

Bioquimia

Volumen 28
Volume

Número 2
Number

Junio 2003
June

Artículo:

Revisión de las características clínicas,
metabólicas y genéticas de la diabetes
mellitus.

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus

Nora Guzmán-Juárez y Eduardo Madrigal-Bujaidar*

Laboratorio de Genética. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F.

*Sobretiros: Becario de la COFAA y del Programa EDI en el IPN, Laboratorio de Genética. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N. Carpio y Plan de Ayala. Sto. Tomás. México D.F. C. P. 11340 Fax: 5392 35 03 e-mail: eduardo.madrigal@eudoramail.com

Recibido: 16/12/02

Aceptado: 30/05/03

Resumen

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria. Se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta el metabolismo intermedio de los carbohidratos, proteínas y grasas. Los principales síntomas de la hiperglucemia son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia y visión borrosa. Actualmente, la diabetes se considera una pandemia con tendencia ascendente.

La afección se relaciona con daños de la microcirculación, los cuales se pueden manifestar como nefropatía, neuropatía y retinopatía, así como daño macrovascular que se manifiesta en enfermedades cardiovasculares vinculadas a un estado de aterosclerosis acelerada y un mayor riesgo de trombosis.

En la actualidad, el conocimiento del genoma humano ha impulsado el estudio de diferentes enfermedades con etiología genética. En el caso de la diabetes se estudian diversos genes de susceptibilidad, relacionados con la codificación de la insulina y de sus receptores, además, se evalúa la relación de dichos genes con los factores ambientales y nutricionales que desencadenan la enfermedad. Una búsqueda específica se encamina a interpretar la relación entre los genes y las señales que controlan la producción de glucosa.

En el presente trabajo se revisan las ideas antes señaladas mediante el análisis de la literatura apropiada. Se describen las características clínicas, metabólicas y epidemiológicas de la enfermedad, así como su diagnóstico y tratamiento. Se explica la etiología de la afección describiendo los factores genéticos conocidos y su influencia en el origen de la enfermedad.

Palabras clave: Diabetes, clínica, metabolismo, ambiente, genética.

Abstract

Diabetes is a chronic, degenerative, systemic disease with variable degrees of hereditary susceptibility. It is characterized by chronic hyperglycemia due to a deficient production or action of insulin, which in turn affects the metabolism of carbohydrates, proteins and lipids. The main symptoms of hyperglycemia are polyuria, polydipsia, weight loss, and sometimes, polyphagia and blurred sight. Presently, diabetes is considered a pandemic disease with an ascending tendency. The affection is related with microcirculation damages that may be manifested as nephropathy, neuropathy, and retinopathy, as well as macrovascular damage shown in cardiovascular diseases related with accelerated atherosclerosis and a higher risk of thrombosis.

Presently, the knowledge of the human genome has promoted the study of different diseases with genetic etiology. In the case of diabetes, the study include several genes of susceptibility related with the codification of insulin and its receptors, besides, it is evaluated the relationship between such genes and the environmental and nutritional factors involved in the developing of the disease. A specific search goes to interpret the relationship between genes and the signals controlling the production of glucose.

The present work makes a revision of the ideas expressed before in light of the appropriate literature. The work describes the metabolism and treatment of the disease, as well as its clinical and epidemiological characteristics. The etiology of the affection is explained by describing the influence of known genetic factors in the development of the disease.

Key words: Diabetes, clinical, metabolism, environment, genetics.

Concepto y clasificación

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, con grados variables de predisposición hereditaria, ya que en su desarrollo participan diferentes combinaciones de genes junto con factores ambientales. Se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la

insulina, lo que afecta el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. Los principales síntomas de la hiperglucemia son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, algunas veces polifagia y visión borrosa.¹ La afección tiene gran repercusión social y económica en nuestro país, ya que se encuentra entre las cinco enfermedades más frecuentes y su presencia puede derivar hacia numerosas complicaciones clínicas.²

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la diabetes³.

- I. Diabetes tipo 1: (a.) Mediada por mecanismos inmunológicos (b.) Idiopática
- II. Diabetes tipo 2
- III. Otros tipos:
- A) Defectos genéticos de la función de las células.
 1. Cromosoma 20, HNF-4 α (MODY 1)
 2. Cromosoma 7, glucosinasa (MODY 2)
 3. Cromosoma 12, HNF-1 α (MODY 3)
 4. DNA mitocondrial
 5. Otros
 - B) Defectos genéticos en la acción de la insulina β del páncreas
 1. Resistencia a la insulina tipo A
 2. Diabetes lipoatrófica
 3. Leprechaunismo.
 4. Síndrome de Rabson-Mendenhall
 5. Otros
 - C) Enfermedades del páncreas exocrino.
 1. Pancreatitis
 2. Trauma/pancreatomía
 3. Neoplasia.
 4. Pancreatopatía fibrocalculosa.
 5. Fibrosis quística.
 6. Hemocromatosis
 7. Otros
 - D) Endocrinopatías
 1. Aldosteronoma
 2. Síndrome de Cushing
 3. Hipertiroidismo
 4. Glucagonoma
 5. Somatotatinoma
 6. Acromegalia
 7. Otros
 - E) Inducidas por drogas
 1. Vacor
 2. Pentamidina
 3. Ac. Nicotínico
 4. Glucocorticoides
 5. Hormona tiroidea
 6. Diazoxida
 7. Agonistas β adrenérgicos
 8. Tiazidas
 9. Dilantina
 10. α -interferon
 11. Otros
 - F) Infecciones
 1. Rubéola congénita
 2. Citomegalovirus
 3. Otros
 - G) Mediada por formas no comunes de inmunidad.
 1. Síndrome de Stiff-man
 2. Anticuerpos anti-receptor de insulina
 3. Otros
 - H) Asociada con otros síndromes genéticos
 1. Síndrome de Down
 2. Síndrome de Klinefelter
 3. Síndrome de Turner
 4. Ataxia de Friedreich
 5. Síndrome de Wolframs
 6. Síndrome Prader Willi
 7. Púrpura
 8. Otros

La diabetes se ha dividido en dos grandes grupos respecto a la administración de insulina en su tratamiento, los pacientes insulino-dependientes y los no insulino-dependientes. Sin embargo, la ambigüedad de esta clasificación propició que en 1997 se propusiera una nueva, que incluye 4 entidades, considerando como base la etiología de la afección³ (cuadro 1). Estos grupos son los siguientes: el primero corresponde a la diabetes tipo 1, en la cual existe destrucción de células beta del páncreas, generalmente con deficiencia absoluta de insulina, el grupo II incluye a la diabetes tipo 2, en la que predomina la incapacidad para incorporar glucosa a las células musculares y al tejido adiposo (resistencia a la insulina), aunado a una relativa

deficiencia de la secreción o acción de la insulina, en el grupo III se presentan varios tipos específicos de diabetes, a) la originada por defectos genéticos de las células β del páncreas, que se presenta a edad temprana y se manifiesta por un deterioro en la secreción de insulina, con un mínimo o ningún defecto en su acción, b) la producida por defectos genéticos en la acción de la insulina, generalmente asociada a mutaciones en el receptor de insulina, c) la originada por enfermedades del páncreas exócrino, que se relaciona con una deficiencia en la secreción de insulina, d) la diabetes causada por endocrinopatías, en la que varias hormonas antagonizan la acción de la insulina ó inhiben su secreción, e) la que se induce por drogas que afectan la

acción o secreción de la insulina, f) la causada por infecciones, que está asociada a la destrucción de las células β del páncreas, g) la diabetes mediada por formas no comunes de inmunidad, en la que se presentan anticuerpos anti-receptor de insulina y resistencia a la insulina, y h) la diabetes asociada con síndromes genéticos relacionados con deficiencia a la insulina; finalmente está el grupo IV, en el que se encuentra la diabetes gestacional, que se presenta por intolerancia a la glucosa debido a cambios metabólicos de origen hormonal.

Datos epidemiológicos

Actualmente la diabetes se considera una pandemia con tendencia ascendente, estimaciones recientes refieren la existencia de 143 millones de enfermos en el mundo, cifra que podría duplicarse para el año 2030.⁴ Alrededor de 8.2% de la población entre 20 y 69 años padece diabetes y cerca de 30% de los individuos afectados desconoce que la tiene. En México existen más de cuatro millones de personas enfermas, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas¹. El tipo de diabetes más frecuente en la población mundial y en particular en la población mexicana es la de tipo 2.² En general, la frecuencia de la correspondiente al tipo 1 es de 5 a 10%, la de tipo 2 varía entre 80 y 90%, del cual, entre 5 y 10 % corresponde a la denominada MODY y otro 5-10% se produce por diversos desórdenes genéticos.⁵

Según los datos reportados hasta el año 2001, 150 millones de personas estaban afectadas en el mundo y se estima que para el año 2025, habrá casi 300 millones de personas que la padezcan.⁶ Entre 1991 y el año 2000, en E. U. A. el número de adultos con diabetes se incrementó 49%, actualmente existen casi 16 millones de personas afectadas por la enfermedad y el número se incrementa en 800,000 casos por año; mientras que los costos de la diabetes se calculan anualmente en 105 billones de dólares.⁷ En México, una encuesta realizada en el año 2000 por la Secretaría de Salud mostró que existen más de cuatro millones de personas enfermas, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas. Además, la mortalidad por diabetes se ha incrementado durante las últimas décadas, de manera que actualmente ocupa el tercer lugar dentro de la mortalidad general.¹

Criterios de diagnóstico

Para el diagnóstico preciso, además de evaluar los síntomas clínicos característicos, es necesario apoyarse en el análisis químico de los niveles de glucosa en sangre. Como los síntomas de la diabetes no son obvios inmediatamente, el diagnóstico puede estar precedido por un extenso período de deterioro en la tolerancia a la glucosa, lo que resulta en disfunciones de las células pancreáticas y complicaciones micro y macrovasculares.⁸

El diagnóstico se establece al cumplirse cualquiera de los siguientes criterios: 1. Presencia de los síntomas clásicos y una

glucemia plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dL, 2. Una glucemia plasmática en ayuno, mayor o igual a 126 mg/dL, 3. Una glucemia mayor o igual a 200 mg/dL, 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa disuelta en agua. Además, es conveniente repetir la prueba para confirmar el diagnóstico.¹

La interpretación de los resultados del nivel de glucosa plasmática en ayunas es la siguiente:

Menor o igual a 110 mg/dL = glucosa normal

Mayor o igual a 110 mg/dL y menor o igual a 126 mg/dL = Intolerancia a la glucosa.

Mayor o igual a 126 mg/dL = diagnóstico provisional de diabetes.

La interpretación de una curva de tolerancia a la glucosa (CGT) es la siguiente:

Cifra menor o igual a 140 mg/dL a las 2 h poscarga (2HPG)= tolerancia normal a la glucosa. Cifra mayor o igual a 140 mg/dL y menor o igual a 200mg/dL (2HPG)= tolerancia anormal a la glucosa.

Cifra mayor o igual a 200 mg/dL (2HPG) = diagnóstico provisional de diabetes.

El diagnóstico de diabetes gestacional se establece si durante las semanas 24 a 28 del embarazo se presentan dos o más de los siguientes valores: a) 105 mg/dL o más en ayuno, b) valores superiores a 190 mg/dL, 165 mg/dL y 145 mg/dL a la hora, dos horas y tres horas después de una postcarga. El análisis se efectúa después de una carga de 100 g de glucosa en ayuno.^{1,3}

Principales alteraciones metabólicas

En la diabetes tipo 1 las alteraciones del metabolismo se deben a la destrucción de las células β del páncreas. A medida que ésta progresa, los niveles de insulina decrecen produciendo un aumento en la concentración de glucosa en la sangre. La falta de la hormona produce una disminución de la entrada de glucosa al músculo y al tejido adiposo. Por otro lado, la disminución de insulina en el hígado, así como el relativo exceso de glucagón, producen un aumento en la degradación del glucógeno y de la glucogénesis, lo que ocasiona un incremento adicional de la glucosa sanguínea. El exceso en la concentración de glucosa en sangre sobrepasa la capacidad de reabsorción en el riñón y como consecuencia se elimina la glucosa por orina arrastrando consigo agua y sales. La escasez de glucosa como fuente de energía da como consecuencia la necesidad de utilizar las grasas y degradar las proteínas, principalmente musculares, para la obtención de aminoácidos. La degradación proteica aumenta la producción de urea y un balance negativo de nitrógeno y la lipólisis también se favorece por la falta de glucosa en el adipocito, además, el aumento relativo de glucagón produce la salida de ácidos grasos, parte de los cuales se utilizan como combustible y /o se transforman a cuerpos cetónicos en el

hígado.² En la forma más avanzada de la diabetes tipo 1, el catabolismo del glucógeno, proteínas y en especial de lípidos, sobrepasa las necesidades nutricionales del paciente y ocasiona un exceso de cuerpos cetónicos, provocando cetoacidosis y coma diabético. La cetoacidosis es una característica clínica diferencial entre la diabetes tipo 1 y 2; la diferencia radica en la cantidad de insulina producida entre los dos tipos del padecimiento, aparentemente, la pequeña cantidad de insulina producida en la diabetes de tipo 2 es capaz de bloquear la producción de ácidos grasos a partir de la lipólisis, lo que evita la sobreproducción de cuerpos cetónicos. En general, los desarreglos metabólicos en la diabetes tipo 1 se explican por la falta de insulina, sin embargo las bases metabólicas de la diabetes tipo 2 no son tan evidentes.²

Una anomalía previa al desencadenamiento de la enfermedad es la hiperinsulinemia, la cual se encuentra asociada a una resistencia a la insulina, es decir, que a concentraciones normales la hormona no produce el efecto esperado, por lo que requiere de mayor cantidad. Los pacientes presentan un alto contenido de triglicéridos plasmáticos, presión arterial elevada y distribución del tejido adiposo en la parte superior del cuerpo, especialmente en la parte intra-abdominal. La diabetes sobreviene cuando las células β pancreáticas no producen la cantidad extra de insulina necesaria para contrarrestar los efectos de la resistencia. Es importante enfatizar que el evento crítico en el desarrollo de la diabetes tipo 2 es la incapacidad de las células β del páncreas para secretar insulina, la deficiencia de receptores de insulina y alteraciones en la estructura de la insulina.²

Por lo que se refiere a la diabetes gestacional, el aumento de estrógenos y progesterona produce hiperplasia de las células β del páncreas, y por consiguiente se afecta el metabolismo de los carbohidratos, aumentando la secreción de insulina. Se produce un aumento del glucógeno tisular, del consumo de glucosa periférica y un descenso en la gluconeogénesis hepática, por lo que, conforme progresa el embarazo, la glucosa sanguínea materna disminuye y aumentan los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos; además, disminuye la respuesta insulínica a la glucosa, lo cual conduce a hipoglucemia en ayuno, aumento de los lípidos plasmáticos e hipoaminoacidemia. Durante la segunda mitad del embarazo (24-28 semanas), el metabolismo de los carbohidratos se afecta al aumentar la producción de somatostatina coriónica humana placentaria, prolactina, cortisol y glucagón, lo que contribuye a producir menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina.⁹

Factores etiológicos

La diabetes tipo 1 aparece en los primeros años de vida, y se origina por una destrucción autoinmune selectiva de las células β -pancreáticas productoras de insulina, en el proceso participa

la respuesta humoral y la celular. El proceso autoinmune es progresivo y comienza años antes de que la destrucción sea total. En este tipo de diabetes la expresión clínica es muy heterogénea y puede confundirse con la diabetes tipo 2 en pacientes que desarrollan la enfermedad a una edad avanzada.¹⁰ La incidencia geográfica de la enfermedad es variable, lo que parcialmente puede explicarse por la variedad de factores ambientales involucrados, que constituyen una parte de su origen, ya que la otra está regida por los factores genéticos. Considerando este último aspecto, se ha sugerido que la variación geográfica se relaciona con una diferente distribución de genes de susceptibilidad.¹¹

La participación genética en la diabetes se ha establecido al estudiar la concordancia de aparición entre gemelos, sin embargo, el decremento en dicha concordancia implica la presencia de diversos factores ambientales (como virus y otros patógenos) en el desarrollo de la enfermedad. En general se acepta que la influencia genética varía entre 25 y 50%.¹²

Entre los factores detonantes se ha mencionado a la influencia de la albúmina sérica bovina, ya que se han identificado anticuerpos contra un péptido de albúmina que reaccionan con las células β del páncreas, y además, estudios recientes muestran que el consumo de leche de vaca a temprana edad puede ser diabetogénica en niños con familiares con diabetes tipo 1.¹³ La enfermedad también se ha asociado con polimorfismos genéticos de los sitios de unión del péptido en las moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA).¹¹

Las causas que desencadenan la diabetes tipo 2 se desconocen en el 70-85% de los pacientes, al parecer influye la herencia poligénica (en la que participa un número indeterminado de genes), junto con factores nutricionales y ambientales.⁸ La influencia de estos factores se ha estudiado en los indios Pima de Arizona, quienes consumen dietas con alto contenido calórico, tienen poca actividad física y obesidad; en ellos se presenta 37% de diabetes en las mujeres y 54% en hombres, a diferencia de los indios Pima que habitan las montañas del norte de México, con actividad física intensa, dieta baja en calorías y peso corporal normal, que presentan aproximadamente la misma frecuencia que el resto de la población mexicana, es decir, 10.5% mujeres y 6.3% hombres.¹⁴

La susceptibilidad familiar en la diabetes tipo 2 es muy alta, como lo sugiere que la concordancia promedio en gemelos monocigóticos de 50-75%.⁶ En este tipo, la influencia genética es de 12.5 % para la tercera generación, 25% para el segundo grado y puede llegar hasta 100 % en gemelos monocigóticos.¹⁴ Los factores de riesgo incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y vida sedentaria. Los

pacientes presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos.¹⁵

La diabetes llamada MODY es una afección determinada por herencia monogénica, es decir, con la participación de un par de alelos, y clínicamente constituye un síndrome heterogéneo.¹⁶ Los estudios genéticos han identificado por lo menos 8 genes asociados con las diferentes formas de la afección, algunas de cuyas mutaciones afectan factores de transcripción.

Por lo que respecta a la diabetes gestacional, ésta puede desarrollarse por una modificación en el sistema de regulación de la glucosa durante el embarazo y afectar al 2-7% de las mujeres. Después del parto, el metabolismo generalmente retorna a la normalidad, pero las pacientes con diabetes gestacional tienen un alto riesgo de desarrollar más tarde diabetes tipo 2.¹⁷

Complicaciones clínicas

La diabetes se relaciona con daños de la microcirculación, los cuales se pueden manifestar como nefropatía, neuropatía y retinopatía. La hiperglucemia crónica se asocia con aumento en la actividad de la proteína-quinasa-C, la acumulación de sorbitol y la formación y depósito de productos de glucosilación no enzimática de las proteínas,¹⁸ estas alteraciones originan una insuficiencia renal crónica en el 40% de los casos; también se estima que hasta 70% de los diabéticos sufren de alguna forma de neuropatía, y se sabe que los sujetos con antecedentes familiares de hipertensión arterial desarrollan de manera temprana complicaciones microvasculares.¹⁹ Las complicaciones que se han mencionado son similares para la diabetes tipo 1 y tipo 2.⁹

Las anomalías macrovasculares se asocian con un trastorno metabólico originado por la resistencia a la insulina mas que por la hiperglucemia,²⁰ en este sentido, se ha determinado que la resistencia a la insulina induce un 40% de pacientes con enfermedades coronarias.²¹ En general, la enfermedad cardiovascular está vinculada a un estado de aterosclerosis acelerada y un mayor riesgo de trombosis, lo que explica que el enfermo diabético tenga una frecuencia de infarto al miocardio 2 a 4 veces mayor que la población normal.²²

En el caso de la diabetes tipo MODY, los pacientes no son obesos y la afección se produce por una disfunción de las células pancreáticas. En estos pacientes son frecuentes las disfunciones renales y las mujeres pueden desarrollar anomalías en el útero y la vagina.²⁰

Los pacientes con defectos genéticos en la acción de la insulina, como el leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall y el síndrome de resistencia a la insulina tipo A,

tienen una severa resistencia a la insulina. En el leprechaunismo se pueden presentar defectos intrauterinos y retraso en el crecimiento neonatal, lo que puede provocar la muerte del infante. En el síndrome de Rabson-Mendenhall y el síndrome tipo A se puede presentar un leve retraso mental e hiperandrogenización con ovario poliquístico.²³

Tratamiento

El principal propósito del tratamiento es la prevención de complicaciones crónicas y agudas. El tratamiento de la diabetes tipo 1 se basa en la administración de insulina, aunque también se pueden usar otros fármacos para sustituir la función de las células β del páncreas, como es la nicotinamida, la cual ha mostrado un efecto promisorio aunque aún se encuentra en etapa de investigación. También se utiliza la inmunosupresión con ciclosporinas y azatioprina para reducir el curso de la destrucción de las células β del páncreas, sin embargo, los efectos adversos imposibilitan su uso por tiempo prolongado.²⁴

El tratamiento para la diabetes tipo 2 usualmente es progresivo, desde un manejo adecuado de la dieta e incremento del ejercicio, hasta el uso de uno o mas agentes hipoglucemiantes y finalmente, combinaciones de éstos con insulina.²⁵

Una estrategia general incluye reducir la resistencia a la insulina mediante el uso de glitazonas, suplementadas con insulina exógena, incrementar la producción de insulina endógena con sulfonilureas y meglitinidas, reducir la producción de glucosa hepática con biguanidas y limitar la absorción de glucosa postprandial con inhibidores alfa-glucosidasa.⁸ Las sulfonilureas en particular (tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, clorpropamida y gliquinona), estimulan la secreción pancreática de insulina debido a su interacción con receptores de membrana asociados a canales de potasio. La glimepirida es una nueva sulfonilurea, que se une a una proteína del receptor membranal e incrementa la captación de glucosa por un proceso no dependiente de insulina, probablemente por un incremento en la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT4).²⁶ Los agentes sensibilizadores a la acción periférica de la insulina favorecen la entrada celular de la glucosa circulante, el metabolismo no oxidativo de la glucosa en el músculo y suprimen la glucogénesis hepática. Pertenecen a la familia de tiazolidinedionas y entre las más utilizadas están la troglitazona y la rosiglitazona, que actúan como estimulantes de algunos activadores nucleares que regulan la expresión de enzimas del metabolismo intermediario, particularmente de los ácidos grasos. Las biguanidas, como la metformina, vencen la resistencia a la insulina (insulino-sensibilizadores) y colateralmente reducen la salida de glucosa hepática, al inhibir la gluconeogénesis.^{26, 27}

Finalmente, entre los fármacos que interfieren con la absorción de carbohidratos se encuentran la acarbosa (inhibidor

de la α -glucosidasa) y la amilina, que retarda el vaciamiento gástrico. El primero también puede utilizarse en la diabetes gestacional, ya que prácticamente no pasa la barrera intestinal.²⁶

Aspectos genéticos

Una de las claves para entender la causa de la enfermedad es el análisis de loci de susceptibilidad, es decir, aquellos genes con una marca genética específica (alelo polimórfico) que se presenten con mayor frecuencia en pacientes que en controles, ya que una asociación significativa de este tipo facilita la detección de personas con mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. El progreso en la identificación de mutaciones han derivado en el estudio de los llamados genes candidatos, y como en la diabetes es obvia la importancia de la acción de la insulina, los genes que la codifican, así como los de sus receptores, son los que se investigan intensamente.²⁸

En la diabetes tipo 1, el locus primariamente involucrado está representado por genes del complejo HLA, los cuales codifican antígenos de clase I y II, involucrados en la discriminación entre lo propio y lo extraño, así como en la inducción y regulación de las respuestas celulares y humores.¹⁰ El modelo de riesgo que se ha propuesto corresponde a la participación de varios genes, cada uno con un efecto moderado, pero que actúan en forma aditiva, es decir, es un modelo que se refiere a una herencia de tipo poligénico.¹² Se ha demostrado que al menos 17 regiones cromosómicas pueden estar ligadas a la susceptibilidad para adquirir dicha enfermedad, sin embargo la principal asociación se refiere a 2 genes, uno correspondiente al HLA (particularmente en la región IDDM1 de la clase II), el cual representa entre un 40-50% de riesgo para heredar la afección y el otro gen es el que codifica la insulina en la región IDDM2 constituido por un número variable de polinucleótidos repetidos en tándem.

Los genes del HLA se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) y la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 se han relacionado con polimorfismos de los antígenos HLA (alelos DR3, DR4 DQ). El locus (INS-VNTR) de la región IDDM2, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), y sus modificaciones se relacionan con alteraciones en la expresión del gen de la insulina. La localización cromosómica de los demás genes de HLA que participan en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 se presentan en el cuadro 2.²⁹

La diabetes tipo MODY se caracteriza por una herencia autosómica dominante y una temprana edad de aparición. En esta variante se han detectado mutaciones en el gen de la glucocinasa y en los factores transcripcionales, como el factor nuclear hepático (HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β y HNF-3 β), así como en el factor promotor de insulina (IPF-1). Estas alteraciones resultan en un defecto en la síntesis ó secreción de la insulina.²⁰

Los genes involucrados se encuentran en diversos loci cromosómicos, el MODY1/HNF-4 α en el brazo largo del cromosoma 20 (20q12-q13.1), el MODY2/glucocinasa en el brazo corto del cromosoma 7 (7p15-p13), el MODY3/HNF-1 α en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.2), MODY4/IPF-1 en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12.1), MODY 5/HNF-1 β en 17cen-q21.3, MODY6/HNF-3 β en el brazo corto del cromosoma 20 (20p11).^{30, 31}

Los estudios sobre la diabetes tipo 2 están encaminados a conocer la frecuencia de la enfermedad en distintas poblaciones, entre los familiares del paciente, así como la aparición por edad y sexo. Esta enfermedad no sigue un patrón de herencia mendeliana específico, pero como en la diabetes tipo 1 se ha sugerido que en su desarrollo participan genes de susceptibilidad.²⁹ En la búsqueda de estos genes se han estudiado diversas regiones cromosómicas, microsatélites y cambios en la secuencia nucleotídica de genes que codifican proteínas involucradas en la señalización para el control de la glucosa.¹⁸ En este sentido el escrutinio de la tolerancia a la glucosa en más de 4,000 individuos en Suecia y Finlandia, mostró que los sujetos con los niveles más bajos de insulina presentaron un ligamiento (alelos que coheredan con alta frecuencia)³² con el cromosoma 12 cerca de la región de *D12S1349*, en la cual está un gen relacionado con MODY 3 (el *NIDDM2*), por lo que se ha sugerido la existencia de varios alelos en dicho gen.³³

Por otra parte el examen en 716 hermanos afectados provenientes de 477 familias finlandesas, mostró de dos genes ubicados en el cromosoma 20 con el desarrollo de la diabetes tipo 2,³⁴ además estudios efectuados en poblaciones México-

Cuadro 2. Localización cromosómica de genes de HLA que participan en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1.²⁹

Locus	Localización
IDDM3	brazo largo del cromosoma 15 (15q26)
IDDM4	brazo largo del cromosoma 11 (11q13.3)
IDDM5	brazo largo del cromosoma 6 (6q25)
IDDM8	brazo largo del cromosoma 6 (6q25-27)
IDDM15	brazo largo del cromosoma 6 (6q21)
IDDM6	brazo largo del cromosoma 18 (18q12-q21)
IDDM7	brazo largo del cromosoma 2 (2q31-33) (2q33) y (2q34)
IDDM12	brazo largo del cromosoma 2 (2q33)
IDDM13	brazo largo del cromosoma 2 (2q34)
IDDM9	brazo largo del cromosoma 3 (3q21-25)
IDDM10	brazo corto y largo del cromosoma 10 (10p11-q11)
IDDM11	brazo largo del cromosoma 14 (14q24.3-q31).

Americanas señalaron una asociación de la enfermedad con polimorfismos en los cromosomas 2, 6, 10, 11 y 15.³⁵

Para entender el papel de la genética en el desarrollo de la diabetes tipo 2, se han estudiado genes que codifican para las proteínas que participan en la incorporación y el metabolismo de la glucosa, así como en la señalización y secreción de la insulina. Al respecto se han demostrado polimorfismos en genes del sustrato del receptor de la insulina (*IRS*), en factores transcripcionales, como el *PPAR-γ* y la calpaína 10; en cambio, no se han encontrado variaciones en el gen de la insulina, el receptor de la insulina (*IR*) y los transportadores de glucosa (*GLUTs*).²⁹

Mutaciones en el gen de la insulina

Se ha considerado que la resistencia a la insulina se relaciona con modificaciones en su estructura primaria que impiden su unión a las cadenas α del receptor, ubicado en el brazo corto del cromosoma 15 (11p15); por consiguiente el gen de la insulina fue uno de los primeros candidatos para explicar de la diabetes. Se han descrito dos mutaciones: la primera produce una alteración en la secuencia primaria de las cadenas α y β , lo que afecta el acoplamiento de la hormona con su receptor y por consecuencia su bioactividad; la segunda resulta de un error en el procesamiento de la proinsulina, lo que origina alteraciones en la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, las frecuencias con las que se presentan estas mutaciones es baja y los individuos afectados son heterocigotos, por lo que se ha concluido que dichas mutaciones no juegan un papel preponderante en el desarrollo de la diabetes tipo 2.²⁹

Mutaciones en el gen receptor de la insulina

El receptor de la insulina (*IR*) está localizado en la superficie celular y es el responsable de iniciar las señales para la introducción de la glucosa a la célula. La unión de la insulina con el *IR* causa cambios conformacionales que producen una autofosforilación y la activación de la tirosina-cinasa, el *IR* transfosforila varios sustratos que modulan una cascada de señales de traducción.³⁶ El gen *IR* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13) y su herencia es de tipo autosómico dominante, la mayor parte de sus mutaciones se han identificado en pacientes con síndromes genéticos que se caracterizan por una severa resistencia a la insulina. En 1991 las mutaciones de este gen se clasificaron en 5 clases de acuerdo a su acción: a) disminución de la biosíntesis del receptor, b) reducción del transporte del receptor a la superficie celular, c) disminución en la afinidad de la unión de la insulina, d) disminución en la actividad de tirosina-cinasa y e) degradación acelerada del receptor.³⁷

El leprechaunismo se ha asociado con mutaciones del *IR* en ambos alelos (homocigosis), mientras que en los síndromes Rabson-Mendenhall y el tipo A la mutación afecta a un solo

alelo (heterocigosis). En general se considera que el polimorfismo en el *IR* tiene poca relevancia en la prevalencia de la diabetes tipo 2.²⁹

Mutaciones en el sustrato del receptor de insulina

Después de su estimulación con insulina, las moléculas del sustrato receptor de la insulina (*IRS*) son fosforiladas rápidamente en múltiples residuos de tirosina se unen a otras proteínas. El acoplamiento de las proteínas *IRS* con estos intermediarios de la señalización activa una serie de efectos en cascada que son muy importantes para los efectos biológicos de la insulina.³⁸ A la fecha se han identificado cuatro isoformas del *IRS*, entre los que el *IRS-1* y el *IRS-2* son los más involucrados en esta vía de señalización.^{39,40} Se ha observado que alteración de *IRS-1*, en ratones origina retardo en el crecimiento y resistencia a la insulina asociada a hipertensión, hipertrigliceridemia, defectos en el endotelio y un marcado defecto en la secreción de insulina.⁴¹ Por otro lado el polimorfismo en el gen *IRS-2* está ligado a la etiología de la diabetes de aparición temprana de tipo autosómico dominante,⁴² además la alteración de este gen causa anormalidades en la homeostasis de la glucosa, debido a la resistencia de la insulina hepática y una falla compensatoria en su secreción de las células β ; por lo anterior, estos dos genes son candidatos para explicar el origen de la diabetes tipo 2. El *IRS-1* es un gen polimórfico que está ubicado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q36), cuya variación más común produce el cambio de un aminoácido (glicina) por otro (arginina) en la posición 972 (Gln⁹⁷²Arg). Esta alteración génica, se presenta principalmente en personas con síndromes asociados con resistencia a la insulina, por lo que se ha sugerido que este polimorfismo explica dicha resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2. En concordancia con esta suposición, cultivos celulares transfectados con la variante Gln⁹⁷²Arg tienen una marcada disminución de la secreción de insulina estimulada por glucosa y sulfonilurea. También se ha descrito que esta mutación está íntimamente relacionada con apoptosis de las células β del páncreas, tanto en pacientes como en modelos celulares transfectados con esta variante, lo que podría explicar parcialmente la destrucción de las células β en los pacientes con diabetes y las complicaciones que presentan por la hiperglicemia.^{43,44}

Mutaciones que afectan el transporte de glucosa

El transporte de glucosa en la célula es catabolizado por proteínas específicas (*GLUTs*), por lo que un defecto en estos transportadores tiene un importante papel en la patogénesis de la resistencia periférica a la insulina.⁴⁵ El *GLUT-4* es una isoforma de este grupo cuya expresión está limitada a tejidos con respuesta a la insulina, como el músculo esquelético, cardíaco y el tejido adiposo,⁴⁶ en estos sitios, la proteína *GLUT4* regula el aumento de glucosa de acuerdo a tres pasos: 1) segregación de *GLUT4* dentro de vesículas especializadas, 2) trans-

porte de estas vesículas a la membrana plasmática y 3) exposición de la proteína a la superficie celular.⁴⁷ El gene que codifica esta proteína se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13), pero a pesar de su importancia en el transporte de la glucosa, su alteración no parece fundamental en la etiología de la diabetes tipo 2, ya que los estudios muestran una frecuencia similar de los polimorfismos que presentan los promotores y las secuencias codificadoras de la proteína, tanto en los pacientes como en los controles.²⁹

Alteraciones del receptor-activador de la proliferación peroxisomal gamma (PPAR-γ)

El PPAR-γ es un miembro de la familia de receptores nucleares ligados a factores de actividad transcripcional, y regula el nivel de glucosa sistémica y la homeostasis de los lípidos.⁴⁸ Está ubicado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25) y es un candidato para determinar el origen de varios desórdenes genéticos entre ellos la diabetes tipo 2 y la lipoatrófica. El gen tiene dos isoformas (*PPAR-γ1* y *PPAR-γ2*) que se expresan en diferentes tejidos, el primero en el tejido adiposo, músculo esquelético, corazón e hígado, mientras que el segundo se manifiesta exclusivamente en tejido adiposo.^{34, 42}

Estudios sobre su polimorfismo han demostrado que la variación Pro¹²Ala en el PPAR-γ2 para explicar la resistencia a la insulina y la obesidad,⁴³ alteración que también se ha asociado con un decremento en la resistencia a la insulina y en el riesgo de padecer diabetes tipo 2.⁴⁹

Mutaciones en el gen de la calpaína-10 (CAPN10)

Este gen codifica para una proteasa cisteínica no lisosómica que se expresa en diversos tejidos, incluyendo el músculo esquelético, hígado y páncreas. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 (2q37.3). En el intrón 3 de la calpaína-10 se encontró el genotipo UCSNP-43 con el polimorfismo de G/A, que puede ser un marcador asociado con la presencia de diabetes tipo 2 en pacientes México-Americanos; al parecer, este polimorfismo está relacionado con la disminución de los mensajeros que inducen la formación de calpaína-10 en el músculo y con resistencia a la insulina. Aunque todavía es prematuro, las evidencias sugieren que la calpaína-10 es un excelente marcador a estudiar en población mexicana⁵⁰.

Perspectivas de estudio en la genética de la diabetes

Uno de los grandes retos para los genetistas es encontrar la relación entre los genes de susceptibilidad con los factores ambientales y nutricionales que desencadenan la diabetes mellitus. Actualmente la búsqueda se encamina a interpretar la relación entre los genes y las señales que controlan la producción de glucosa.

Probablemente uno de los puntos más difíciles de entender es la resistencia a la acción de la insulina en las células muscu-

lares y adiposas, esta dificultad radica en que son muchas las proteínas activadas por acción de la insulina, por lo que resulta imposible atribuir el defecto únicamente a una de ellas; sin embargo, recientemente se ha desarrollado la técnica de microarreglos, que analiza la actividad transcripcional de los genes como respuesta al microambiente y puede evaluar hasta 20,000 genes. En este sentido, algunos ejemplos pueden mostrar la importancia de este procedimiento en el estudio de la diabetes. Los pacientes con resistencia periférica a la insulina muestran una alteración en las proteínas que intervienen en las señales para incorporar la glucosa a las células, las tirosinas (señales positivas) están disminuidas y las serinas y treoninas (señales negativas) están incrementadas; como consecuencia de lo anterior existe una disminución en la movilización de los GLUT hacia la superficie celular. Actualmente se han iniciado estudios para entender la expresión diferencial de los genes, mediante el análisis de microarreglos de 11,000 transcritos de tejido adiposo de ratones delgados, obesos y obesos diabéticos, los resultados mostraron 214 transcritos diferentes entre los organismos delgados y los obesos⁵¹; también se han estudiado animales obesos con diferentes niveles de hiperglicemia y se encontraron 88 genes involucrados con la diabetes. Otro estudio de expresión diferencial de genes mostró que las células β del páncreas en presencia de distintas concentraciones de glucosa tienen diferente actividad transcripcional de los genes involucrados en: la secreción, la glucosilación, la síntesis de proteínas, así como en la expresión de genes relacionados con el metabolismo y señalización.⁵²

Un aspecto relevante para la salud del paciente se relaciona con las complicaciones micro y macrovasculares; que se observan en el desarrollo de la enfermedad, las cuales están conectadas con el control de la glucosa y la presión arterial. En este sentido aún se desconoce la alteración de los mecanismos involucrados y su relación con los genes correspondientes, por lo que es conveniente estudiar la actividad transcripcional del órgano afectado (músculo, tejido adiposo) en pacientes con diabetes tipo 2 con diversas condiciones: paciente controlado con dieta y ejercicio, paciente controlado con dieta, ejercicio y medicamentos y pacientes con resistencia a los tratamientos actuales. Este enfoque ayudaría a comprender el complejo proceso de resistencia periférica a la insulina y la susceptibilidad genética de la población mexicana.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Proyecto de modificación a la norma oficial mexicana NOM-015-SSA2-1994 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. Rev Med IMSS 2000; 38(6): 477-495.
2. Fernández M. Biología molecular de la diabetes mellitus. Rev Endoc Nutr 1996; 4(3):55-62.

3. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diab Care* 1997; 20: 1183-1197.
4. Saltiel A. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001; 104: 517- 529.
5. Gerich E. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998; 19: 491-503.
6. Van Tilburg J, Van Haeften, Timon W, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2. *J Med Gen* 2001;38(9): 569- 578.
7. Kahn C R. Diabetes: a strategic plan for the 21st century. *Diabetes Metab Rev* 1999; 15: 152-155.
8. Wagman A. Current therapies and emerging targets for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001; 7(6): 417-50.
9. Jubiz W. *Endocrinología Clínica*. 3ª ed. México, D.F.: Manual Moderno; 1996.p. 627.
10. Pugliese A. Unraveling the genetics of insulin-dependent type 1 diabetes: the search must go on. *Diab Rev* 1999; 1(7): 39-54
11. Wintrob N, Sprecher E, Shoshana I. Type 1 diabetes environmental factors and correspondence analysis of HLA class II genes in the yemenite jewish community in Israel. *Diab Care* 2001; 24:650-653.
12. Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990; 39: 1315-19.
13. Virtanen S, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes. A nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 912-917.
14. Ravussin E, Valencia M, Esparza J, Bennett P, Schulz L. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diab Care* 1994; 17(9):1067-1074.
15. Gaster B, Hirsch Y. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998; 158:134-140.
16. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Europ J Endocrinol* 1998; 138:233-239.
17. Wang Y, Storlien L, Jenkins B, Tapsell L. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diab Care* 2000; 23(4):460-464.
18. Friedman A. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diab Care* 1999; 22 suppl 2: B65-B71.
19. Yamamoto M, Egusa G, Okubo M, Yamakido M. Dissociation of microangiopathy and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 1998; 21: 451-454.
20. Haffner S, Miettinen H. Insulin resistance implications for type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152-57.
21. Aitman J. CD36, insulin resistance, and coronary heart disease. *Lancet* 2001; 357: 651-652.
22. Kannel B, D'Agostino B, Wilson F, Belanger J, Gagnon R. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120 (3): 672-676.
23. Kahn R, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1996; 47: 509-31.
24. Ramachandra G, Naik MD, Jerry P. Preservation of b-cell function in type 1 diabetes. *Diab Rev* 1999; 3(7): 32-36.
25. Lebovitz E. Type 2 diabetes: An overview. *Clin Chem* 1999; 45: 1339- 1345.
26. Zarate T, Tene C. Nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Gac Méd Méx* 1999; 135(1): 91-94.
27. Hundal S, Krssak M, Kufour S, Dufour S. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 2063-2068.
28. Gambaro G, Aglani F, D'Angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000; 355: 308-11.
29. She J, Marron P. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes:linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 682-689.
30. Ghosh S, Hauser ER, Magnuson VL, Valle T, Ally DS, Karanjawala ZE, et al. A large sample of finnish diabetic sib-pairs reveals no evidence for non-insulin-dependent diabetes mellitus susceptibility locus at 2qter. *J Clin Invest* 1998; 102(4): 704-709
31. Froguel P, Velho G. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. *TEM* 1999; 10: 142-145.
32. Luque J, Herráez A. *Biología Molecular e Ingeniería Genética*. Conceptos, técnica y aplicaciones en ciencias de la salud. España: Harcourt; 2001.p. 469
33. Mahtani MM, Widen E, Lehto M, Thomas J, McCarthy M, Brayer J, et al. Mapping of a gene for Type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in finnish families. *Nature Genet* 1996; 14: 90-94.
34. Ghosh S, Watanabe RM, Hauser ER, Valle T, Magnuson VL, Erdos MR, et al. Type 2 diabetes: Evidence for linkage on chromosome 20 in 716 finnish affected sib pairs. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 2198-2203.
35. Tusié T. La genética de la diabetes mellitus tipo 2: genes implicados en la diabetes de aparición temprana. *Rev Inv Clin* 2000; 52(3): 296-305.
36. Slituro G, Pelaez F, Zhang B. Discovery of a small molecule insulin receptor activator. *Rec Prog Horm Res* 2001; 56: 107- 126.
37. Taylor I, Cama A, Accili D, Barbetti F, Imano E, Kadowaki H, et al. Genetic basis of endocrine disease 1 molecular genetics of insulin resistant diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 1991; 73:1158-1163.
38. Hribal ML, Federici M, Porzio O, Lauro D, Borboni P, Accili D, et al. The Gly—Arg972 amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 affects glucose metabolism in skeletal muscle cells. *J Clin Endocr Metabol* 2000; 85(5): 2004-2013.
39. White F. The IRS-signaling system: A network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Rec Prog Horm Res* 1998; 53: 119-138.
40. Whitehead P, Clark F, Urso B, James E. Signalling through the insulin receptor. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 222-228.
41. Federici M, Hribal L. The common Arg972 polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes apoptosis of human pancreatic islets. *FASEB J* 2000; 14.
42. Gegele A, Cao H, Harris S, Zinman B. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 P12A and type 2 diabetes in canadian oji-cree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 2014-2019.
43. Yen Ch, Deamer B, Negri C, Silver K, Brown A. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; 5: 270-274.
44. Baier LJ, Permana PA, Yang X, Pratley RE, Hanson RL, Shen Qing G, et al. A calpain 10 gene polymorphism is

- associated with reduces muscle mRNAs levels and insulin resistance. *J Clin Inv* 2000; 106: R69-R73
45. Krook A, Björnholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG, et al. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 49: 284-292.
 46. Cheatham B. GLUT4 and company: SNAREing roles in insulin-regulated glucose uptake. *TEM* 2000; 11(9): 356-361.
 47. Brady J, Pessin E, Saltiel R. Spatial Compartmentalization in the regulation of glucose metabolism by insulin. *TEM* 1999;10(10): 408-413.
 48. Kliewer A, Willson T. The nuclear receptor PPAR γ - bigger than fat. *Curr Opin Genet Develop* 1998; 8:576-581.
 49. Hara K, Okada T, Tobe K, Yasuda K, Mori Y. The pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 271:212-216.
 50. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26: 163-175.
 51. Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL, Tanimoto G, Yandell BS, Attie AD. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Nat Acad Sci* 2000; 97(21): 11371-6.
 52. Webb GC, Akbar MS, Zhao C, Steiner DF. Expression profiling of pancreatic beta cells: glucose regulation of secretory and metabolic pathway genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(11): 5773-8.

