *A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2*. Science, 2004. **304**(5675): p. 1325-8.
75. Hall, R.K., et al., *Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase and insulin-like growth factor-binding protein-1 gene expression by insulin. The role of winged helix/forkhead proteins*. J Biol Chem, 2000. **275**(39): p. 30169-75.
76. Schmoll, D., et al., *Regulation of glucose-6-phosphatase gene expression by protein kinase Balpha and the forkhead transcription factor FKHR. Evidence for insulin response unit-dependent and -independent effects of insulin on promoter activity*. J Biol Chem, 2000. **275**(46): p. 36324-33.
77. Boden, G. and G.I. Shulman, *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction*. Eur J Clin Invest, 2002. **32 Suppl 3**: p. 14-23.
78. Itani, S.I., et al., *Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha*. Diabetes, 2002. **51**(7): p. 2005-11.

79. Strack, V., et al., *Impact of mutations at different serine residues on the tyrosine kinase activity of the insulin receptor*. Biochem Biophys Res Commun, 1997. **239**(1): p. 235-9.
80. Toker, A. and A.C. Newton, *Cellular signaling: pivoting around PDK-1*. Cell, 2000. **103**(2): p. 185-8.
81. Dey, D., et al., *Involvement of novel PKC isoforms in FFA induced defects in insulin signaling*. Mol Cell Endocrinol, 2006. **246**(1-2): p. 60-4.
82. Dey, D., et al., *Inhibition of insulin receptor gene expression and insulin signaling by fatty acid: interplay of PKC isoforms therein*. Cell Physiol Biochem, 2005. **16**(4-6): p. 217-28.
83. Foti, D., et al., *Lack of the architectural factor HMGA1 causes insulin resistance and diabetes in humans and mice*. Nat Med, 2005. **11**(7): p. 765-73.
84. Tong, Y., et al., *Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis*. BMC Med Genet, 2009. **10**: p. 15.
85. Hu, C., et al., *PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population*. PLoS One, 2009. **4**(10): p. e7643.
86. Vimalleswaran, K.S., et al., *A novel association of a polymorphism in the first intron of adiponectin gene with type 2 diabetes, obesity and hypoadiponectinemia in Asian Indians*. Hum Genet, 2008. **123**(6): p. 599-605.
87. Voight, B.F., et al., *Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis*. Nat Genet, 2010. **42**(7): p. 579-89.
88. Bodhini, D., et al., *Association of calpain 10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Southern Indians*. Metabolism, 2011. **60**(5): p. 681-8.
89. Sanghera, D.K., et al., *Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk*. BMC Med Genet, 2008. **9**: p. 59.
90. Rung, J., et al., *Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia*. Nat Genet, 2009. **41**(10): p. 1110-5.

91. Horikoshi, M., et al., *Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population*. Diabetologia, 2007. **50**(12): p. 2461-6.
92. Wu, Y., et al., *Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population*. Diabetes, 2008. **57**(10): p. 2834-42.
93. Gjesing, A.P., et al., *Studies of a genetic variant in HK1 in relation to quantitative metabolic traits and to the prevalence of type 2 diabetes*. BMC Med Genet, 2011. **12**: p. 99.
94. Menjivar, M., et al., *High frequency of T130I mutation of HNF4A gene in Mexican patients with early-onset type 2 diabetes*. Clin Genet, 2008. **73**(2): p. 185-7.
95. Zhu, Q., et al., *T130I mutation in HNF-4alpha gene is a loss-of-function mutation in hepatocytes and is associated with late-onset Type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects*. Diabetologia, 2003. **46**(4): p. 567-73.
96. Ek, J., et al., *The functional Thr130Ile and Val255Met polymorphisms of the hepatocyte nuclear factor-4alpha (HNF4A): gene associations with type 2 diabetes or altered beta-cell function among Danes*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 3054-9.
97. Muller, Y.L., et al., *Variants in hepatocyte nuclear factor 4alpha are modestly associated with type 2 diabetes in Pima Indians*. Diabetes, 2005. **54**(10): p. 3035-9.
98. Winckler, W., et al., *Association testing of variants in the hepatocyte nuclear factor 4alpha gene with risk of type 2 diabetes in 7,883 people*. Diabetes, 2005. **54**(3): p. 886-92.
99. Hansen, S.K., et al., *Variation near the hepatocyte nuclear factor (HNF)-4alpha gene associates with type 2 diabetes in the Danish population*. Diabetologia, 2005. **48**(3): p. 452-8.
100. Burguete-Garcia, A.I., et al., *Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of a national health survey in Mexico: a candidate gene study*. Metabolism, 2010. **59**(1): p. 38-45.
101. Han, H.R., et al., *Genetic variations in the leptin and leptin receptor genes are associated with type 2 diabetes mellitus and metabolic traits in the Korean female population*. Clin Genet, 2008. **74**(2): p. 105-15.

102. Semiz, S., et al., *Association of NAT2 polymorphisms with type 2 diabetes in a population from Bosnia and Herzegovina*. Arch Med Res, 2011. **42**(4): p. 311-7.
103. Gupta, N., et al., *Serum paraoxonase-1 (PON1) activities (PONase/AREase) and polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus in a North-West Indian population*. Gene, 2011. **487**(1): p. 88-95.
104. Laukkanen, O., et al., *Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study*. Diabetes, 2005. **54**(7): p. 2256-60.
105. Bodhini, D., et al., *The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians*. Metabolism, 2007. **56**(9): p. 1174-8.
106. Martinez-Marignac, V.L., et al., *Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors*. Hum Genet, 2007. **120**(6): p. 807-19.