



Implicaciones en la atención primaria en salud de la genética y genómica en la diabetes mellitus tipo 2

Sergio Alberto Ramirez-García,^{a,h} Carlos E. Cabrera-Pivaral,^b Luis Huacuja-Ruiz,^c Luis Javier Flores-Alvarado,^c Guillermo Pérez-García,^c José Luis González-Rico,^d Alma López-Velázquez,^c Luz Rosalba Topete-González,^e Roberto Carlos Rosales-Gómez,^f Gerardo Candelario-Mejía,^g Nemesio Villa-Ruano^a

Implications in primary health care of medical genetics and genomic in type 2 diabetes mellitus

Type 2 diabetes mellitus is a complex disease and a global health problem. Therefore, the first level of health care should handle the approaches of medical genetics and genomics to reduce its incidence. The aim is to present perspectives analyzed by our group in two areas of genetics and its clinical application. Emphasis is placed on the coexistence of several genetic forms clinically detectable in patients with diabetes, missing heritability associated with low penetrance, and epigenomics mechanism. It is discussed the effect of genetic variation associated with resistance to insulin, beta-cell dysfunction, shaft incretin, and other points of interest, such as thrifty genotype hypothesis, conformational disease, genetically unknown foods, phenocopies as clinically silent hypercortisolism, molecular phytopharmacology in the clinical management. Finally, the result was displayed in the Mexican population from genetic studies and new findings of clinical importance, such as involvement of melatonin and effect of variations in the number of copies in a genomic region.

Key words

diabetes mellitus
beta-cell dysfunction
insulin resistance
incretins
conformational pathology

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un rasgo multifactorial con umbral que involucra un grupo heterogéneo de alteraciones que tienen en común el incremento de la glucemia en la sangre y la alteración en el metabolismo de lípidos y proteínas.¹ La DM2 está modulada por factores genéticos y ambientales. La delineación de ambos componentes establece el límite o la labilidad para que se manifiesten clínicamente. La complejidad de la DM2 estriba también en la definición del fenotipo (incremento de la glucemia en sangre), de la que existen varias diferentes. En el primer nivel de atención en nuestro país se consideran los estándares de la norma oficial modificada NOM-015-SSA2-2007.² La delineación del fenotipo para el médico familiar con apoyo del médico genetista incluye establecer el diagnóstico diferencial con trastornos de la homeostasis de la glucemia, como la intolerancia a la glucosa (IGT), la glucemia anormal en ayuno (GAA), prediabetes, formas hereditarias y síndromes cromosómicos que no se diagnostican por el desconocimiento de ellos. Los estudios genómicos en la DM2 incluyen la búsqueda exhaustiva en el genoma humano para encontrar regiones o locus asociados al desarrollo, así como la búsqueda de la heredabilidad perdida por medio de estudios de interacción entre los genes, gen-ambiente y de epigenómica.³ Si tomamos en cuenta que la DM2 es la forma más frecuente de DM en la población mexicana, el objetivo de este trabajo se centrará en presentar una guía para la aplicación de la genética médica y la genómica que permita un mejor manejo de esta por el personal del primer nivel de atención en salud en nuestro país (médicos familiares, médicos generales, personal de enfermería, de psicología, de nutrición) en la era post-genómica. Asimismo, se muestra una perspectiva de la aplicación de los estudios genómicos, a fin de establecer mejores medidas de prevención de la enfermedad en personas con factores de riesgo. También se establecen las bases de la fitofarmacología molecular como una terapia complementaria para mejorar el deterioro metabólico del paciente con DM2 y la enfermedad hepática relacionada.

Aspectos genéticos generales

Se han reconocido seis formas puras de DM (figura 1): DM1, DM2, DM con sordera, DM de inicio en el joven maduro (MODY), DM de inicio en el adulto mayor, así como DM neonatal (permanente y transitoria). Las dos primeras formas presentan un patrón de herencia multifactorial. La tercera presenta transmisión matrilineal mitocondrial y las últimas segregan con un patrón hereditario autosómico dominante.⁴⁻⁵ La DM1 y la DM2, si bien son multifactoriales, tienen factores ambientales desencadenantes que son diferentes. Para la tipo 1 son principalmente toxinas

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial y un problema de salud mundial. De ahí que en el primer nivel de atención en salud se deben manejar los abordajes de la genética médica y genómica para disminuir su incidencia. El propósito de este artículo es presentar perspectivas analizadas por nuestro grupo en dos áreas de la genética, así como su aplicación clínica. Se hace hincapié en la coexistencia de varias formas genéticas clínicamente detectables en el paciente diabético, la heredabilidad perdida relacionada con baja penetrancia y fenómenos epigenómicos. Se discute el efecto de la variación genética relacionada con la resistencia a la insulina, la disfunción de las células beta, el eje incretínico, otros puntos de interés como las hipótesis del genotipo ahorrador,

la patología conformacional, comidas genéticamente desconocidas, fenocopias como el hipercortisolismo clínicamente silente y la fitofarmacología molecular en el manejo clínico. Finalmente, se muestran resultados de estudios genéticos en población mexicana y nuevos hallazgos de importancia en la clínica, como la participación de la melatonina y el efecto de las variaciones en el número de copias en una región genómica.

Resumen

Palabras clave:

diabetes mellitus
disfunción de células beta
resistencia a la insulina
incretinas
patología conformacional

e infecciones virales, mientras que para la DM2 son alteraciones del balance energético. Desde el punto de vista genético, en la DM1 aproximadamente un 40 % de la agregación familiar se explica por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad HLA clase I y II. El sustrato fisopatológico implica la destrucción de las células β del páncreas, deficiencia de insulina o defectos del receptor de insulina, así como la producción de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA) y el receptor de insulina.⁶⁻⁷ En la DM2 los genes involucrados por lo general están relacionados con la resistencia a la insulina (RI), disfunción de células beta, disfunción hepática, disfunción endotelial, alteraciones del eje hipotálamo hipófis, vías relacionadas con la lipotoxicidad, glucotoxicidad, estrés oxidativo, desbalance energético, así como con la afección del sistema incretínico. El efecto aditivo de los diferentes *loci* involucrados y los factores ambientales modulan el umbral o límite para que se establezca este rasgo.⁸ Sin embargo, además de identificar estas alteraciones en los pacientes diabéticos, es indispensable, para el manejo farmacológico, que el médico del primer nivel adquiera la pericia para analizar las genealogías de su población cautiva, ya que pueden coexistir otras formas hereditarias en las familias con DM2. Se han reportado familias con DM2 que desarrollan los anticuerpos característicos de DM1, o DM2 con componente mitocondrial (figura 1).⁹⁻¹⁰ En la población mexicana se han descrito variantes en el joven maduro que desarrollan la producción de autoanticuerpos característicos de la DM1.¹¹ Se ha estimado que los casos mendelianos representan aproximadamente el 5 % de la DM y las formas multifactoriales el 95 %. No se han descrito todas las formas con co-herencia, ni su frecuencia en todas las poblaciones. Debe ser parte del asesoramiento que se brinde un análisis de la genealogía para establecer formas de co-herencia, ya que el efecto aditivo de estas formas puede estar relacionado con un fenotipo más

severo de DM. Por ejemplo, se han reportado familias en las que uno de los padres del probando presenta historia familiar de DM-MODY y el otro de DM2. El efecto es aditivo y se traduce en DM neonatal, con la cual hay que establecer diferencias con los otros tipos de DM neonatal (permanentes y transitorias).¹²⁻¹³ Es importante reconsiderar la propuesta inicial relacionada con la complejidad de la DM2 retomada por Carrillo *et al.*, en la atención de los probandos y sus familiares en las unidades médicas del país. Estimar la complejidad genética en la familia del probando es un paso esencial, ya que estas combinaciones de patrones de herencia se traducen en diferencias en la respuesta al tratamiento, así como en el manejo clínico.

Las formas sindrómicas hereditarias más comunes de la DM se dividen en síndromes con degeneración pancreática, desórdenes endocrinológicos, errores innatos de la homeostasis de carbohidratos, alteraciones neurológicas, síndromes progeroides, síndromes mitocondriales, síndromes con obesidad, síndromes misceláneos y desórdenes citogenéticos, los cuales han sido asociados con IGT, así como con resistencia a la insulina (ver anexo). También se han descrito formas sindrómicas raras. Una es la diabetes tipo 3 no cetónica, caracterizada por requerir insulina por ciertos periodos para el control metabólico. Este tipo de diabetes se ha reportado en población caucásica estadounidense joven. Otras formas sindrómicas raras son la diabetes atípica tipo J y la DM relacionada con la malnutrición (diabetes z), clínicamente menos severas que la DM2. La primera ha sido descrita en afroamericanos estadounidenses jóvenes y la segunda en población de los trópicos. Esta última tiene dos variantes, una relacionada con la deficiencia proteica pancreática y la otra con la forma fibrocalculosa pancreática.¹⁴ Estas formas sindrómicas de DM no se han reportado en población mexicana; sin embargo, habría que buscar probandos con ascendencia genética, relacionados con los grupos poblacionales citados, como

los que acuden para su atención médica en la región norte de México y la Costa Chica.

Aspectos genéticos de la diabetes mellitus tipo 2

El concepto de que la DM2 es un rasgo complejo ya se había retomado en México. Hoy se conoce que esta complejidad estriba en su asociación con la resistencia a la insulina, con factores de riesgo cardiovascular, el patrón bifásico de liberación y secreción de la insulina, la baja penetrancia, la participación de mecanismos epigenéticos, la heterogeneidad alélica y la edad de inicio variable. Hoy se observa DM2 en todas las edades. Ha incrementado la frecuencia en niños y adolescentes. Esto es importante, puesto que se deben implementar más medidas para reducir la tasa alta, sobre todo en los niños y adolescentes que presentan sobrepeso u obesidad con antecedentes familiares de DM.

Variaciones étnicas

Históricamente se ha descrito prevalencia alta (entre 20 y 50 %) de DM2 en los micronesios (Nauru), en

los Indios Pima y Chippewa (EUA), en los primeros pobladores de Manitota, así como en los afrocaribeños de Inglaterra.¹⁵⁻¹⁷ Mientras que se han registrado bajas prevalencias (entre 0 y 3 %) en las comunidades tradicionales de Malí, en la población rural de Fuji, en Tanzania, en Tunisia y en una comunidad indígena sin mestizaje en el Norte de México.¹⁸⁻²¹ En la figura 2 se pueden apreciar estimaciones poblacionales. Esto hace reflexionar que si existen variaciones entre las poblaciones en cuanto a la frecuencia de DM, por lo tanto en un país como México, que tiene diferentes grados de mestizaje, no solo presenta diferencias epidemiológicas, también presenta varianza en las características metabólicas, por lo cual el personal del primer nivel debe reconsiderar en la historia clínica (cuando realice el interrogatorio para los familiares) el lugar de origen del probando y su lugar de residencia.

La heredabilidad perdida

Existen evidencias que nos indican la heredabilidad perdida para la DM2. Una es la tasa de concordancia en gemelos que varía en las diferentes poblaciones.

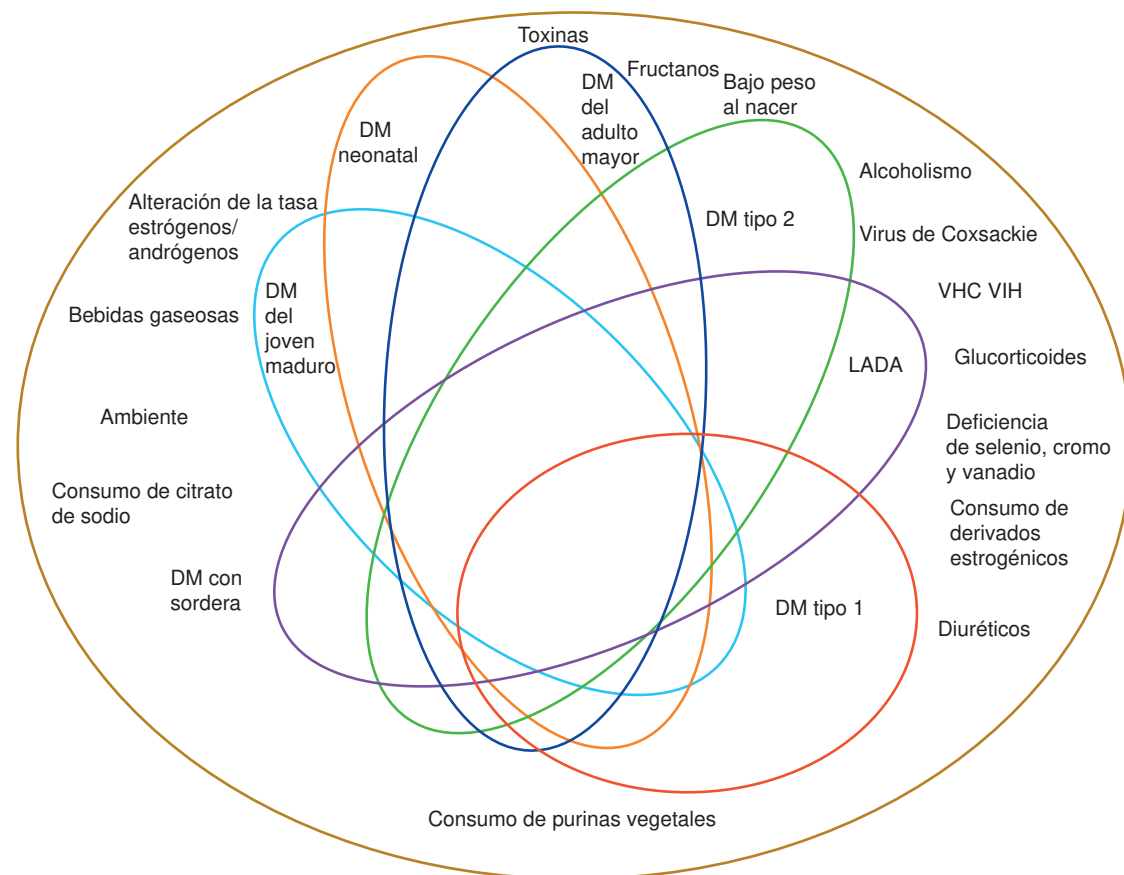


Figura 1 Formas puras y de co-herencia posibles de la DM. Se muestra también la relación con factores desencadenantes o predisponentes.

DM = diabetes mellitus; LADA = diabetes autoinmune del adulto; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana;

VHC = virus de la hepatitis C

En el Reino Unido se muestra una concordancia de 70 % en gemelos monocigotos (GMZ) y de 9 % en gemelos dicigotos (GDZ), mientras que para Finlandia la tasa de concordancia es de 16 % para GMZ y 9 % para GDZ.²²⁻²⁴ Otra evidencia son los resultados de los estudios de heredabilidad, que revelan cocientes entre 0.21 y 0.72.²⁵ Estos estudios muestran que en unas poblaciones los determinantes en la génesis de la DM2 son factores ambientales, mientras que en otra son el efecto aditivo de *loci* genéticos. El efecto sinérgico de los dos componentes también modula el umbral para el desarrollo de la DM2. Algunos pacientes pueden presentar un mismo genotipo para la DM2 en diferentes poblaciones; sin embargo, no la desarrollan. Esto se conoce como baja penetrancia y sugiere que las combinaciones de alelos en diferentes *loci* del genoma pueden ser determinantes de la expresividad clínica. Sin embargo, ahora también se conoce que la pérdida de la heredabilidad puede estar relacionada con mecanismos epigenómicos, como los patrones de metilación de diversas regiones del ADN. Esto quiere decir que algunos alelos o genes pueden expresarse o no dependiendo de si fueron heredados por el padre o por la madre. El mecanismo es un marcaje químico temporal y se puede producir en periodos críticos del desarrollo embrionario. Este evento se conoce como impronta genómica y se ha reportado para el gen de la insulina en ratones.²⁶ En humanos se ha sugerido que este marcaje se da por la transmisión materna.²⁷ Se ha encontrado impronta de origen materno en humanos para los genes *ZAV* e *HYMAI*, relacionados con el desarrollo de formas sindrómicas de DM.²⁸ Los mecanismos epigenómicos a veces favorecen una selección positiva y otras veces lo contrario, por lo que el personal de salud que solicite el perfil genético de sus probandos para estimar riesgos de desarrollo debe considerar que algunos casos, aunque tengan el perfil de riesgo o de protección, podrán no desarrollar el rasgo debido a la complejidad etiopatogénica de la DM.

Heterogeneidad y variación genética

Debe quedar claro que en los síndromes genéticos hereditarios con DM los genes se denominan responsables, ya que la mutación tiene un efecto principal en el fenotipo, como se puede observar en las mutaciones para el gen *INSR*, transmitidas con un patrón autosómico recesivo (síndrome de Donahue) (anexo), con un efecto dominante; en las mutaciones en el gen para la hormona de crecimiento o en los genes *WSFI*, con herencia materna/mitocondrial; en las mutaciones en el gen para el *mtARN_t^{leu}* y con un patrón de herencia X-recesivo; y en las mutaciones en el gen *AGTR2*, que conducen a un síndrome de retardo mental, anomalías congénitas urinarias, autismo, hiperactividad

y cuyo fenotipo bioquímico incluye la fosforilación atenuada del receptor de insulina (anexo).²⁸⁻³⁰ Por otra parte, en la DM2 el principal determinante es el efecto aditivo de las variaciones en diferentes *loci*, como se muestra en la población mexicanoamericana que presenta mayor susceptibilidad por la acción combinada de los *loci* para los genes *CPN10* y *CYP19A1*, con locus en el cromosoma 2 y 15 (cuadro I).³¹⁻³²

El fondo autoinmune

En la delineación de la DM2 es importante que el médico del primer nivel considere que algunas mutaciones en los genes *FOXP3* e *IPEX* pueden producir un fenotipo que también se acompaña de la producción de autoanticuerpos contra el receptor de insulina (ACRI), RI, lupus eritematoso, con tiroiditis de Hashimoto o cirrosis biliar primaria, cuyo diagnóstico diferencial es la DM1. También se ha descrito que aproximadamente entre un 10 y un 20 % de los pacientes adultos con DM2 producen autoanticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GADA), los cuales son patognomónicos de la DM1 (figura 1), en menor cantidad ACRI. Estos últimos se presentan con mayor frecuencia en el síndrome de Stiffman, que cursa con una DM1.³³⁻³⁴ Recientemente se ha aceptado el término diabetes *autoinmune latente del adulto* (LADA), la cual puede ser mal diagnosticada y pasar clínicamente como diabetes mellitus tipo 2, porque inicialmente estos probandos responden a la administración de sulfonilureas; sin embargo, el pronóstico es malo, ya que estos probandos se convertirán en insulino-dependientes más tempranamente. Se considera que la LADA representa entre el 2 y el 12 % de los casos de DM. Los hallazgos principales incluyen una edad de inicio > 30 y < 50 años (con una media de 35 años); niveles circulantes de los autoanticuerpos GADA, ICA e IAA, principalmente; se clasifica como insulino-dependiente; su componente poligénico está relacionado con los genes *DQB1*, *DR2*, *CTLA4*, *MICA* y *TNFA*. Algunos probandos con LADA presentan antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.³⁵

Factores ambientales

Cuando se tiene predisposición genética, la alimentación, la actividad física y la acción hormonal (cociente estrógenos/testosterona) son factores determinantes para el desarrollo de DM2 (figura 2). Se ha descrito que el consumo de purinas vegetales reduce el riesgo de DM. En población mexicana del noroeste se ha demostrado que la deficiencia de magnesio aumenta el riesgo de alteraciones de la homeostasis de la glucosa. Se sugiere al personal médico de las diferentes unidades cuantificar periódicamente los niveles séricos de

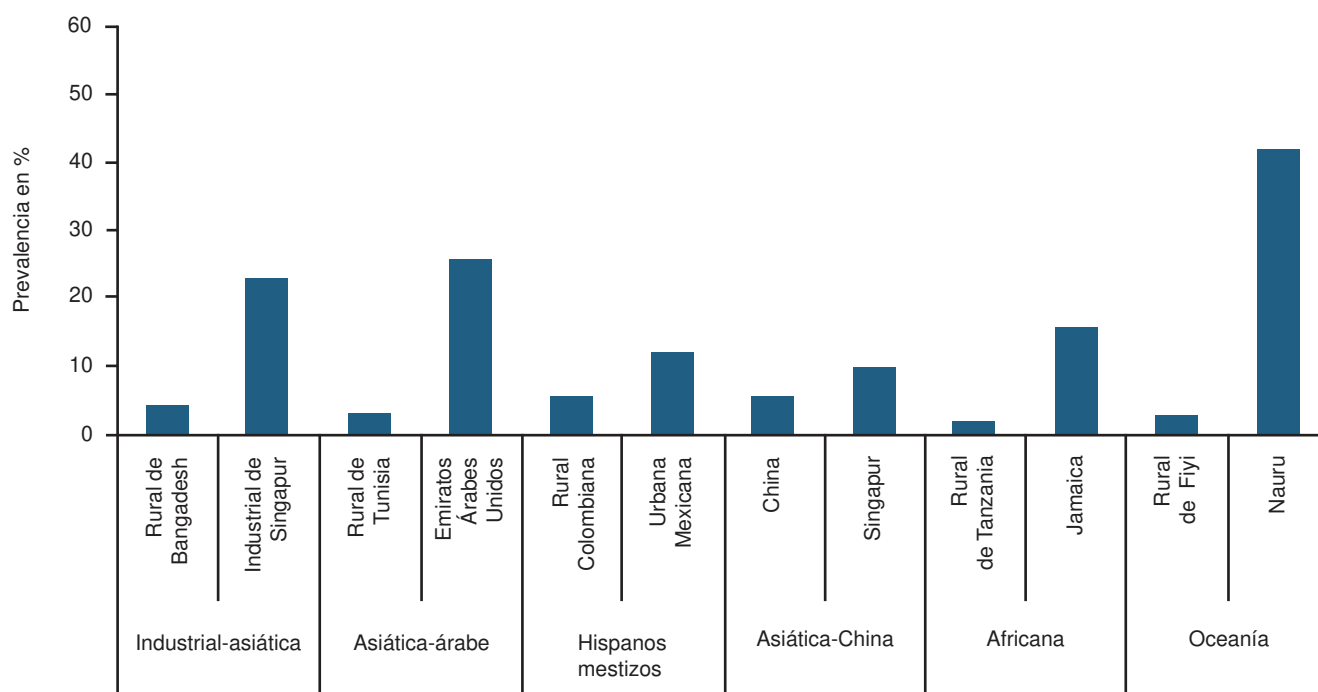


Figura 2 Prevalencia de la DM tipo 2 en diferentes grupos étnicos. Información tomada del Atlas de Diabetes de la IDF-2007. Referencia 20

magnesio y al personal de nutrición que incluya en la dieta suplementos con este oligoelemento, sobre todo en la población derechohabiente de esa región con otros factores de riesgo para DM tipo 2.³⁶

Fenocopias (hipercortisolismo crónico clínicamente no evidente)

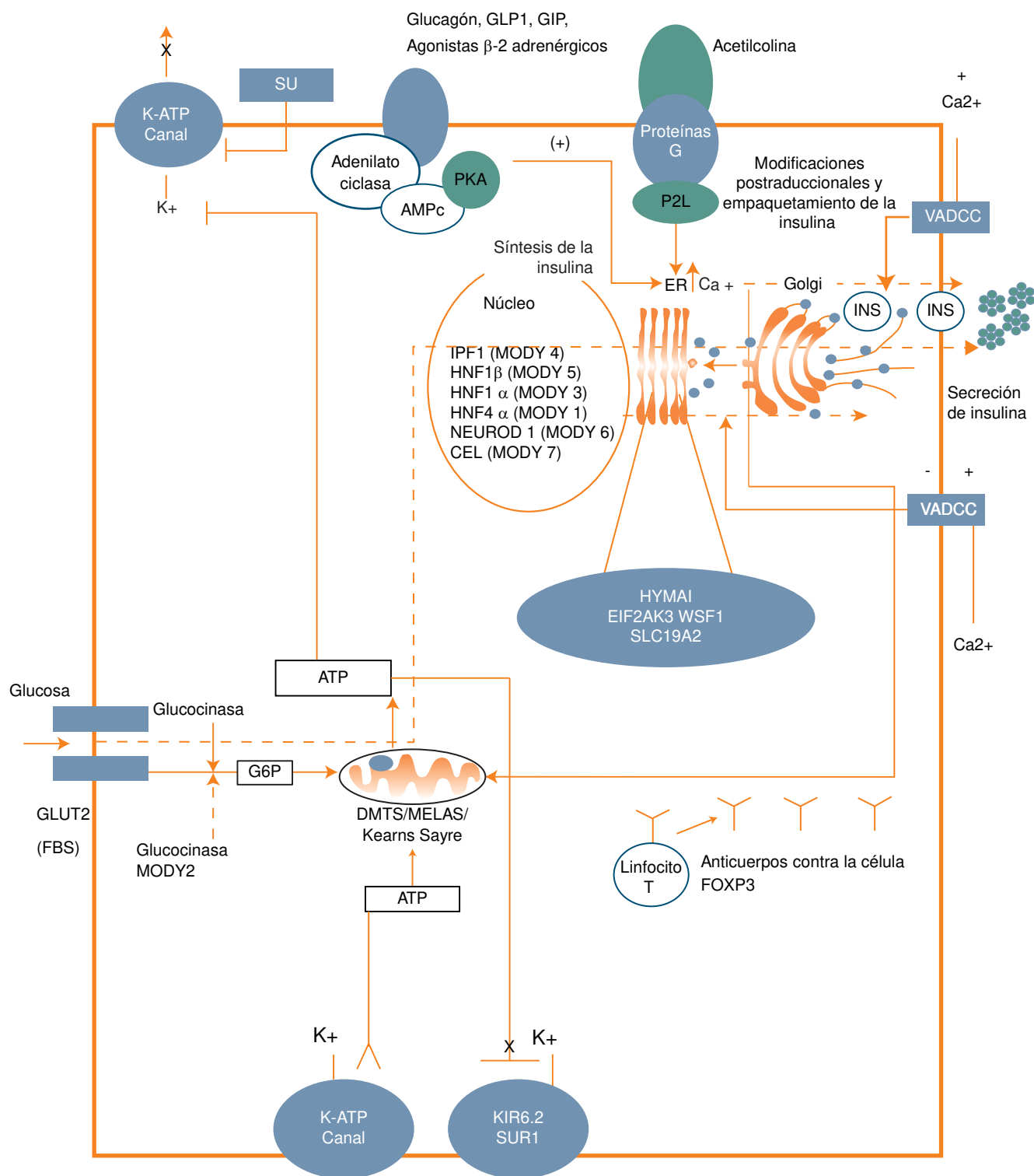
El uso de fármacos puede simular el fenotipo de alteraciones metabólicas relacionadas con la DM2, como diuréticos que inducen la pérdida de potasio, debido a que producen hiperaldosteronismo, el cual altera la secreción de insulina (defecto incretínico). También dosis inadecuadas de glucocorticoides producen resistencia a la insulina (RI) e IGT que culmina con el desarrollo de DM. El papel del cortisol y de los esteroides suprarrenales se ha retomado en el estudio de la DM2 y el síndrome metabólico. Se ha descrito una relación

directa entre el hipercortisolismo y el grado de obesidad central (Síndrome Cushing de los epiplones), así como entre la RI, la hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol-HDL, la hipertensión y GAA. Es importante hacer notar que el hipercortisolismo puede ser silente clínicamente (SCS), como se presenta en las incidentaltomas suprarrenales. El incremento en la exposición de cortisol potencia una mayor acumulación de grasa visceral y RI. También se ha descrito una relación del incremento de la actividad de la 11-β-hidroxisteroide deshidrogenasa-1 en SCS. Esta enzima regula el metabolismo de cortisol en tejido adiposo y hepático. Sus niveles incrementados podrían conducir al desarrollo de DM a través de la RI hepática y de la grasa visceral (tejido adiposo).³⁷ Se ha postulado que el incremento en la función del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal puede conducir a un estado funcional de SCS, el cual puede ser modulado por factores ambientales como

Cuadro I Principales genes asociados con el desarrollo de DM tipo 2

Ejes relacionados con DM tipo 2	Genes asociados
Homeostasis energética	<i>PGC1, SIRT1, UCP2</i>
Función del adiposo	<i>PPARG, ADIPOQ, CYP19A1, ADRB3, TNFA</i>
Función del hígado	<i>FABP2, GYS1, GCGR, IGF1, IGFBP2, APOE, MTP</i>
Acción de la insulina a nivel periférico	<i>ENPP1, INSR, IRS1, IRS2, RBP4, PIK3, PP1R3A, FOXO1, FOXA2, FTO</i>
Disfunción de las células β del páncreas	<i>CPN10, HNF4A, TCF1, SUR1, KIR6.2, SLCA2A, UCP2, IAPP, INS, GCK, SIRT1, ARNT, FOXO1, NNT</i>
Endotelio e hipotálamo	<i>HPSG, NOS3, ICF7L2, ABC8, CDKAC1, SLC30A8, CDKN2A/B, HHEX1/IDE</i>

Figura 3 Genética de la disfunción de las células β del páncreas



DMTS = diabetes mellitus de transmisión materna; FBS = síndrome de Fanconi Bickel; MELAS = miopatía mitocondrial, con acidosis láctica; SU = sulfonilurea; SUR1 = receptor 1 de sulfonilureas; VADCC = despolarización y apertura del canal de calcio voltaje dependiente; X = bloqueo o disfunción. Las líneas discontinuas y las flechas continuas muestran la cinética positiva para la liberación de insulina. Las líneas que terminan en t muestran un efecto inhibitorio. + = estímulo positivo; PKA = proteína quinasa A; AMPc = adenosina monofosfato cíclico; P2L = fosfolipasa a dos

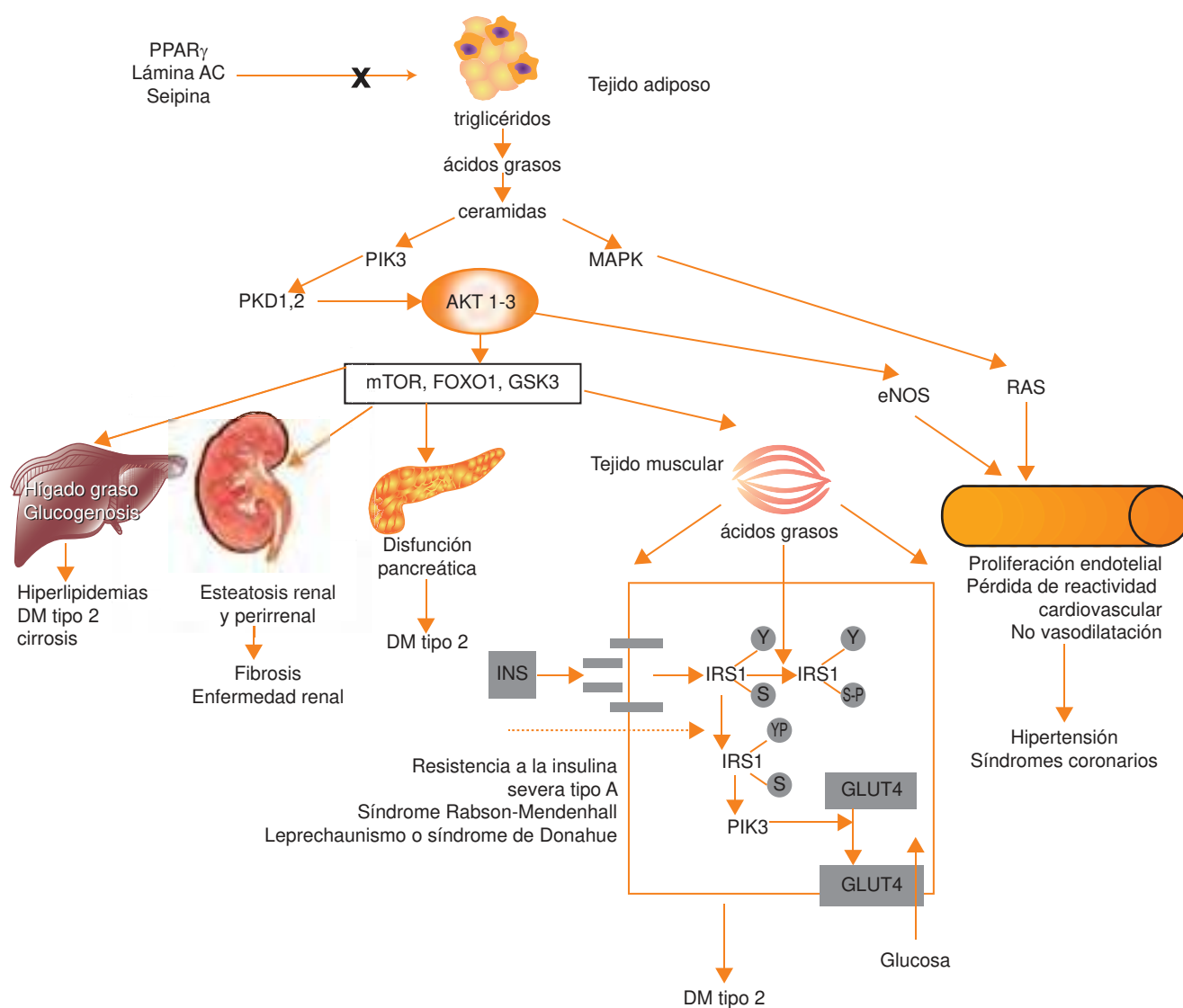


Figura 4 Genética de la resistencia a la insulina. La línea punteada muestra los defectos en el receptor de insulina. PPAR γ = factor proliferador de los peroxisomas gamma; IRS = sustrato del receptor de insulina; INS = insulina; PIK3 = fosfatidilinositol-3-quinasa; GLUT4 = transportador 4 de glucosa; Y = tirosina; S = serina; P = fosforilado

el estrés crónico, bajo peso al nacimiento, obesidad central y visceral, que podrían influenciar el umbral para la DM2.³⁷ En diabéticos se ha detectado un porcentaje de SCS cercano al 9.5%.³⁸ Se debe implementar en el primer nivel de atención, de forma rutinaria, la prueba de supresión de cortisol, así como reducir el estrés crónico de los derechohabientes con DM, apoyo brindado por los departamentos de psicología y psiquiatría.

Genes en la disfunción de las células β

La disfunción de las células β es un componente integral de la patogénesis de la DM2 (figura 3). Se han descrito cuatro mecanismos moleculares responsables, los cuales incluyen:³⁹

- Defectos en el procesamiento de insulina: las anomalías en el procesamiento de la insulina pueden ser un factor que incida en el desarrollo de DM2. Se caracterizan por un incremento en la demanda de la secreción de las células β , lo que resulta en un aumento en la secreción de gránulos que, sin embargo, no contienen suficiente cantidad de proinsulina. Estos defectos se evalúan con la determinación de la tasa insulina/proinsulina. Las alteraciones en el procesamiento de la insulina no se han asociado hasta la fecha con DM2, pero sí con la IGT a largo plazo.⁴⁰⁻⁴¹
- Disminución de la secreción de insulina: otras alteraciones que conducen a la disfunción de células β es la reducción de su masa en el páncreas, producida por un incremento de la secreción y acumu-

lación de amilina que lleva a la toxicidad celular. En la génesis de este trastorno se han implicado variaciones en el gen que codifica para la amilina, como la mutación p.S20G.⁴²

- Defectos mitocondriales: las mutaciones en el DNA mitocondrial conducen a la disfunción de las células, ya que afectan la producción de ATP, que es un regulador de la secreción para las células β . La transmisión es matrilineal, los pacientes que presentan estas mutaciones cursan con problemas musculares, alteraciones del sistema nervioso central, sordera y desarrollan DM con rápida progresión de las complicaciones. La DM con sordera neurosensorial se debe a las mutaciones A3243G en el *ARN_{leu}*, A8296G y ocasionalmente T3721C.⁴³ La miopatía con acidosis láctica e infartos fantasma se debe a la mutación A4246G. El síndrome de Kearns Sayre, que cursa con oftalmoplejía externa y miopatía proximal se debe a la delección del 8000pb del mtDNA.
- Disfunción hepatopancreática: las mutaciones en los genes *HNF4 α* , *HNF1 α* , *HNF1 β* , *IPF1*, *NEUROD1*, y para la glucocinasa, producen alteraciones metabólicas en el hígado y en el páncreas que conducen a DM de inicio en la juventud (se presenta antes de los 24 años). Las variantes alélicas en el gen *HNF4 α* tienen alta penetrancia y más susceptibilidad a las complicaciones crónicas. Las variaciones en el gen *HNF1 α* tienen un efecto severo en la progresión de la DM, presentan un defecto en la secreción de insulina antes de la pubertad y requieren reemplazo con insulina a corto plazo. Las mutaciones en el gen *HNF1 β* son muy raras, se acompañan de disfunción renal, proteinuria y progresión rápida para las complicaciones de la DM.⁴⁴ Las variantes alélicas en el gen para la glucocinasa tienen efecto en el hígado y el páncreas, no afectan la sensibilidad a la insulina y las complicaciones de la DM no son frecuentes en estos pacientes. Las variaciones en el gen *IPF1* se relacionan con DM de inicio entre los 17 y los 67 años. El curso de la diabetes es moderado cuando son heterocigotos, pero los homocigotos que codifican proteínas con actividad nula se relacionan con DM severa o agenesia del páncreas. Las mutaciones en el gen *NEUROD1* representan menos del 1 % de los casos de DM. Esta inicia entre la infancia y antes de los 24 años.⁴⁵

Genes y resistencia a la insulina

La RI tiene un papel importante en la patogénesis de la DM2 (figura 4). Los mecanismos de RI pueden estar a nivel receptor o postreceptor, como se puede observar en las formas monogénicas.⁴⁶ El 1 % de los pacientes con DM2 puede tener mutaciones en el gen para el receptor de la insulina. Los defectos que conducen a

la RI son defectos en la acción de la insulina, defectos neuromusculares y otras alteraciones.⁴⁶ Los defectos en la acción de la insulina con la RI tipo A, el leuprechanismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall se caracterizan por la presencia de acantosis nigricans e hiperandrogenismo en pacientes femeninas. Los pacientes con RI tipo A presentan defectos en la función del receptor y efectos tóxicos de la insulina mediada por el receptor, y mutaciones en la región que codifica para el dominio tirosina-quinasa del receptor. Los homocigotos para alelos mutantes desarrollan diabetes o hiperglucemia desde la infancia. Los pacientes con leuprechanismo presentan IGT, niveles altos de insulina, retardo en el crecimiento en el primer año de vida, tienen mutaciones que desactivan a ambos alelos y son heterocigotos compuestos.⁴⁶ Los pacientes con síndrome de Rabson-Mendenhall tienen un fenotipo intermedio en cuanto a la RI (comparados con los otros dos síndromes), presentan talla baja, anomalías de dientes y uñas, así como hiperplasia de la glándula pineal.⁴⁶ Los probandos con estos síndromes son heterocigotos compuestos, presentan mutaciones en el gen para el receptor de insulina (*INSR*).⁴⁶ Los familiares de los pacientes con los tres síndromes citados son heterocigotos para mutaciones en el gen para *INSR*, llegan a presentar RI, hiperglucemia significativa, algunos no son diabéticos, pero pueden llegar a desarrollar DM2.⁴⁶ Existen síndromes que cursan con lipodistrofia total o parcial. Su fenotipo es ectomórfico y cursan con RI. Son producidos por las mutaciones en el gen para *PPAR γ* , en el gen para la seipina y para la laminina AC (figura 4).⁴⁷⁻⁴⁸

Las incretinas son hormonas de origen intestinal cuya función es potenciar la secreción de la insulina mediada por glucosa tras la ingesta de alimentos. Las más importantes son el GIP (péptido inhibidor gástrico) y el GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón). Este también estimula la síntesis de insulina, promueve el crecimiento de las células β , su diferenciación, regeneración, reduce la saciedad y hace más lento el vaciado gástrico. Ambas hormonas tienen una vida media corta, son metabolizadas por la dipeptidil dipeptidasa IV (DPP-IV). Ejercen su función biológica a través de los receptores en múltiples tejidos como músculo, hígado, tejido adiposo, vía de las proteínas G y AMPc. La secreción de GLP-1 está alterada en los pacientes con DM2, así como la respuesta insulínica de GIP tras su uso exógeno. Se ha descrito una infrarregulación inducida por la hiperglucemia, derivada de la expresión del receptor GLP1.⁴⁹ La variación en la secuencia de los genes que codifican para las proteínas de este eje podría explicar las diferencias en los niveles séricos y en su respuesta farmacológica. El polimorfismo rs151290 del gen *KCNQ1* se asocia con un mayor incremento en los niveles de GIP

y GLP1, péptido c y secreción de insulina durante la curva de tolerancia a la glucosa en personas con factores de riesgo para DM2.⁵⁰ También se ha descrito que el SNP del gen GIP con locus en la región potenciadora (A → G1920) influye la actividad transcripcional y la expresión génica. El alelo ancestral G presenta menor actividad transcripcional comparado con el alelo silvestre. Los probandos con genotipo homocigoto para el alelo A presentan mayores concentraciones séricas de GIP y un riesgo elevado de 3.53 para el incremento de glucemia.⁵¹ Se propone que estos marcadores se incluyan en el perfil genético de riesgo y farmacogenética para DM.

Teorías sobre la etiología de la DM2

Además de los tres sistemas anteriores, existen teorías en las cuales se integran factores ambientales y genéticos para explicar la alta prevalencia mundial de DM2.

Teoría del genotipo ahorrador en relación con DM2 y síndrome metabólico

Esta teoría postula que los genes responsables de la RI protegieron a los individuos durante periodos prolongados de ayuno en la cuarta glaciación, al almacenar la energía en forma de grasa en vez de glúcogeno en el tejido muscular. Este metabolismo permitió la selección positiva de los pobladores migrantes. Este genotipo heredado a sus descendientes de la sociedad postcolonial actual mexicana (caracterizada por la abundancia de comidas con alto contenido energético) se convierte en un mecanismo de daño que conduce al desarrollo de DM2, debido a que los individuos actualmente no están diseñados para la ingesta abundante, lo cual vemos reflejado en la frecuencia de obesidad en México. El genotipo ahorrativo incluye un grupo de genes que están involucrados en adiposidad, metabolismo energético y riesgo para enfermedades como la obesidad.⁵² Los estudios moleculares iniciales proponían al alelo E4 del gen *APOE* como parte del genotipo.⁵³ Estudios preliminares sugieren la participación del gen *HPSE* en el desarrollo de DM2.⁵⁴⁻⁵⁵ Lo anterior se fundamenta si se considera que el gen *HPSE* codifica para la heparanasa, una enzima que metaboliza al heparán sulfato, el cual tiene un dominio específico de unión a la apolipoproteína E. La heparanasa también es regulada por hiperglucemia, por la proteína quinasa b, los niveles de ácidos grasos, aldosterona, así como por angiotensina II. Participa en el transporte hepático de lípidos y en la reparación vascular endotelial. Los haplogenotipos obtenidos de la combinación de este sistema de genes con *APOE* pudieran explicar no solo el desarrollo de DM2, sino también la hipertensión y las dislipidemias.⁵⁶⁻⁵⁸

La RI como genotipo no tan ahorrativo

Esta teoría sugiere que la RI fue el mecanismo que permitió a los migrantes de la cuarta glaciación sobrevivir durante los periodos de ayuno prolongado, cuyo efecto fue conservar la masa muscular, lo que les permitió cazar con éxito en la primera oportunidad o poder escapar de los depredadores. Conservar la masa muscular significó aumentar la glucosuria y disminuir la proteólisis. Los estudios en el gen para *CPN10* apoyan esta teoría, ya que este codifica para una proteasa de cisterna citosólica muscular. En los indios Pima, los portadores homocigotos del alelo G del polimorfismo SNP49 presentan menor cantidad de ARNm en el músculo estriado.^{59,60} Las variaciones en este gen ya han sido asociadas con DM2 en población mexicana. Postulamos que las variantes del gen *GLUT2*, responsables del síndrome de Fanconi renal (glucogenosis hepato-renal con glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria, mucopolisacariduria), pudieran apoyar esta hipótesis.

Teoría del fenotipo ahorrador

Esta teoría explica la DM en mujeres caucásicas que tienen hijos con bajo peso al nacimiento. Se presenta con un modo de herencia matrilineal no mitocondrial, como lo retoman Carrillo *et al.* Los hijos de esas madres desarrollan DM2 en la etapa adulta, ya que en la etapa fetal y primera postnatal se activan mecanismos de nutrición ahorrativos y epigenómicos, los cuales están relacionados con el desarrollo alterado en la estructura y función de las células β , con la disminución de su vasculatura y la inervación en la vida fetal.⁶¹

Teoría de las comidas genéticamente desconocidas

Esta teoría, propuesta por Baschetti en 1998, postula que existe una capacidad metabólica (418 MJ/L), la cual está determinada genéticamente y es específica de nutrientes. Cuando se consumen nutrientes como grasas por encima de la capacidad metabólica propuesta, o alimentos para los cuales no está seleccionado el humano, se produce un desbalance energético que conduce al desarrollo de DM2. Entre los nutrientes para los cuales no es apto el humano está la azúcar refinada y el citrato de potasio (ingrediente de las bebidas gaseosas). Esta hipótesis podría explicar la DM2 en europeos, pues se dice que sufrieron selección negativa gradual y por ello en estos países se ha llegado a reportar baja prevalencia.

Teoría de la patología conformacional

Las patologías conformacionales se caracterizan por la agregación disfuncional de proteínas en conforma-

ciones no nativas. Una parte de la DM2 podría ser explicada por esta teoría, ya que existen agregados del polipéptido amiloideo. Cambios en la estructura terciaria, con efecto aditivo al daño proteico ocasionado por el estrés oxidativo y la alteración del plegamiento asistido de las proteínas, aumentan la secreción de insulina. En su conjunto, estos eventos pueden conducir al estrés del retículo endoplasmático por acumulo de estructuras proteicas transicionales que forman agregados con otras proteínas, con efecto tóxico celular.⁶² El consumo de alimentos transgénicos podría estar relacionado con el mal plegamiento. Sugerimos reducir su consumo.

Genética de la DM2 en la población mexicana

En población del noreste se ha encontrado que los apellidos Martínez o Rodríguez se presentan con mayor frecuencia asociados con DM2 a diferencia de los apellidos Garza, Chapa, Treviño, Cantú y Montemayor. En el 93 % de estos diabéticos se demostró ascendencia española, en el 6 % indígena y en el 1 % africana, con marcadores del grupo sanguíneo ABO.⁶³ En esta población también se demostró homogeneidad genética para los STR CFS1PO, D13S3A, D16S5339, D18S51, D21S11, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, FGA, TH01, TPOX y VWA.⁶⁴ En población adulta de la región centro se ha asociado con DM2 al polimorfismo T > C codón 230 del gen *ABCA1* (p.R230C) (edad de inicio antes de los 45); al haplogenotipo 112/121 del gen *CPN10*; y a los polimorfismos rs12255372 y DG105478 del gen *TCF7L2*, así como a los polimorfismos del locus *LOC387761*, p.Gli972Arg del *IRS1*, *MGEA514* en el intrón 10.⁶⁵⁻⁶⁹

En población del sureste de México también se ha encontrado asociado con DM2 el haplogenotipo 112/121 del gen *CPN10*, reportado por del Bosque-Plata. En población adulta de la región del centro y occidente de México se ha encontrado asociación del alelo E4 del gen para *APOE*, con el desarrollo de DM2.⁷⁰⁻⁷¹ Recientemente, en población del occidente se han descrito asociados a DM2, el haplotipo GA, conformado por alelos de los polimorfismos en el promotor del gen *TNFA*, el polimorfismo T188G del gen *SCARB1* (alias CD36) y el polimorfismo Hind III (-180 C/T) del gen *BGLAP*, así como mutaciones en el gen *hIAPP*. No se encontraron mutaciones o polimorfismos asociados al desarrollo de DM2 en los genes *HNF1B*, *INS*, *IRS1*, *NEUROD1* en población del sureste y centro de México.⁷²⁻⁷⁷ En la búsqueda de personas con susceptibilidad a DM2 en las unidades de primer nivel de atención, se sugiere agregar estos marcadores al perfil genético (figura 5).

La farmacogenética y la medicina personalizada en DM2

En la actualidad, existen opciones farmacológicas para el control del paciente con DM2: insulinas, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, meglitinidas, incretinas, agonistas de amilina, inhibidores de la α -glucosidasa, así como de la dipeptidildipeptidasa-4, sea como monoterapia en sus diversas combinaciones. El éxito obtenido dependerá de las combinaciones terapéuticas en relación con los defectos o hallazgos moleculares que presentan los probandos. Lo anterior conduce a variaciones en las respuestas clínicas, así como a la presentación de efectos adversos de los fármacos. Estas diferencias están relacionadas con polimorfismos o mutaciones en genes asociados con la respuesta en órganos diana, en las enzimas metabolizadoras (citocromo P 450), lo que explica las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.⁷⁸ Las variantes *CYP2C9**3 (p.Ile359Leu) y *CYP2C9**2 (p.Arg144Cis) han sido relacionadas con una reducción en la clarificación de la tolbutamida, gliburida, glipizida y glimeperidina. Los portadores homocigotos *CYP2C9**3 tienen 6.5 veces mayor clarificación para estas sulfonilureas en comparación con los probandos con genotipo homocigoto silvestre. Estas variantes también son factores pronósticos para los efectos adversos de las sulfonilureas como monoterapia.⁷⁹ El polimorfismo T > G en el exón 33 del gen *KCNJ11* conduce al cambio de aminoácido Ser1369Ala, el cual está relacionado con la respuesta a la gliclazida. La variante p.E23K para el gen de *KCNJ11* se relaciona con la severidad a la hipoglucemia por las sulfonilureas. El polimorfismo rs12255372 en el gen *TCF7L2* se asocia con el fallo a estas últimas, mientras que la variante p.Gli972Arg para el *IRS-1* está asociada con la

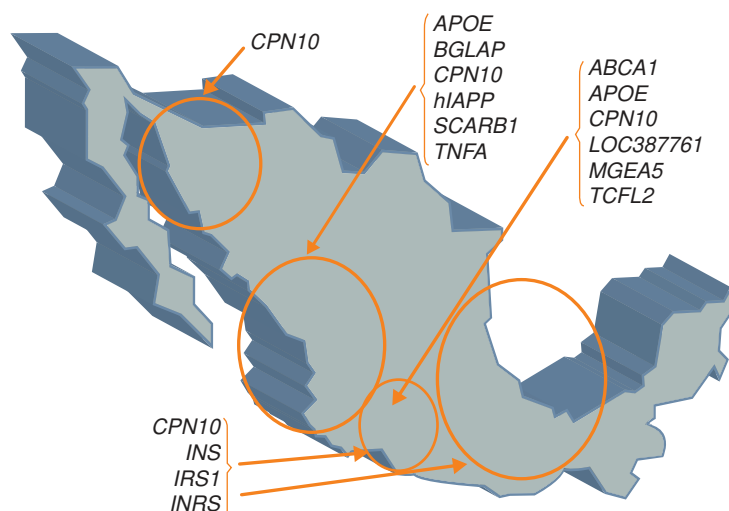


Figura 5 Genes asociados a la DM tipo 2 en la población mexicana

respuesta a este grupo de fármacos. Algunos polimorfismos en el gen *NOS1AP* también se han descrito como marcadores predictivos de la eficacia y mortalidad cardiovascular en diabéticos tratados con sulfonilureas.⁷⁹

En relación con las biguanidas, se han descrito los polimorfismos en los genes *SLC22A1*, *SLC22A2* y *SLC47A*, que codifican para proteínas transportadoras y facilitadoras de la excreción de metformina OCT1, OCT2 y MATE1, y que influyen no solo la excreción renal sino también la respuesta glucémica. Las variantes de *SLC22A1*, p.R61C, p.G401S, p.420del y p.G465R están relacionadas directamente con la clarificación renal.⁷⁹

Las tiazolidinedionas son un grupo de fármacos también trascendental en el manejo de la DM2. Este grupo está relacionado con el mecanismo de diferenciación del tejido adiposo por la vía del factor proliferador de los peroxisomas gama (PPARG). Los estudios de las variantes par (el gen que codifica para el PPARG) no han sido concluyentes con la respuesta al tratamiento de este grupo de fármacos. Sin embargo, se ha descrito la influencia de variantes en otros genes como *ADIPOQ* y para el receptor β -3-adrenérgico (*ADBR3*), relacionado con la lipólisis, particularmente el polimorfismo p.Thr394Thr del gen para *ADBR3*. Los SNP rs1501288 y rs2241766 del gen *ADIPOQ* están asociados con la respuesta a rosiglitazone, así como las variantes alélicas 8*1/*3 y *3/*3 en el gen *CYP2C*.⁷⁹⁻⁸⁰

En relación con los análogos o miméticos del eje incretínico-insular, los estudios de farmacogenética son escasos. Se ha descrito que el alelo treonina 149 del receptor para GLP1 está relacionado con la alteración de la respuesta *in vitro* de GLP-1. Esta variante podría tener efecto en la respuesta a fármacos como la exenatide.⁸¹

Las variantes rs1470579 y rs4402960 del gen *IGF2BP2* están asociadas con la eficacia terapéutica de la repaglinida en población asiática china, así como el polimorfismo en la región potenciadora -3186C/T del gen *NAMPT*.⁸²⁻⁸³

El paciente con DM es blanco de la polifarmacia, por lo cual también se debe analizar el perfil genético para el tratamiento relacionado con las complicaciones cuya progresión esté relacionada con el control de la dislipidemia. Una opción en el manejo de las alteraciones es el uso de estatinas; sin embargo, muchos diabéticos abandonan el tratamiento por la miopatía secundaria. Recientemente se han descrito como predictivos de la intolerancia a las estatinas en DM2 los polimorfismos rs4149056 (p.Val174Ala) y rs2306283 (p.Asp130Asn) en el gen *SLCO1B1*.⁸⁴

Las variaciones en gerontogenes se han relacionado con el desarrollo de DM. Tal es el caso de variantes en los genes *LMNAC*, *CSB*, *WRNQ*, *BLM*.⁸⁵ Recientemente se ha descrito la participación del polimorfismo

rs11212617 del gen *ATM* (sus mutaciones producen el síndrome de ataxia-telangiectasia) en la respuesta al control glucémico con la metformina.⁸⁶

Cabe citar que los estudios de farmacogenética son limitados en la población mexicana. El genotipo heterocigoto para el *SNP43* del gen de *CPN10* se ha encontrado asociado con la respuesta a las sulfonilureas y metformina en población diabética originaria de Mérida, Yucatán.⁸⁷

Fitofarmacología molecular

La fitofarmacología o fitoterapia molecular es la terapéutica con plantas y sustancias vegetales que incluye tratamientos con preparaciones herbolarias que contienen ingredientes vegetales refinados, extractos de plantas o partes de ellas. Debido al incremento de usuarios de plantas en el primer nivel de atención para atender sus enfermedades, se creó en 1999 el Instituto de Medicina Alternativa Complementaria (CAM) del Instituto Nacional de Salud (NIH—National Institute of Health—) de Estados Unidos de América. Como respuesta a la gran demanda de información sobre la CAM, se transformó en el Centro Nacional de Medicina Alternativa Complementaria (NCCAM), cuya función principal consiste en apoyar la investigación que se realiza con plantas en un contexto científico riguroso para proporcionar información autorizada a investigadores y público en general. De esta manera los beneficios derivados de la herbolaria hoy son categorizados y validados para aplicarse a una gran variedad de posibilidades terapéuticas como la DM2. En la actualidad, las plantas medicinales son el principal recurso de la CAM. Este tipo de medicina agrupa teorías, actitudes y prácticas terapéuticas utilizadas para contrarrestar los efectos colaterales de la medicina oficial. Muchas veces los pacientes acuden a este tipo de medicina debido a la intolerancia a los efectos secundarios ocasionados por la polifarmacia. Actualmente, el uso de la medicina alternativa se ha diversificado extensamente por la diferente actividad que poseen las plantas: antidiabética, antiviral, antimicrobiana, inmunológica, anticancerígena, anticonceptiva, para las enfermedades del páncreas, hígado, gastrointestinales, artritis, entre otras.⁸⁸⁻⁹⁴ Hay que enfatizar que han sido publicados diversos mecanismos moleculares de la actividad de varias plantas en el control de enfermedades crónicas degenerativas, como en la DM2, obesidad, fibrosis/cirrosis muy estrechamente relacionadas, como la reducción de la expresión del RNAm del gen *COLA1* en modelos murinos. Debido a que las plantas son el principal recurso de la CAM y a que se están elucidando los mecanismos de su actividad, es muy clara la tendencia de su aceptación en univer-

sidades, hospitales y centros de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Para entender el mecanismo de acción de las plantas, se requiere conocer la composición química y la estructura de los constituyentes de diferentes mezclas de ellas, que son más efectivas que una sola planta para producir el efecto deseado. Estas preparaciones son de uso común en el cuidado de la salud. Sus constituyentes actúan de manera más integral, no solamente en un órgano específico, como lo hace un principio activo o fármaco, sino que también lo hacen en receptores de células de otros tejidos comprometidos. Actualmente se investigan diferentes sistemas liberadores de fármacos en diferentes partes del cuerpo humano, como microesferas, micelas poliméricas o nanotúbulos en la fitoterapia. La estrategia de utilizar mezclas de plantas micropulverizadas es una opción adecuada, debido a que las micropartículas se comportan como micro-sistemas liberadores de sus constituyentes con mayor actividad para las células blanco. Esta aseveración se fundamenta en las ventajas que se consiguen con los tratamientos de diferentes mezclas de plantas.⁹⁵⁻⁹⁷

Debido al aumento de la incidencia de la DM2, es necesario prevenir las complicaciones de esta enfermedad mediante nuevas tecnologías de tratamiento con mezclas de plantas seleccionadas para lograr fitoterapia alternativa, eficaz y segura, es decir, sin efectos tóxicos ni otras complicaciones. Es obligado demostrar mediante estudios farmacológicos en modelos animales que las mezclas de plantas seleccionadas por sus propiedades químicas y fisicoquímicas semejantes no producen toxicidad en tratamientos subcrónicos de 30 días para el control de la DM2. Recientemente, hemos demostrado la efectividad de un micropulverizado de seis plantas en el manejo de la hiperglucemia en un modelo murino.⁹⁸ Por lo tanto, es necesario que el profesional médico del primer nivel de atención conozca más sobre las terapias alternativas actuales de la CAM, que pregunte a los pacientes, con mucho respeto y sin confrontación, si son usuarios o no de alguna forma de CAM para, de esta manera, poder asesorarlos en el uso de la medicina alternativa con plantas. Existe un interés creciente en la obtención de nuevos productos de plantas con calidad que son efectivos para el cuidado de la salud. Para aprovechar al máximo el gran potencial de la fitoterapia en las enfermedades crónico degenerativas y lograr mejores resultados al utilizar los fitomedicamentos, es recomendable cumplir con las siguientes recomendaciones:

- Primero, conocer muy bien las plantas que se van a utilizar y cortarlas de preferencia poco antes de concluida la floración con apego estricto a los procedimientos correspondientes para obtener ejemplares en óptimas condiciones de calidad.
- Segundo, desinfectar inmediatamente con cloro al 1 %.

- Tercero, enjuagar con agua destilada y transportar las plantas con cuidado al laboratorio; preparar ejemplares para su identificación por botánicos expertos.
- Cuarto, deshidratar las plantas a 50 °C, micropulverizarlas y combinarlas en proporciones porcentuales adecuadas para formar una mezcla.
- Quinto, encapsular los micropulverizados en cantidades convenientes, almacenar en frascos estériles y guardarlos en refrigeración o a temperatura ambiente si se utilizan continuamente.

Nuevos hallazgos en el estudio de la genética de la DM2

La disfunción del hígado es un eje central de estudio en el desarrollo de la DM2, así como la relación que hay entre el virus de la hepatitis C (VHC) y la obesidad. En este sentido existen factores genéticos en común relacionados con el daño al hígado por el virus, la obesidad y la respuesta inflamatoria. En población del occidente de México se ha encontrado la influencia del polimorfismo en la región promotora -388A/C del gen *TNFR1* en los niveles séricos del factor soluble *TNFR1*, también como marcador de riesgo para la infección por VHC y para el desarrollo de DM2.⁹⁹

Recientemente se ha retomado la melatonina en el estudio de la DM2. Es antioxidante directo e inmunomodulador. La desregulación de esta se relaciona con RI y DM2, como se presenta severamente en el síndrome de Rabson-Mendenhall, que cursa con hiperplasia de la glándula pineal, o en el síndrome de Cockayne, que cursa con calcificación de la glándula pineal.¹⁰⁰⁻¹⁰² Esto también se apoya en la influencia de polimorfismos en el gen *MTNR1B* (receptor 1b de la melatonina), con el decremento de respuesta a la insulina en la fase temprana y desarrollo de DM2.¹⁰³⁻¹⁰⁵

El número en la variación en el número de copias (CNV) es una nueva línea de estudio en la DM2. La búsqueda exhaustiva de CNV revela una delección de 4.5 Kb en el cromosoma 15 y una delección de 1.6 Kb en el cromosoma 18 como factores de riesgo; como protectores, la delección de 979.7 Kb en el cromosoma 22.¹⁰⁶ En pacientes con DM2 de inicio temprano (mayores de 35 años) también se ha detectado la pérdida de un gap de 1.3 Mb en la región subtelomérica del locus 4p16.3.¹⁰⁷ La inserción Alu en el gen *MUTYH* recientemente se ha asociado con DM2.¹⁰⁸ La vía de los telómeros se ha implicado también en DM2. Se han encontrado polimorfismos implicados en los genes *TERF1*, *TNKS*, *TEP1*, *ACD*, y *TERF2*.¹⁰⁹ Finalmente, se han descrito variantes asociadas con DM2 en el gen *HMG1* (regulador de la expresión del receptor de insulina).¹¹⁰

Concluimos que los profesionales de la salud del país deben incluir los estudios genómicos para brindar

mejor tratamiento al paciente con DM2. No solo hay que hacer diagnóstico diferencial con las formas sindrómicas, también hay que considerar coexistencia con otras formas hereditarias, así como la diversidad de ejes metabólicos disfuncionales involucrados. Se deben tomar en cuenta los marcadores genéticos de riesgo encontrados en la población mexicana en el perfil genético de los derechohabientes como el *SNP49* de *CPN10*, el cual determina la susceptibilidad para DM2, así como la respuesta al tratamiento para las bigunidas y sulfonilureas en nuestra población. También hay que considerar opciones terapéuticas por farmacogenética y seguir incluyendo la fitoterapia como parte integral en

el manejo del diabético. Hay que estar conscientes de que, a pesar de los avances en los estudios genéticos y genómicos, existen todavía factores epigenómicos y estocásticos cuyo rol no se ha entendido en la génesis de la DM. Estos factores explican la pérdida de la heredabilidad de este rasgo en diversas poblaciones y están íntimamente relacionados con factores ambientales.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aUniversidad de la Sierra Sur

^bCentro de Investigación en Desarrollo Social, Centro Universitario de Ciencias de la Salud

^cDepartamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud

^dUnidad de Medicina Familiar 178

^eInstituto de Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud

^fDivisión de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente

^gPrograma de Doctorado en Ecofisiología Vegetal y Recursos Genéticos-CUCBA

^hSociedad de Gerontogeriatría de Jalisco A. C., Guadalajara

^aSistema de Universidades Estatales de Oaxaca (SUNEO), Oaxaca, México

^{b,c,e,g}Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^dInstituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Todos los autores integran el Grupo Multidisciplinario para el Estudio Integral de las Enfermedades Metabólicas en Población Mexicana

Comunicación con: Sergio Alberto Ramirez-Garcia

Teléfono 01 (376) 765 2325

Correo electrónico sergio7genetica@hotmail.com

Referencias

- World Health Organization, International Federation Diabetes. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermedia hiperglucemia. New York, USA, WHO, IFD; 2006.
- Secretaría de Salud. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. NOM-015-SSA2-2007. México: Secretaría de Salud; 2007.
- Rosales-Gómez RC, López-Jiménez JJ, Núñez-Reveles NY, González-Santiago AE, Ramírez-García SA. Type 2 diabetes nephropathy: a thresholds complex trait and chromosomal morbid map. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(5):521-30.
- Rotter JI, Rafael LJ. Diabetes mellitus. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyritz RE, Korf BR. Editors. Principles and practice of medical genetics. 4th ed. New York, USA: Churchill Livingstone; 2002. p. 2231-76.
- Suzuki S, Makita Y, Mukai T, Matsuo K, Ueda O, Fujieda K. Molecular basis of neonatal diabetes in Japanese patients. *J Clin Endocr Metab.* 2007;92 (10):3979-85.
- Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes and Immunity.* 2002;3:235-49. doi:10.1038/sj.gene.6363875.
- Freeman H, Cox RD. Type-2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. *Hum Mol Gen* 2006;15(Suppl 2):R202-R209. doi: 10.1093/hmg/ddl191.
- Quintañilla-García C, Zuñiga-Guajardo S. El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(5):509-20. Texto libre en http://201.144.108.128/revista_medica/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=792:el-efecto-incretina-y-su-participacion-en-la-diabetes-mellitus-tipo-2&Itemid=606
- Cook JT, Hattersley AT, Levy JC, Patel P, Wainscoat JS, Hockaday TD, *et al.* Distribution of type II diabetes in nuclear families. *Diabetes.* 1993;42(1):106-12.
- Maassen J, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia.* 1996;39(4):375-82.
- García-García E, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna T, Rull-Rodrigo JA. Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico. *IMAJ.* 2002;4(6):444-48.
- Carrillo C, Panduro A. Genética de la diabetes mellitus tipo 2. *Investigación en Salud.* 2001;3:27-34. Texto libre en <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/142/14239905.pdf>
- Tack CJJ, Ellard S, Hattersley AT. A Severe clinical phenotype results from the co-inheritance of type 2 susceptibility genes and a hepatocyte nuclear factor-1[alpha] mutation. *Diabetes Care.* 2000;23(3):424-25.
- Rotter JI, Vadheim CM, Rimon DI. Diabetes Mellitus. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, editors. The genetics basis of Common disease. New York, USA: Oxford University Press; 1992. p.413-481.
- Public Health Agency of Canada. [Internet]. Chronic disease infobase. Surveillance division center for chronic disease prevention and control. Texto libre en <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc>

16. Dowse GK, Zimmet PZ, Finch CF, Collins VR. Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for the "thrifty genotype". *Am J Epidemiol.* 1991;133(11):1093-104.
17. Brown K, Avis M, Hubbard M. Health beliefs of African-Caribbean people with type 2 diabetes: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* 2007;57(539):461-69. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2078187/>
18. Fisch A, Pichard E, Prazuck T, Leblanc H, Sidibe Y, Brücker G. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in the rural region of Mali (West Africa): a practical approach. *Diabetologia.* 1987;30(11):859-62.
19. Ali O, Tan TT, Sakinah O, Khalid BA, Wu LL, Ng ML. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in aborigines and Malays in Malaysia and their relationship to sociodemographic, health, and nutritional factors. *Diabetes Care.* 1993;16(1):68-75.
20. Atlas of Diabetes Mellitus. 2007 [Internet]. International Diabetes Federation. Consultado en: www.eatlas.idf.org/indexcc67.html.
21. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Sandoval-Herrera F. Prevalence of NIDDM in indigenous communities of Durango, Mexico. *Diabetes Care.* 1996;19(5):547-48.
22. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabritz R, Friedman GD. Concordance for Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia.* 1987;30(10): 763-68.
23. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, *et al.* Concordance for Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia.* 1992;35(11);35:1060-67.
24. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ.* 1995; 311(7010):913-17.
25. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance; a population-based twin study. *Diabetologia.* 1999;42(2): 139-45.
26. Giddings SJ, King CD, Harman KW, Flood JF, Carnaghi LR. Allele specific inactivation of insulin 1 and 2, in the mouse yolk sac, indicates imprinting. *Nat Genet.* 1994;6(3):310-13.
27. Kasperska-Czyzyk T, Jedyndasty K, Bowsher RR, Holloway DL, Stradowska I, Stepień K, *et al.* Difference in the influence of maternal and paternal NIDDM on pancreatic beta-cell activity and blood lipids in normoglycaemic non-diabetic adult offspring. *Diabetologia.* 1996;39(7):831-37.
28. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006; 7(3):171-85. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894829/>
29. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, *et al.* Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 1999;23(3):323-28.
30. Harrison-Gómez C, Harrison-Ragle A, Macías-Hernández A, Guerrero-Sánchez V. Mutación de ADN mitocondrial A3243G y expresión fenotípica heterogénea. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009; 47(2):219-25. Texto Libre en http://edumed.imss.gob.mx/edumed/rev_med/pdf/gra_art/A268.pdf
31. Cox NJ, Frigge M, Nicolae DL, Concannon P, Hahn CL, Bell GI, *et al.* Loci on chromosomes 2 (NIDDM1) and 15 interact to increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans. *Nat Genet.* 1999; 21(2):213-15.
32. Zeggini E. A new era for Type 2 diabetes genetics. *Diabet Med.* 2007;24(11):1181-86. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2121132/>
33. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid autoimmunity diabetes mellitus in decarboxylase reveal latent adults with a non-insulin dependent onset disease. *Diabetes.* 1993;42(2):359-62.
34. Martinelli P, Pazzaglia P, Montagna P, Coccagna G, Rizzuto N, Simonati S, *et al.* Stiff-man syndrome associated with nocturnal myoclonus and epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1978;41(5):458-62. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC493055/>
35. Nambam B, Aggarwal S, Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes.* 2010;1(4):111-15. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3083891/>
36. Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, de la Peña JE, Wachter N. Hypomagnesemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(69):389-96.
37. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: A Hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2692-701. Texto libre en <http://jcem.endojournals.org/content/94/8/2692.full.pdf>
38. Taiguchi T, Hamasaki A, Okanato M. Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine J.* 2008;55(2):429-32.
39. Porte D Jr, Kahn SE. Beta-cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: potential mechanisms. *Diabetes.* 2001;50(Suppl1):S160-S163.
40. Kahn SE, Porte D Jr. B-cell dysfunction in type 2 diabetes: pathophysiological and genetics bases. In: Scriver CR, Beaudet AC, Sly WS, Valle D. editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2001. p.1407-1431.
41. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Gingerich R, Bowsher RR. Higher proinsulin and specific insulin are both associated with a parental history of diabetes in nondiabetic Mexican-American subjects. *Diabetes.* 1995;44(10):1156-60.
42. Seino S. Study Group of comprehensive analysis of genetic factors in diabetes mellitus. S20G mutation of the amylin gene is associated with Type II diabetes in Japanese. Study Group of Comprehensive Analysis of Genetic Factors in Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 2001;44(7):906-09.
43. Pérez-García G, Ortega H, Arázola J, Gamiño L, Ló-

- pez A, González-Pérez G *et al.* DNA mitocondrial y miopatía mitocondrial. En: Pérez-García G, Ornelas-Arana ML, Zendejas-Martínez N, Pérez-Aranda MA. editores. Bioquímica, Correlación clínica, bioquímica y genética. Jalisco, México: Gráficos de México; 2005. p.158-165.
44. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4047-58.
 45. Hansen L. Candidate genes and late-onset type 2 diabetes mellitus. Susceptibility genes or common polymorphisms? *Dan Med Bull.* 2003 Nov;50(4):320-46.
 46. Tylor SI. Insulin action, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. En: Scriver CR, Beaudet AC, Sly WS, Valle D. editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2001. p.1433-69.
 47. Barra CB, Savoldelli RD, Manna TD, Kim CA, Magre J, Porta G *et al.* Genetic and metabolic description of five patients with Berardinelli-Seip syndrome. *Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(1):54-9.
 48. Roth R, Nair S, Kumar A. Monogenic diabetes secondary to congenital lipodystrophy in a 14-year-old Yemeni Girl. *J Clin Res Ped Endo.* 2010;2(4):176-79.
 49. Stempa-Blumenfeld O. Incretinas; Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr.* 2009;17(2):84-90.
 50. Chang CL, Cai JJ, Cheng PJ, Chueh HY, Hsu SY. Identification of metabolic modifiers that underlie phenotypic variations in energy-balance regulation. *Diabetes.* 2011;60(3):726-34.
 51. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Kirchoff K, Guthoff M, Schäfer SA, *et al.* Association of type 2 diabetes candidate polymorphisms in KCNQ1 with incretin and insulin secretion. *Diabetes.* 2009;58(7): 1715-20.
 52. Baschetti R. Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J R Soc Med.* 1998;91(12):622-25.
 53. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a "thrifty" allele? *Ann Hum Genet.* 1999;63(Pt 4):301-10.
 54. Ramirez-Garcia SA, Lara-Castañeda JC, Hernández E, Flores-Alvarado LJ, Carrillo C. El SNP46 del gen HPSE está asociado con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. *Archivos de Ciencia.* 2010;2(1):17.
 55. Ramirez-Garcia SA, Carrillo C. Detección molecular de una variante en la secuencia del gen HPSE que codifica para el dominio del sitio activo de heparanasa y el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Bioquímica.* 2009;34(1):58.
 56. Baker AB, Groothuis A, Jonas M, Ettenson DS, Shazly T, Zcharia E, *et al.* Heparanase alters arterial structure, mechanics, and repair following endovascular stenting in mice. *Cir Res.* 2009;104(3):277-79.
 57. Wang F, Kim S, Puthanveetil P, Kewalramani G, Deppe S, Ghosh S, *et al.* Endotelial heparanasa secretion after acute hypoinsulinemia is regulated by glucose and fatty acid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(4):1108-16.
 58. Van den Hoven MJ, Waanders F, Rops AL, Kramer AB, Van Goor H, Berden JH, *et al.* Regulation of glomerular heparanase expression by aldosterona, angiotensin II and reactive oxygen species. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(9):2637-45.
 59. Denne SC, Brechtel G, Johnson A, Liechty EA, Baron AD. Skeletal muscle proteolysis is reduced in non insulin dependent diabetes mellitus and is unaltered by euglycaemic hyperinsulinaemia or intensive insulin therapy. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8): 2371-77.
 60. Baier LJ, Permana PA, Yang X, Pratley RE, Hanson RL, Shen GQ, *et al.* A calpain 10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(7):R69-R73.
 61. Hales NC, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin.* 2001;60:5-20.
 62. Hayden MR, Tyagi SC, Kerklo MM, Nicolls MR. Type 2 Diabetes Mellitus as a Conformational Disease. *JOP [internet].* 2005;6(4):287-302.
 63. Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, Cortés-Gutiérrez EI, Rivera-Prieto RA, Calderón-Garcidueñas AL, Gaspar-Belmonte JA *et al.* Genética de la diabetes mellitus tipo 2 en el noreste de México III. Alta prevalencia en los individuos con los apellidos Martínez y Rodríguez. *Rev Salud Publica Nutr.* 2003;4(3).
 64. Cerda-Flores R, Rivera-Prieto R, Pereyra-Alferez B, Barboza-Martínez RC, Gallegos Cabrales EC. Homogeneidad genética en pacientes del proyecto educación en adultos con diabetes. *Rev Invest Clin.* 2004; 56: S794-847.
 65. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A *et al.* Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes.* 2008;57(2):509-13.
 66. Del Bosque-Plata L, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT, Ramírez-Jiménez S, Rodríguez-Torres M, Aurón-Gómez M *et al.* Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Mol Genet Metab.* 2004;81(2):122-26.
 67. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, *et al.* Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet.* 2007; 71(4):359-66.
 68. Cameron EA, Martinez-Marignac VL, Chan A, Valladares A, Simmonds LV, Wachter N, *et al.* MGEA5-14 polymorphism and type 2 diabetes in Mexico City. *Am J Hum Biol.* 2007;19(4):593-96.
 69. Gutiérrez-Vidal R, Rodríguez-Trejo A, Canizales-Quinteros S, Herrera-Cornejo M, Granados-Silvestre MA, Montúfar-Robles I *et al.* LOC387761 polymorphism is associated with type 2 diabetes in the Mexican population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2011;15(1-2):79-83.
 70. Canizales-Quinteros S, Tusié-Luna MT. Role of the allelic E4 variant of apolipoprotein E in lipid concentrations in a Mexican rural indigenous population predisposed to type 2 diabetes mellitus. *Rev Invest Clin.* 2000;52(3):314-17.
 71. Ruiz B, Godínez SA, Nuño GP, Panduro A. Genetic polymorphism of apolipoprotein E associated to type

- 2 diabetes mellitus in Mexican population. *Diabetologia*. 2001;44:A91.
72. Guzmán-Flores JM, Muñoz-Valle JF, Sánchez-Corona J, Cobián JG, Medina-Carrillo L, G García-Zapién A, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha gene promoter -308G/A and -238G/A polymorphisms in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers*. 2011;30(1):19-24.
 73. Martín-Marquez BT, Herón PM, Sánchez-Hernández PE, Enciso-Amorós E, Sandoval-García F, Corona-Sánchez *et al.* Asociación del polimorfismo T188G en el gen del transportador lipídico CD36 con diabetes mellitus tipo 2 en mestizos mexicanos del occidente de México. *Archivos de Ciencia*. 2011;3(1):21.
 74. Villafán-Bernal JR, Sánchez-Enríquez S, Llamas-Cobarrubias M, Guzmán P, Muñoz-Valle JF. El polimorfismo Hind III-180 C/T, nuevo marcador de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2. *Archivos de Ciencia*. 2011;3(1):53.
 75. Sánchez-Corona J, Flores-Martínez SE, Machorro-Lazo MV, Galaviz-Hernández C, Morán-Moguel MC, Perea FJ *et al.* Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;63(1):47-55.
 76. Domínguez-López A, Miliar-García A, Segura-Kato YX, Riba L, Esparza-López R, Ramírez-Jiménez S *et al.* Mutations in MODY genes are not common cause of early-onset type 2 diabetes in Mexican families. *JOP [Internet]*. 2005;6(3):238-45.
 77. Burgete-García AI, Cruz-López M, Madrid-Marina V, López-Ridaura R, Hernández-Avila M, Cortina B *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):38-45.
 78. DiStefano JK, Watanabe RM. Pharmacogenetics of anti-diabetes drugs. *Pharmaceuticals*. 2010;3(8):2610-2646. doi:10.3390/ph3082610.
 79. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(3):359-72. DOI:10.1586/erc.09.154.
 80. Yang M, Huang Q, Wu J, Yin JY, Sun H, Liu HL, *et al.* Effects of UCP2 -866 G/A and ADRB3 Trp64Arg on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):14-22. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03431.x
 81. Sathananthan A, Vella A. Personalized pharmacotherapy for Type 2 diabetes mellitus. *Per Med*. 2009;6(4):417-422. DOI:10.2217/pme.09.3.
 82. Huang Q, Yin JY, Dai X-P, Pei Q, Dong M, Zhou ZG, *et al.* IGF2BP2 variations influence repaglinide response and risk of type 2 diabetes in Chinese population. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(6):709-17.
 83. Sheng FF, Dai XP, Qu J, Lei GH, Lu HB, Wu J, *et al.* NAMPT -3186C/T polymorphism influence repaglinide response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011; Aug;38(8):550-4. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05548.x.
 84. Donnelly LA, Doney AS, Tavendale R, Lang CC, Pearson ER, Colhoun HM, *et al.* Common nonsynonymous substitutions in SLC1B1 predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(2):210-16.
 85. Flores-Alvarado LJ, Ramirez-Garcia SA, Núñez-Reveles N. Metabolic and Molecular bases of Cokayne syndrome. *Rev Invest Clin*. 2010;62(5):480-90.
 86. GoDARTS and UKPDS Diabetes Pharmacogenetics Study Group; Welcome Trust Case Control Consortium 2. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2011;43(2):117-20.
 87. García-Escalante MG, Suárez-Solís VM, López-Avila MT, Pinto-Escalante DC, Laviada-Molina H. Effect of the Gly972Arg, SNP43 and Prol2Ala polymorphisms of the genes IRS1, CAPN10 and PPARG2 on secondary failure to sulphonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes in Yucatán, México. *Invest Clin*. 2009;50(1):65-76.
 88. Canales MK, Geller BM. Surviving breast cancer: the role of complementary therapies. *Fam Community Health*. 2003;26(1):11-24.
 89. Hui H, Tang G, Go VL. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chin Med*. 2009;12(4):11.
 90. Miranda BML, Huacuja RL, López VAL, Panduro CA. Fitoterapia molecular como parte de la Medicina Alternativa Complementaria en las enfermedades del hígado. *Investigación en Salud*. 2005;7(1):64-70.
 91. Huacuja-Ruiz L, López-Velázquez AL, Panduro CA, Mondragón-Cortés P, Miranda-Beltrán ML. Fitoterapia de la Hepatitis viral B crónica. *Investigación en Salud*. 2007;9(3):190-97.
 92. Huacuja-Ruiz L, Puebla AM, Carranco A, Miranda-Beltrán ML, Merchant H, Reyes A *et al.* Contraceptive effect on male rats after oral administration of *Kalanchoe blossfeldiana* crassulaceae plant aqueous crude extract. *Advanced Contraceptive Delivery Systems*. 1997;13:13-21.
 93. De la Luz Miranda-Beltrán M, Puebla-Pérez AM, Guzmán-Sánchez A, Huacuja Ruiz L. Male rat infertility induction/spermatozoa and epididimal plasma abnormalities after oral administration of *Kalanchoe gastonis bonnierii* Natural Juice. *Phytotherapy Res*. 2003;17(4):315-19.
 94. Misha R, Cohen O. Herbal complementary and alternative medicine therapies for liver disease. *Clin Liver Dis*. 2001; 5(2):114-31.
 95. Zhang L, Strong JM, Qiu W, Lesko LJ, Huang SM. Scientific perspectives and drug transporters and their role in drug interactions. *Mol Pharm*. 2006; 3(1):62-9.
 96. Mutalik S, Chetana M, Sulochana B, Devi PU, Udupa N. Effect of Dianex, a herbal formulation on experimentally induced diabetes mellitus. *Phytotherapy Res*. 2005;19:409-15.
 97. Nishiyama N, Okazaki S, Cabral H, Miyamoto M, Kato Y, Sugiyama Y, *et al.* Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice. *Cancer Res*. 2003; 63(24):8977-83.
 98. Villanueva-Torres J, Huacuja-Ruiz L, Sánchez-Enríquez S, López-Velázquez AL, Ramírez-García SA, Fernández-Flores O, *et al.* Análisis del efecto hipo-

- glucemiante de una mezcla de seis plantas seleccionadas (PmP6) y micropulverizadas en un modelo de ratas Wistar diabéticas inducidas con aloxano. *Archivos de Ciencia*. 2011;3(1):17.
99. Tovar G, Segura-Ortega J, Guillén C, Delgado-Rizo V, Fafutis-Morris M. Frecuencia genotípica del polimorfismo -388 de TNR1 en pacientes del occidente de México con DM2 infectados por VHC. *Archivos de Ciencia*. 2011;3(1):15.
 100. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med*. 2009;15(1-2):43-50. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2582546/>
 101. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochem Pol*. 2007;54(1):1-9. Epub 2007 Mar 9. Texto libre en http://www.actabp.pl/pdf/1_2007/1.pdf
 102. Rittey CD, Evans TJ, Gray CE, Paton RD, Bojkowski C. Melatonin state in Mendenhall's syndrome. *Arch Dis Childhood*. 1988;63(7):852-54.
 103. Langenberg C, Pascoe L, Mari A, Tura A, Laakso M, Frayling TM, et al. RISC Consortium. Common genetic variation in the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) is associated with decreased early-phase insulin response. *Diabetologia*. 2009;52(8):1537-42. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709880/>
 104. Mulder H, Nagorny CL, Lysenko V, Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia*. 2009;52(7):1240-49. Epub 2009 Apr 18.
 105. Sparsø T, Bonnefond A, Andersson E, Bouatia-Naji N, Holmkvist J, Wegner L, et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes*. 2009;58(6):1450-56. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682679/>
 106. Bae JS, Cheong HS, Kim JH, Park BL, Kim JH, Park TJ, et al. The genetic effect of copy number variations on the risk of type 2 diabetes in a Korean population. *PLoS One*. 2011 Apr 22;6(4):e19091. doi: 10.1371/journal.pone.0019091. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081314/>
 107. Kudo H, Emi M, Ishigaki Y, Tsunoda U, Hinokio Y, Ishii M, et al. Frequent loss of genome gap region in 4p16.3 subtelomere in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2011; DOI 2011:498460. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132460/>
 108. Chiefari E, Tanyolac S, Paonessa F, Pullinger CR, Capula C, Liritano S, et al. Functional variants of the HMGA1 gene and type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2011;305(9):903-12.
 109. Zee RY, Ridker PM, Chasman DI. Genetic variants of 11 telomere-pathway gene loci and the risk of incident type 2 diabetes mellitus: The Women's Genome Health Study. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):144-6. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175791/>
 110. Chen H, Sun C, Guo W, Meng R, Du H, Qi Q, et al. AluYb8 insertion in the MUTYH gene is related to increased 8-OHdG in genomic DNA and could be a risk factor for type 2 diabetes in a Chinese population. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;332(1-2):301-5. doi: 10.1016/j.mce.2010.11.021

Anexo Bases genéticas de los síndromes que desarrollan diabetes mellitus tipo 2

Nombre del síndrome	Gen responsable/ defecto molecular	MIM	Trastornos de la homeostasis de la glucosa	Hallazgos clínicos principales	Patrón de herencia
Asociados con degeneración pancreática					
Hemocromatosis	<i>HFE</i>	235200	IG	Cirrosis hepática, anteriormente diabetes bronceada, acompa- ñada de alteraciones pancráticas y cardio- vasculares	AR
Talasemia	<i>HBB</i>	141900	IG	Anemia, esplenomega- lia, úlceras en los pies y sobrecarga de hierro	AR
Alteraciones endocrinas hereditarias					
Deficiencia aislada de hormona de crecimiento	<i>GH</i>	173100	IG	Enanismo severo proporcionado, no insuliniopenia	AD
Panhipopituitarismo con enanismo severo	<i>PROP1</i>	262600	IG	Enanismo severo proporcionado, hipo- gonadismo, clínica por deficiencia de TSH y ACTH	AR , X-R
Enanismo Laron		262500	IG	Enanismo severo pro- porcionado	AR
Hiperinsulinemia, hipoglucemia familiar tipo 1	<i>ABCC8</i>	256450	IG	Historia de hipogluce- mia, hiperinsulinismo persistente de la infancia	AR
Errores innatos del metabolismo					
Leprechaunismo	<i>INS</i>	246200	RI	Retardo en el creci- miento, manos largas, acantosis nigricans, aspecto fenotípico similar al de un duende	AR
Síndrome Seemanova	?	100600	RI	Obesidad, retardo men- tal, retraso de la puber- tad, macroorquidismo, acantosis nigricans	AD
Síndrome SHORT	<i>PITX2</i>	269880	RI	Hiperextensibilidad arti- cular, depresión ocular, cataratas, miopía, sordera neurosenso- rial, fascias triangular, anormalidad de Rieger, lipodistrofia y retardo en la erupción dentaria	AR
Síndrome Rabson-Mendenhall	<i>INS</i>	262190	RI	Fascias característica, genitales alargados, acantosis nigricans, pubertad precoz, calcifi- cación e hiperplasia de la pineal e hirsutismo	AR

...continúa de la página 23

Nombre del síndrome	Gen responsable/ defecto molecular	MIM	Trastornos de la homeostasis de la glucosa	Hallazgos clínicos princi- pales	Patrón de herencia
Acantosis nigricans con resistencia a la insulina tipo A	<i>INSR</i>	147670	RI	Disminución de receptores de insulina, acantosis nigricans, disfunción ovárica, acelerado crecimiento e hirsutismo	AD
Resistencia a la insulina tipo A con hipertrofia acral y calambres	?	?	RI	Defecto postreceptor, manos largas, acantosis nigricans, riñones alargados, poliquistosis ovárica	?, AR
Resistencia a la insulina tipo A con braquidactilia y anomalías dentales	?	?	RI	Acantosis nigricans, estrechamiento bitemporal, hipertrofia acral, decremento de la grasa corporal	?, AR
Resistencia a la insulina tipo A con fascias grotesca y calambres	?	?	RI	Defecto postreceptor, acantosis nigricans, cefalea, calambres, hiperprolactinemia, la función ovárica es normal	AD
Resistencia a la insulina tipo B	?	?	RI	Defecto en el inhibidor circulante, se presentan alteraciones inmunológicas y acantosis nigricans	?
Alteraciones neuromusculares hereditarias					
Distrofia fascio-escapulo-humeral 1a	Repetido D4Z4 en 4q35	158900	IG	Sordera neurosensorial, oftalmoplejía, anomalías retinianas y maculares. Disfunción pulmonar restrictiva, retardo mental y convulsiones	AD
Distrofia muscular pélvico femoral o Leyden-Moebius	<i>CAPN3</i>	253600	IG	Se acompaña de una miocitis eosinofílica	AR
Distrofias musculares	<i>DMD</i>	310200	IG	Cardiomiopatía hipertrofica, lordosis, pseudohipertrofia de las pantorrillas, hipotonía, hiporeflexia	AR
Distrofia miotónica	<i>ZNF9</i>	602668	RI	Miopatía proximal de inicio tardío, hipogonadismo, oligospermia, anomalías del sistema de conducción cardíaco y cataratas	?, AR
Ataxia espinocerebelosa tipo 3	<i>ATXN3</i>	109150	RI	Rasgos relacionados con la disfunción cerebelar	AD
Ataxia de Friedrich	<i>FXN</i>	229300	IG	Degeneración espinocerebelar, pie cavo, neuropatía periférica	AR
Síndrome de Herrmann	?	172500	IG	Fotomioclonus, sordera demencia y nefropatía	AD
Síndrome pseudo Refsum	?	158500	IG	Retinitis pigmentaria, atrofia muscular y ataxia cerebelar	AD

...continúa de la página 24

Nombre del síndrome	Gen responsable/ defecto molecular	MIM	Trastornos de la homeostasis de la glucosa	Hallazgos clínicos principales	Patrón de herencia
Neuropatía sensitiva motora tipo Okinawa	Mapeado entre <i>D3S1488i-D3S1083i</i> en <i>3p14.1-q13</i>	604484	IG	Atrofia muscular, calambres, mialgias, fasciculaciones, arreflexia, CPK elevada, ataxia, hiperlipidemia	AD
Síndromes progeroides					
Síndrome Cockayne	<i>ERCC8, ERCC6</i>	216400	IG, RI	Retraso severo en el crecimiento, sordera, osteoporosis, queratoconjuntivitis, retardo psicomotor, insuficiencia renal	AR
Acrogeria tipo Gottron	?	201200	IG	Aterosclerosis prematura, fascias en pico de pajarito, pérdida del tejido subcutáneo, telangiectasias	?, AR
Síndrome de Werner	<i>RECQL2</i>	277700 604611	IG	Cataratas, aterosclerosis, hipogonadismo, progeria del adulto	AR
Síndromes mitocondriales					
Síndrome Ballanger-Wallace	<i>MTTL1, MTTE, MTTK</i>	520000	IG	Sordera, cardiomiopatía, retinopatía, disartria, sordera neurosensorial	Mitocondrial
Síndrome MELAS	<i>MTTQ, MTTH, MTTK, MTTT1, MTND1, MTND5, MTND6, MTTT2</i>	540000	IG	Encefalopatía, miopatía, acidosis láctica e infartos del centrales fantasma	Mitocondrial
Síndrome Rotig	mtDNA DUP (26 kb)	560000	IG	Tubulopatía proximal renal, ataxia cerebelar, miopatía, diarrea, hipoacusia, retinosis pigmentaria	Mitocondrial
Síndromes con obesidad					
Sordera-obesidad-diabetes		100800	IG	Talla baja severa y desproporcionada, relativa obesidad	AD
Síndrome Bardet-Biedl	<i>BBS1, BBS4</i>	209900 600374	IG, RI	Retinopatía pigmentaria, retardo mental, polidactilia, hipogonadismo	AR, digénica
Retardo mental con anomalías de vías urinarias	<i>AGTR2</i>	300034	Atenuada la fosforilación del INSR	Retardo mental, anomalías congénitas urinarias, autismo, hiperactividad	X-R
Síndrome Prader-Willi	<i>SNRPN</i>	176270	IG, RI	Talla baja, acromicria, retardo mental, talla baja desproporcionada, hipogonadismo	Impronta
Síndromes misceláneos					
Síndrome de Christian	Ligado entre <i>DXS52</i> y <i>DXS15</i>	309620	IG en los portadores	Sutura metópica rígida, talla baja, retardo mental, fusión de hemivértabras torácicas, parálisis de los abductores, escoliosis, hipoplasia del sacro. Los portadores también presentan DM tipo 2	X-R

...continúa de la página 25

Nombre del síndrome	Gen responsable/ defecto molecular	MIM	Trastornos de la homeostasis de la glucosa	Hallazgos clínicos principales	Patrón de herencia
Hipertensión ocular inducida por esteroides	<i>OPTN</i>	137760	IG	Hipertensión ocular inducida por esteroides	AD
Lipomatosis simétrica	?	151800	IG	Lipomatosis difusa en cuello y tronco, calambres musculares, alteraciones sensitivas periféricas, pérdida del apetito, úlcera gástrica, urolitiasis e hipertensión	AD
Artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso con acné	<i>PSTPIP1</i>	604416	IG	Acné quístico severo, proteinuria y DM tipo 2	AD
Síndrome de Woodhouse Sakati	<i>C2ORF37</i>	241080	IG	Fascies característica, hipogonadismo, ausencia de tejido mamario, cabello esparcido, retardo mental, alopecia, sordera neurosensorial, anomalías en el electroencefalograma, anomalías extrapiramidales	AR
Alteraciones citogenéticas					
Síndrome de Down	Trisomía 21	NA	IG	Fascies característica, talla baja, retardo mental	NA
Síndrome de Klinefelter	47, XXY	NA	IG	Retardo mental, talla alta, hipogonadismo	NA
Síndrome de Turner	45, X0	NA	IG	Talla baja, disgenesia gonadal, cuello alado	NA

MIM = Mendelian inheritance in man (herencia mendeliana en humanos); IG = intolerancia a la glucosa; RI = resistencia a la insulina; TSH = tirotrópina; ACTH = adrenocorticotropa; ? = se desconoce; AD = autosómica dominante; AR = autosómica recesiva; X-R = ligada a la X recesiva