

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos

Roberto de Jesús Sandoval-Muñiz, Belinda Vargas-Guerrero, Luis Javier Flores-Alvarado
y Carmen Magdalena Gurrola-Díaz*

*Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México

Resumen

La oxidación de la glucosa es la fuente más importante de obtención de energía para la célula, proceso que requiere transportar la glucosa al interior de la célula. No obstante, la membrana celular no es permeable a moléculas polares como la glucosa, por lo cual, su internalización debe llevarse a cabo mediante proteínas transportadoras acopladas a la membrana. En células eucariotas, existen dos tipos de proteínas transportadoras: 1) los cotransportadores de Na⁺-glucosa (SGLT) en los cuales el ion Na⁺ aporta la energía motriz para la internalización de la glucosa, y 2) los GLUT, que actúan por difusión facilitada. Esta revisión se centrará en los 14 GLUT que hasta el momento se han descrito. A pesar de la homología estructural de los GLUT, las alteraciones genéticas en estos provocan diferentes entidades clínicas específicas. El objetivo de esta revisión es concentrar la información molecular y bioquímica disponible sobre cada GLUT, y el abordaje clínico de los síndromes y patologías asociados con alteraciones en la expresión de los GLUT.

PALABRAS CLAVE: GLUT. Glucotransportadores. SLC2A.

Abstract

Oxidation of glucose is the major source of obtaining cell energy, this process requires glucose transport into the cell. However, cell membranes are not permeable to polar molecules such as glucose; therefore its internalization is accomplished by transporter proteins coupled to the cell membrane. In eukaryotic cells, there are two types of carriers coupled to the membrane: 1) cotransporter Na⁺-glucose (SGLT) where Na⁺ ion provides motive power for the glucose's internalization, and 2) the glucotransporters (GLUT) act by facilitated diffusion. This review will focus on the 14 GLUT so far described. Despite the structural homology of GLUT, different genetic alterations of each GLUT cause specific clinical entities. Therefore, the aim of this review is to gather the molecular and biochemical available information of each GLUT as well as the particular syndromes and pathologies related with GLUT's alterations and their clinical approaches. (Gac Med Mex. 2016;152:547-57)

Corresponding author: Carmen Magdalena Gurrola-Díaz, carmenhpv@yahoo.de

KEY WORDS: Sugar transport facilitators. GLUT. Glucose transporters. SLC2A.

Correspondencia:

*Carmen Magdalena Gurrola-Díaz
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara
Guadalajara, México
E-mail: carmenhpv@yahoo.de

Fecha de recepción: 22-05-2015
Fecha de aceptación: 13-07-2015

Introducción

El metabolismo de la glucosa aporta energía a la célula mediante la biosíntesis de adenosina-5'-trifosfato (ATP) a través de la glucólisis como vía catabólica. La homeostasis de la glucemia involucra tres procesos: 1) absorción de glucosa en el intestino delgado; 2) internalización y consumo de glucosa por los tejidos corporales, y 3) la producción hepática de glucosa¹⁻³.

Para que los procesos anteriores se lleven a cabo, es necesaria de manera primordial la internalización de glucosa a la célula. Sin embargo, la membrana celular no es permeable a moléculas polares como la glucosa, por lo que es necesaria la participación de proteínas transportadoras acopladas a la membrana⁴. Cada proteína transportadora, expresada en diferentes tejidos, posee una afinidad diferente para carbohidratos¹. En células eucariotas existen dos tipos de proteínas transportadoras acopladas a la membrana: 1) los SGLT, localizados en intestino delgado y en tejido renal, encargados principalmente de la absorción y reabsorción de nutrientes, y 2) los GLUT, que actúan por difusión facilitada y están distribuidos diferencialmente en los tejidos corporales⁴⁻⁶. Estos últimos están incluidos en la familia 2 de los transportadores de solutos (SLC, *Solute carriers* por sus siglas en inglés⁷).

Se han descrito hasta la fecha 14 GLUT, los cuales presentan características estructurales comunes: 12 dominios alfa hélice transmembranales, cuyos grupos amino y carboxilo terminal están localizados intracitoplasmáticamente, un dominio extracelular altamente glucosilado en el tercer o quinto bucle o asa dependiendo del GLUT. Los GLUT se pueden agrupar en tres clases principales de acuerdo a sus secuencias homólogas y a la posición del asa de glucosilación⁸⁻¹⁰. La clase I comprende del GLUT1 al 4 y GLUT14. La clase II (transportadores impares) incluye a los GLUT5, 7, 9 y 11. La clase III (transportadores pares) está conformada por GLUT6, 8, 10 y 12 y el transportador de mioinositol impulsado por protones (HMIT) o GLUT13¹⁰.

Las clases I y II de GLUT tienen su sitio de glucosilación en la primera asa extracelular entre las hélices 1 y 2 transmembranales. En tanto que en la clase III el sitio de glucosilación se ubica en el asa 9. Las secuencias proteicas de los GLUT poseen una homología del 14 al 63%. Mientras que en regiones conservadas, la homología aumenta del 30 al 79%¹⁰.

A continuación describimos la información bioquímica y molecular, función de la proteína, así como síndromes y fenotipos asociados de cada GLUT.

GLUT1

El GLUT1 es codificado por el gen *SLC2A1* localizado en el cromosoma 1p34.2, de 33,802 pb de ADN y 3,687 pb de ARNm. Contiene 10 exones y 9 intrones. La proteína está conformada por 492 aminoácidos y se localiza principalmente en eritrocitos, barrera hematoencefálica, cerebro, placenta y riñón. Existen dos isoformas descritas para este GLUT codificadas por el mismo gen (*SLC2A1*) que difieren por la cantidad de sitios glucosilados y peso molecular. La primera isoforma de 55 kDa se localiza en células endoteliales de la barrera hematoencefálica (también en neuronas) y en eritrocitos; mientras que la segunda isoforma de 45 kDa se encuentra en astrocitos^{1,4,11-13}. La principal función de GLUT1 es mantener la respiración celular mediante el consumo basal de glucosa y el aporte de esta al cerebro. GLUT1 también transporta otras moléculas como galactosa, manosa y glucosamina¹. El valor de K_m de este GLUT para glucosa es 3 mM¹⁰. Posee una homología de aminoácidos entre especies de un 98% (humano, rata, conejo y cerdo)⁹.

Las patologías relacionadas con las alteraciones de este gen son las siguientes: Distonía tipo 9; síndrome de deficiencia de GLUT1 tipo I y tipo II, discinesia paroxística inducida por ejercicio, además de presentar susceptibilidad a padecer epilepsia idiopática generalizada en un 1% de los casos¹³. La sobreexpresión de GLUT1 en pacientes con diferentes tipos de cáncer y alteraciones en la expresión de *p53* (gen supresor de tumores) posiblemente contribuya a un aumento en el aporte de glucosa al tumor^{1,12,13}.

Síndrome de deficiencia de GLUT1

Este síndrome presenta una amplia variabilidad fenotípica y se ocasiona por mutaciones en el gen *SLC2A1*, el cual codifica para GLUT1¹⁴. De Vivo, et al. (1991) realizan por primera vez una descripción clínica del síndrome en dos pacientes pediátricos, los cuales presentaron retraso en el desarrollo neurológico asociado a encefalopatía epiléptica idiopática^{9,14}. Los criterios diagnósticos para el síndrome de deficiencia en GLUT1 son los siguientes: convulsiones, retraso en el desarrollo, desorden complejo del movimiento y cambios electroencefalográficos en el ayuno¹⁵.

La presentación clásica, que es la forma más severa y común, se caracteriza por encefalopatía, epilepsia de aparición temprana con retraso en el desarrollo, microcefalia adquirida, incoordinación motora y espasticidad. Además, los pacientes presentan períodos de

apnea, crisis de ausencia que aparecen en los primeros 4 meses de vida y convulsiones antes de los dos primeros años en el 90% de los casos⁹.

Recientemente, se han reportado 200 pacientes que presentan este síndrome¹⁶. Se ha identificado tanto un patrón de herencia autosómico dominante como rece- sivo; no obstante, la mayoría de los pacientes descriptos son por mutaciones *de novo*¹⁴.

El abordaje diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de esta patología implica estudios laboratoriales generales como lo es el examen general de orina, sin hallazgos importantes, determinación de la concentración de glucosa sérica, en la cual el resultado es normal¹¹, lo cual descarta la hipoglucemia como causa de crisis convulsivas. Las pruebas diagnósticas no convencionales se llevan a cabo: el estudio de captación de glucosa en la membrana de eritrocitos por inmunorreactividad, utilizando 3-O-metil-D-glucosa. En los pacientes con deficiencia de GLUT1 esta captación es menor (< 74%) que en individuos que no presentan esta patología¹⁶.

La presencia de convulsiones refractarias al tratamiento convencional en estos pacientes sugiere la necesidad de descartar lesiones a nivel de sistema nervioso central (SNC) mediante estudios imagenológicos como la resonancia magnética (RM). Los pacientes deficientes en el GLUT no presentan datos de lesión estructural evidente. Ante la ausencia de lesiones estructurales en SNC por RM en pacientes con normoglucemia, se sugiere realizar una tomografía por emisión de positrones (PET) empleando 18 fluoro-deoxiglucosa (18-FDG). Los pacientes con deficiencia de GLUT-1 presentan una disminución en la captación de glucosa en la corteza cerebral y un aumento en su captación en putamen, corteza bitemporal y lingual. Colateralmente, una hipoglucorraquia (< 40 mg/dl) en ayuno de 4-6 h aunada a una euglucemia apoyan el diagnóstico de esta patología^{11,13,16}. Para confirmar el diagnóstico, no obstante, es necesario realizar la amplificación de secuencias exónicas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y su posterior secuenciación directa para la identificación de mutaciones específicas. Para el diagnóstico confirmatorio, también, se ha reportado el uso de otras técnicas como polimorfismo conformacional de cadena sencilla (SSCP), polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) e hibridación *in situ* fluorescente (FISH)^{11,13}.

El tratamiento se basa en una dieta cetogénica 4:1 o 3:1 (grasas: carbohidratos y proteína) desde etapas tempranas de la vida manteniéndola hasta la adolescencia.

La dieta alta en grasas y baja en carbohidratos origina un aumento de cuerpos cetónicos que en conjunto con una terapia anticomicial controlan las convulsiones. Una característica importante de los cuerpos cetónicos es la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Ante una hipoglucorraquia persistente en pacientes con deficiencia de GLUT1, los cuerpos cetónicos proveen una fuente alterna de energía para el metabolismo del tejido cerebral^{11,15}.

Aún están en fase de investigación las terapias con ácido alfa lipoico y triheptanoína. El ácido alfa lipoico es un antioxidante con función de coenzima. En estudios *in vitro* se ha observado que mejora el transporte de glucosa favoreciendo la translocación a la membrana celular de GLUT4, sin embargo, no existe evidencia que indique un mecanismo similar para GLUT1. Respecto a la triheptanoína es un triglicérido que se ha usado para tratamiento de enfermedades metabólicas, como deficiencia de piruvato carboxilasa y palmitoiltransferasa tipo II. Este compuesto tiene la capacidad de formar cuerpos cetónicos de 5 carbonos que cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. Cabe mencionar que no existen estudios clínicos que aporten información en pacientes con deficiencia de GLUT1^{11,15}.

GLUT2

El gen SLC2A2 se localiza en el cromosoma 3q26, constituido por 11 exones y 10 intrones, con una extensión de 30,632 pb de ADN y 3,210 pb de RNAm. Codifica para la proteína GLUT2 de 524 aminoácidos. Cabe mencionar que este GLUT presenta 55.5% de homología en la secuencia de aminoácidos con GLUT1^{17,18}. Este GLUT es altamente específico para glucosa, comparado con otros sustratos como galactosa, fructosa, manosa. No obstante, se ha reportado una afinidad aún mayor para el transporte de glucosamina¹⁰. Se localiza principalmente en la membrana plasmática de hepatocitos, células beta de los islotes pancreáticos, y en menor cantidad en epitelio de intestino delgado y riñón¹⁸.

Se han reportado a la fecha tres variantes de la proteína GLUT2 de 524, 405 y 351 aminoácidos, respectivamente. Las variantes de 405 y 351 aminoácidos difieren de la primera variante tanto en su región N-terminal, como en la región no transcrita (UTR, por sus siglas en inglés) y en la falta de un exón en la región 5' terminal, lo que ocasiona diferentes sitios de inicio río abajo en el promotor del gen¹⁹. Respecto a las patologías donde se ve involucrado el GLUT2, se ha

descrito una relación entre la deficiencia congénita de este transportador y el síndrome de Fanconi-Bickel.

Síndrome de Fanconi-Bickel

Este síndrome es una patología autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de *SLC2A2* caracterizada por hepatomegalia y acumulación de glucógeno en hígado y en riñón. Se han reportado pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel tanto en población europea, como en asiática y en americana, incluyendo a pacientes mexicanos²⁰.

Los pacientes con el síndrome Fanconi-Bickel (MIM 227810) presentan disminución en la función del túbulo contorneado proximal (glucosuria, hiperglucosuria, hiperuricemia, hiperaminoaciduria), albuminuria intermitente, nefropatía, intolerancia a glucosa y galactosa, hipoglucemias en ayuno, así como hiperglucemias e hipergalactosemias posprandiales y hepatomegalia^{20,21}. Clínicamente, los pacientes a partir de los seis meses de edad pueden presentar una facies de «muñeca», obesidad facial, distensión abdominal importante, falla de medro, polidipsia, estreñimiento crónico e hiperlordosis^{20,22,23}.

Para el diagnóstico de este síndrome se realizan pruebas laboratoriales tanto en orina como en sangre. El examen general de orina revela glucosuria que puede detectarse desde el quinto día posterior al nacimiento, además de hiperglucosuria, hiperuricemia y proteinuria intermitente. En sangre se ha reportado concentraciones de glucosa en ayuno de hasta 18 mg/dl (1 mmol/l) e hiperglucemias posprandiales mayores a 120 mg/dl, así como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Las actividades enzimáticas de glucosa 6 fosfatasa (G6PD) y amilo-1,6-glucosidasa son normales en esta patología, lo cual diferencia esta patología de las glucogenosis. Generalmente, la biopsia hepática muestra esteatosis y depósito de glucógeno^{20,22,23}.

Los episodios de hipoglucemias en ayuno se pueden explicar debido a que existe una alteración en el transporte de glucosa hacia el exterior del hígado. Por otro lado, la deficiencia en la captación de glucosa en el hígado activa la gluconeogénesis, aumentando la glucosa intracelular e inhibiendo la degradación de glucógeno hepático (glucogenólisis) con el consecuente cúmulo de glucógeno hepático en los hepatocitos, provocando hepatomegalia secundaria. Asimismo, la alteración en el GLUT2 genera en el túbulo contorneado proximal una pérdida renal de glucosa (glucosuria), lo que exacerba la hipoglucemias²⁰.

Hasta el momento se han reportado 30 diferentes mutaciones para el gen *SLC2A2*, las cuales pueden ser delecciones, inserciones o cambios en un solo nucleótido. El diagnóstico molecular del síndrome de Fanconi-Bickel se realiza mediante PCR y secuenciación de exones²³.

Por otra parte, el tratamiento se centra en aminorar los síntomas; que generalmente consiste en la hidratación del paciente, reposición de electrolitos, administración de vitamina D, restricción en la dieta de galactosa, evitar períodos de ayuno prolongado (se recomienda consumir pequeñas porciones de alimentos distribuidas durante el día) y tratamiento con bicarbonato oral en pacientes con acidosis metabólica. Cabe mencionar que se ha demostrado que una dieta adecuada durante la infancia de estos pacientes puede revertir la hepatomegalia en la pubertad²³.

GLUT3

El gen que codifica para GLUT3 (*SLC2A3*) se localiza en el cromosoma 12p13.3. Está conformado de 10 exones y 9 intrones, la longitud del ADN es de 17,069 pb y del ARNm de 3,938 pb (NM_006931). La secuencia de aminoácidos tiene una homología de 64.4 y 51.6% con GLUT1 y GLUT2, respectivamente. La proteína tiene una extensión de 496 aminoácidos con un peso molecular de 54 kDa. El GLUT3 es un GLUT con alta afinidad por glucosa, también se ha reportado que se une con menor afinidad a galactosa, manosa, maltosa, xilosa y ácido dehidroascorbíco. Se expresa principalmente en cerebro, además de placenta, testículos y músculo esquelético (fibras de contracción lenta). En estudios *in vivo* se ha observado que este GLUT se expresa en células de embriones pre-implantados de ratón, lo que facilita el transporte de glucosa de la placenta hacia la circulación fetal¹⁰ (MIM 138170).

Patologías relacionadas con el GLUT3

La sobreexpresión de la proteína GLUT3 se relaciona con hipoglucemias en etapa neonatal, aumento en el riesgo de retraso psicomotor y restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU)²⁴. El abordaje diagnóstico para RCIU se realiza mediante ecografía prenatal. Los pacientes con RCIU presentan mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la edad adulta^{6,8,10}.

Las mutaciones en el gen *SLC2A3* se han asociado a diversos procesos tumorales como aumento en el crecimiento y metástasis de células cancerígenas^{25,26}.

A este respecto, se ha reportado la sobreexpresión de GLUT3 en tumores de línea testicular mediante inmunohistoquímica (IHQ) y microarreglos^{27,28}.

Por otra parte, mutaciones en este gen se han asociado a enfermedad de Huntington, debido a que la variación en el número de copias del gen *SLC2A3* modula la patogénesis y la aparición de los síntomas de la enfermedad, es decir, a mayor número de copias de este gen, se presenta la patología en etapas más tempranas²⁹.

En pacientes con enfermedad de Huntington, se secuencia el gen *SLC2A3* con la finalidad de conocer el número de copias existentes. La cuantificación de la expresión génica y localización tisular de GLUT3 se lleva a cabo mediante PCR cuantitativa e IHQ, respectivamente^{24,26,29}.

GLUT4

La localización cromosómica del gen *SLC2A4* es 17p13 con una extensión de 6,314 pb de ADN y 3,159 pb de ARNm lineal, el cual presenta dentro de su estructura 10 intrones y 11 exones que codifican para una proteína de 509 aminoácidos (MIM 138190).

Este GLUT presenta una alta afinidad por glucosa ($K_m = 5 \text{ mM}$) y se expresa en músculo esquelético, cardíaco y tejido adiposo (tejidos sensibles a insulina). En estos tejidos el transporte de glucosa hacia el interior de la célula se ve incrementado por la acción de GLUT4 mediada por insulina. La traslocación mediada por insulina de GLUT4 es debida a la presencia de residuos de fenilalanina en la región amino terminal, residuos de dileucina en la región carboxilo terminal, dominios ácidos y un dominio de respuesta a insulina (IRM, *Insulin-responsive motif*)^{8,30,31}.

El GLUT4 se localiza en el citoplasma almacenado en forma de vesículas. La traslocación de las vesículas de almacenamiento de GLUT4, o vesículas de respuesta a insulina, del citoplasma a la membrana plasmática es regulada por la acción de insulina. En condiciones fisiológicas, al traslocarse la vesícula de GLUT4 del citoplasma a la membrana celular mediante exocitosis, se integra a la membrana, con la subsecuente captación de glucosa³²⁻³⁴. La traslocación de GLUT4 se ve influenciada por el fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) tipo 1a, la cinasa de proteína tipo B (PKB), la cinasa de serina/treonina (AKT) y la isoforma de cinasa de proteína atípica (PKC ζ)^{30,32}. En la figura 1 se muestra la traslocación de GLUT4 a través de la vía de PI3K.

Recientemente, se ha hipotetizado que el depósito de diacilglicerol y ceramidas en músculo esquelético

y tejido adiposo altera la traslocación de GLUT4, y produce un estado inflamatorio que conduce a la resistencia a insulina (ReSI). Este último estado fisiopatológico se encuentra comúnmente en la DM2 y obesidad^{33,34}. En estudios con modelos murinos se ha observado que la deficiencia de la proteína GLUT4 se asocia con mayor expresión de RNAm y biosíntesis de proteína de unión a retinol tipo 4 (RBP4), proteína que favorece la ReSI. Sin embargo, no se ha dilucidado completamente este mecanismo en humanos^{16,31}. En modelos de ratones *knock-out* (KO) para GLUT4 se ha propuesto un posible mecanismo por el cual RBP4 causa ReSI. Este mecanismo produce alteraciones en la señalización en músculo e hígado. En músculo disminuye la actividad de fosforilación de la PI3K, así como la capacidad de fosforilación en el sustrato del receptor a insulina tipo 1 (IRS-1) (aminoácido 612), sitio importante para la interacción con la subunidad p85 de la PI3K. Por el contrario, en hígado la actividad de PI3K e IRS-1 no se encuentra alterada³⁶.

Por otro lado, las mutaciones puntuales de cambio de sentido, en la proteína GLUT4, se asocian principalmente con DM2 y obesidad^{6,8}.

DM2

La DM2 es una enfermedad crónica degenerativa caracterizada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina que ocasiona hiperglucemia. Representa el 90-95% de todos los casos reportados de DM³⁷⁻³⁹.

En pacientes diabéticos la alteración en el transporte de glucosa es debida a defectos en la vía de señalización de insulina ocasionada por disminución o cambios en la actividad del IR e IRS. La actividad de cinasa de serina del IR y del IRS se encuentra normal, mientras que la actividad de cinasa de tirosina se encuentra disminuida. Lo anterior ocasiona una alteración en la cascada de señalización y, como consecuencia, una disminución en la actividad de PI3K y PKB/AKT. Lo anterior produce una deficiente traslocación de GLUT4 intracitoplasmático a la superficie de la membrana celular⁴⁰⁻⁴².

Los criterios diagnósticos para DM2 fueron propuestos por el *National Diabetes Data Group* (NDDG), la *International Diabetes Federation* (IDF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se determina la concentración de glucosa sérica en ayuno y de acuerdo a los valores preestablecidos de corte se realiza el diagnóstico de DM2^{38,43}.

La DM2 es una enfermedad multifactorial que en etapas tempranas se presenta ReSI y aumento en la

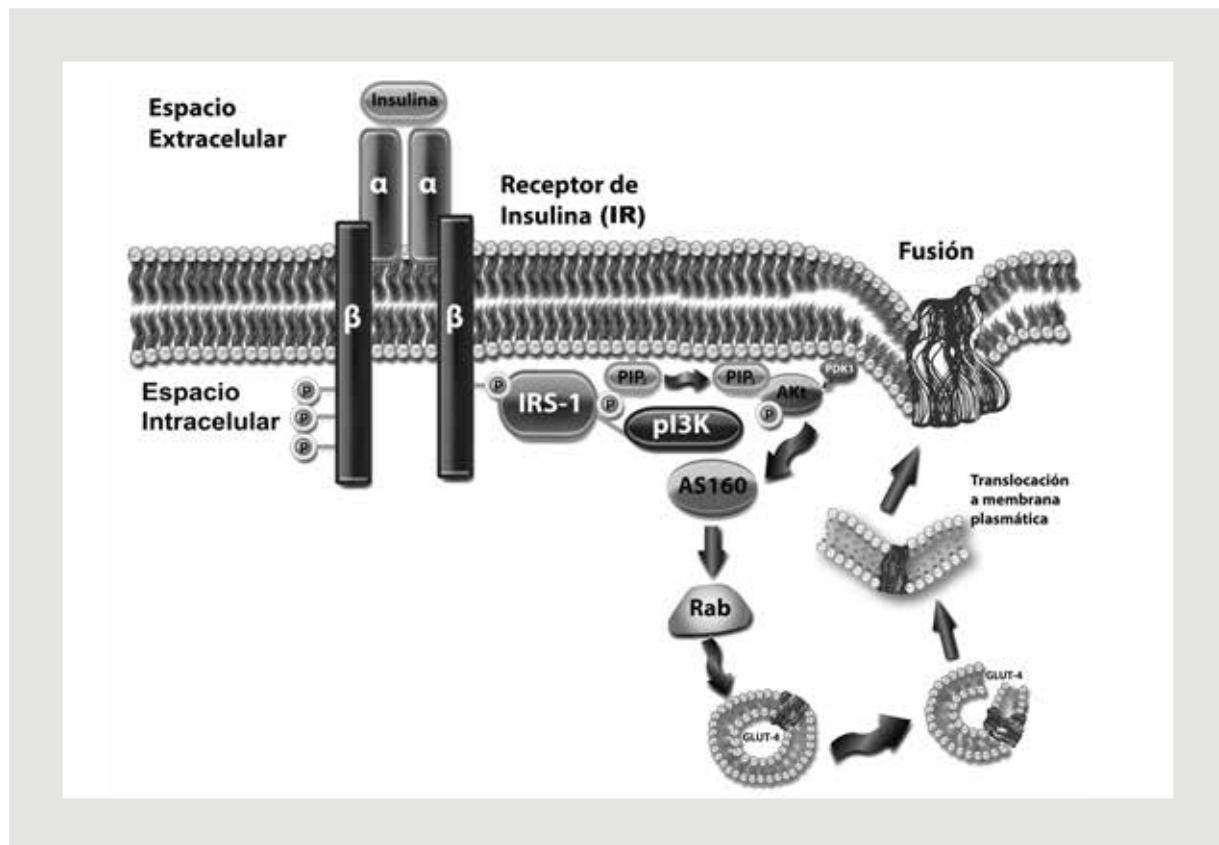


Figura 1. Translocación de GLUT4 mediada por PI3K en células de músculo esquelético. Al unirse la insulina con su receptor, se fosforila la subunidad beta (β) del receptor de insulina (IR, del inglés insulin receptor), lo que ocasiona a su vez la fosforilación del sustrato del receptor a insulina tipo 1 (IRS-1). Posteriormente se sintetiza fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP_2) a partir de fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PIP_1) mediante la unión de IRS-1 a la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). Con lo anterior, se activa la proteína dependiente de cinasa 1 (PDK1), activando a su vez a la proteína cinasa tipo B (PKB/AKT) mediante su fosforilación. Consecuentemente, se activan AS160 y Rab para posteriormente favorecer el mecanismo de translocación de las vesículas de GLUT4 a la membrana plasmática.

secreción de esta hormona con la finalidad de mantener concentraciones euglucémicas. Las causas desencadenantes de la DM2 se desconocen en el 70-85% de los casos, sin embargo, existen factores nutricionales, ambientales y genéticos involucrados (herencia multigénica). Estos últimos incluyen las alteraciones en GLUT4 y que contribuyen con la aparición de hiperglucemias y complicaciones asociadas secundarias a la elevación crónica de la concentración de glucosa sérica^{38,43-45}.

GLUT5

La localización del gen *SLC2A5* es en el cromosoma 1p36.23, contiene 14 exones y 13 intrones, posee una extensión de 53,372 pb de ADN y 2,454 pb de ARNm. Existen dos isoformas, una codifica para una proteína de 501 aminoácidos, mientras que la segunda isoforma debido a la pérdida de exones en el extremo 3' del transcripto de la isoforma 1 solo contiene 244

aminoácidos, presenta un extremo carboxi-terminal diferente en relación con la isoforma 1 (MIM 138230)⁴⁶. Este GLUT se caracteriza por tener una alta especificidad a la fructosa. Se localiza en células apicales de la membrana de los enterocitos en yeyuno, además de riñón, cerebro, músculo y tejido adiposo^{8,10,47,48}.

Se ha descrito la asociación de mutaciones en el gen *SLC2A5* con hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y trastornos en el metabolismo de la urea. En experimentos *in vivo* se ha reportado que ratones GLUT5^{+/+} desarrollan hipertensión sistémica cuando se someten a una dieta alta en fructosa. Lo anterior debido al co-transporte de la fructosa con sodio. Por el contrario, ratones KO GLUT5^{-/-} desarrollan trastornos gastrointestinales ocasionados por la mala absorción de fructosa aunado a hipotensión¹⁰.

Por otro lado, se ha reportado el incremento de la expresión de GLUT5 en carcinoma colorrectal, pulmonar y renal de células claras (CRCC) y se ha evidenciado el consumo preferencial de fructosa como

fuente energética en este tipo de cáncer^{1,47,49}. Por otra parte, se ha reportado la presencia de hiperglucemia, hiperuricemia, incremento en la concentración de creatinina sérica, proteinuria y hematuria en pacientes con CRCC como resultado de la disfunción renal⁴⁷. A nivel histológico, la alteración en GLUT5 se evalúa en una biopsia de tejido tumoral renal mediante IHQ empleando anticuerpos anti-GLUT5, observándose positividad en membrana celular y citoplasma. Así mismo, la alteración metabólica en pacientes con CRCC se determina a través de la evaluación de depósitos de glucógeno por medio de la tinción de ácido peryódico de Schiff y de depósitos de lípidos empleando la tinción de rojo oleoso, sudán III o sudán IV. En casos de CRCC, se ha descrito un alto requerimiento energético del tumor utilizando la fructosa como sustrato, la cual se suministra al interior celular por medio de la sobreexpresión de GLUT5. Finalmente, a nivel molecular se evalúa la expresión del gen *SLC2A5* mediante cuantificación de la amplificación génica por PCR, en pacientes con las alteraciones histológicas antes mencionadas⁴⁷.

GLUT6

El gen *SLC2A6* se localiza en el cromosoma 9q34.2 con una extensión de 8,061 pb de ADN, posee 10 exones y 9 intrones. La zona que flanquea el exón 1 contiene una región rica en GC, una caja CAAT 36 pb corriente arriba del codón de inicio y varios dominios de unión a un factor de transcripción específico de linfocitos⁵⁰. El gen *SLC2A6* codifica para una proteína de 507 aminoácidos y comparte una homología del 44.8% con GLUT8 (MIM 606813)⁵⁰. Se han reportado dos variantes de la proteína, la primera de 507 aminoácidos anteriormente descrita y la segunda de 445 aminoácidos debido a la ausencia de un exón. Este GLUT tiene una K_m de 5 mM por la glucosa y se expresa predominantemente en cerebro, leucocitos y bazo^{8,48}.

Se han asociado 12 mutaciones en el gen *SLC2A6* con retraso en el desarrollo, cambios morfológicos y melanoma maligno. En específico, la variante c. 1279C>G que provoca un cambio de arginina por glicina en la posición 427 de la proteína (p.Arg427Gly) (rs267602153).

GLUT7

El gen *SLC2A7* se localiza en el cromosoma 1p36.23, tiene una extensión de 1,539 pb y contiene 12 exones.

Codifica para una proteína de 524 aminoácidos y comparte una homología del 58% con GLUT5 (MIM 610371)⁵¹. El GLUT7 es un transportador con alta afinidad a glucosa y fructosa⁵². Se expresa en testículos, próstata, intestino delgado y colon¹⁰. Se han descrito isoformas de GLUT7, las cuales presentan una región (dominio NXI/V en la hélice transmembrana 7) responsable de la afinidad en el transporte de la fructosa^{10,53}.

Las mutaciones reportadas en este gen son dos SNP (del inglés: *Single Nucleotide Polymorphisms*), los cuales están asociados con melanoma maligno. Los polimorfismos son c.472G>A (p.Glu158Lys) y c. 531C>T (p.Ile177Ile) con números de referencia rs267598763 y rs267598762, respectivamente.

GLUT8

El gen *SLC2A8* se localiza en el cromosoma 9q33.3 con una extensión de 2,172 pb. Contiene 10 exones que codifican para una proteína de 477 aminoácidos también denominada GLUTX1 con un peso molecular de 50.8 kDa. Se ha descrito que la homología de secuencia de la proteína GLUT8 en humanos es homóloga en un 85% con la del ratón. En cambio, GLUT8 de ratón comparte una homología en la secuencia de aminoácidos de un 20-25% con la secuencia de GLUT1, GLUT3 y GLUT4 de ratón (MIM 605245)^{8,10,54}. Este GLUT transporta glucosa y fructosa. Se expresa en tejido hepático, corazón, testículos, intestino, tejido adiposo, cerebro y blastocisto^{10,55}. El GLUT8 es importante para el metabolismo, desarrollo e implantación del blastocisto⁵⁴.

Hasta el momento, se han reportado 106 polimorfismos (SNP) en el gen *SLC2A8* (*Gene ID: 29988, updated 2014*) asociados a esteatosis y adenocarcinoma testicular^{55,56}. Adicionalmente, se ha descrito la sobreexpresión del gen *SLC2A8* en pacientes con enfermedad de Alzheimer⁵⁷.

GLUT9

El gen *SLC2A9* se localiza en el cromosoma 4p16.1 con una extensión de 1,927 pb. Contiene 16 exones y se han descrito dos isoformas, de 511 y 540 aminoácidos respectivamente, esta última isoforma con un peso molecular de 58.7 kDa (MIM 606142). La secuencia completa de ADNC es 44.5 y 38% homóloga con la secuencia de GLUT5 y GLUT1, respectivamente. GLUT9 contiene un dominio extracelular que puede presentar glucosilación entre los segmentos 1 y 2 transmembranales, esto es importante para el transporte de

carbohidratos (glucosa y fructosa) por difusión facilitada. Se localiza en riñón e hígado de manera casi exclusiva, sin embargo, también se expresa en menor cantidad en intestino delgado, placenta, riñón y leucocitos. Una característica adicional de este GLUT es la alta afinidad por los uratos, con lo cual participa en la reabsorción de estos en riñón, específicamente en el túbulos contorneado proximal⁵⁸⁻⁶¹.

Existen hasta el momento dos isoformas y 141 SNP reportadas. Las mutaciones en este gen se asocian a estados de hiperuricemia, hiperuricosuria, nefropatía, insuficiencia renal moderada, abortos espontáneos e hipouricemia renal (MIM 612076)^{6,10,58,59}.

Hipouricemia renal tipo 2

La hipouricemia renal es una enfermedad que se transmite con un patrón de herencia autosómica recesiva. Se han descrito dos tipos de hipouricemia: la hipouricemia renal tipo 1, que es ocasionada por mutaciones en el gen *SLC22A12* (también conocido como *URAT1*), y la hipouricemia renal tipo 2, recientemente asociada a mutaciones en el gen *SLC2A9* (MIM 612076)⁶². Las características clínicas principales de la hipouricemia son debidas a una disminución en la reabsorción renal de uratos, y ocasionalmente presentan falla renal aguda inducida por el ejercicio vigoroso y nefrolitiasis^{61,62}.

La historia clínica es importante para el diagnóstico de hipouricemia renal debido a los antecedentes de episodios de insuficiencia renal aguda inducida por el ejercicio vigoroso. Se sospecha esta patología cuando la concentración de uratos en sangre es menor a 3 mg/dl en varias determinaciones independientes. Es importante descartar mutaciones en el gen *SLC22A12* debido a que son más frecuentes que las descriptas para el gen *SLC2A9*^{61,62}. Matsuo, et al. proponen para el diagnóstico molecular la amplificación de una región del gen *SLC2A9* para posteriormente identificar dos isoformas mediante la digestión con enzimas de restricción. Finalmente, se confirma el diagnóstico a través de la identificación de las mutaciones por secuenciación⁶¹.

GLUT10

El gen *SLC2A10* se localiza en el cromosoma 20q13.12 con una extensión de 4,368 pb. Contiene 5 exones que codifican para una proteína de 541 aminoácidos y un peso molecular de 56.9 kDa. Este transportador presenta alta afinidad por deoxi-D-glucosa y

galactosa (MIM 606145)⁶³. La homología de GLUT10 es 28 y 34% con GLUT3 y GLUT8, respectivamente. En la estructura de GLUT10 los residuos que se presentan en las hélices intracelulares 9 y 10 muestran un dominio de N-glucosilación y una región hidrofílica entre los residuos 6 y 7 intracelulares, sin embargo, el dominio conservado PESPR se encuentra ausente en este GLUT, característica única de este GLUT^{6,63,64}. Se expresa predominantemente en hígado, páncreas, pulmón, corazón, músculo esquelético, cerebro, placenta y riñón^{63,65}.

La deficiencia de GLUT10 se asocia con el síndrome de tortuosidad arterial (MIM 208050). El locus cromosómico donde se encuentra *SLC2A10* se asocia como loci de susceptibilidad a DM2^{6,10,63,66}.

Síndrome de tortuosidad arterial

Este síndrome se caracteriza por presentar alteraciones en el tejido conectivo de vasos sanguíneos, tortuosidad de grandes vasos, aneurismas aórticos, hiperextensibilidad de tejido conectivo de piel e hipermovilidad articular⁶³. Se ha reportado con un patrón de herencia autosómico recesivo¹⁰. La tasa de mortalidad ocasionada por aneurismas, disecciones y eventos isquémicos antes de los 5 años de vida es muy elevada; alrededor del 40%⁶⁷. La pérdida de la función de este GLUT ocasiona una disminución de la transcripción de decorina en respuesta a glucosa, en este síndrome. La decorina es un inhibidor de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). En pacientes con disminución de decorina, se sobre-regula la expresión de los elementos de respuesta a TGF- β y el factor de crecimiento de tejido conectivo, que finalmente influyen en la formación de matriz extracelular, en particular de la elastogénesis⁶⁷. Clínicamente, estos pacientes presentan facies alargada, blefarofimosis, fisuras palpebrales inferiores, arco palatino elevado y micrognatia. Con respecto a las extremidades, las alteraciones reportadas son aracnодactilia y contracturas distales (MIM 208050)⁶⁷.

Algunas características clínicas de este síndrome se presentan en el síndrome de cutis laxa recesiva (MIM 219100) y en el síndrome de Loeys-Dietz (MIM 609192), por lo cual es necesario tenerlos en consideración para el diagnóstico diferencial. De esta manera, cuando los únicos hallazgos son la hiperextensibilidad y la hipermovilidad articular sin involucrar otros sistemas, el diagnóstico es cutis laxa recesiva. Por el contrario, si existen antecedentes familiares de aneurismas aórticos como hallazgo principal, el diagnóstico probable es síndrome de Loeys-Dietz. Este último síndrome se

relaciona con alteración en el gen *TGFβR1* y con complicaciones vasculares que se presentan en la DM2⁶⁶.

El trayecto tortuoso arterial característico de este síndrome se comprueba por medio de ultrasonografía y angio-resonancia de grandes vasos. Por los mismos métodos, se pueden evidenciar orígenes aberrantes de la aorta, carótida izquierda y arteria subclavia. Otros hallazgos son la dilatación de la raíz aórtica y pulmonar. El análisis histopatológico revela fragmentación de la túnica íntima y media de arterias de mediano y gran calibre. La confirmación diagnóstica se realiza por amplificación génica (PCR) y posterior secuenciación del gen *SLC2A10*⁶⁷.

GLUT11

El gen *SLC2A11* se encuentra localizado en el cromosoma 22q11.23 con una extensión de 3,219 pb y está conformado por 14 exones. Este GLUT posee una homología en la secuencia de aminoácidos de 41.7% con respecto a GLUT5 y su peso molecular es de 54.4 kDa (MIM 610367). GLUT11 transporta glucosa con alta afinidad (K_m 0.16 mM). No obstante, también transporta fructosa, lo cual es determinado por el dominio NAI que se encuentra en la hélice 7 de su estructura proteica¹⁰.

Se han descrito hasta el momento 3 isoformas, GLUT11-A, GLUT11-B y GLUT11-C debidas a cambios en el exón 1. Las diferentes isoformas codifican para proteínas con 496, 503 y 499 aminoácidos, respectivamente. Cada isoforma es específica de tejido. GLUT11-A se expresa en corazón, músculo esquelético y riñón; GLUT11-B en placenta, tejido adiposo y riñón, y GLUT11-C se ha detectado en tejido adiposo, corazón, músculo esquelético y páncreas^{3,10}.

GLUT12

El gen del GLUT12 se localiza en el cromosoma 6q23.2 con una extensión de 4,468 pb. Contiene 6 exones que codifican para una proteína de 617 aminoácidos y peso molecular de 66.9 kDa. GLUT12 transporta glucosa y se expresa en músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado, próstata, placenta, glándula mamaria, riñón y cerebro^{6,63,68}. En músculo esquelético humano la translocación de GLUT12 a la membrana plasmática se realiza en respuesta a la insulina¹⁰.

Hay sobreexpresión de GLUT12 en carcinoma ductal *in situ* de mama, nefropatía diabética, hiperglucemia e hipertensión^{6,10}.

GLUT13

El gen de *SLC2A13* se encuentra localizado en el cromosoma 12q12 con una extensión de 7,003 pb. Este gen está constituido por 11 exones que codifican para una proteína de 648 aminoácidos y un peso molecular de 70.3 kDa (CCDS8736.2). La homología de la proteína GLUT13 en humano es del 90% con respecto a la reportada en rata. En la proteína se encuentran 3 sitios de N-glucosilación, una secuencia señal para retención en el retículo endoplasmático y un residuo de dileucina en la región N-terminal (MIM 6110369). Este GLUT tiene como función el transporte de mioinositol específicamente, produce una disminución del pH extracelular a 5.0, por lo cual se denomina también como simportador de mioinositol acoplado a hidrógeno (*H⁺-coupled myo-inositol symporter*, HMIT por sus siglas en inglés)^{6,10,69,70}. GLUT13 se encuentra distribuido en cerebro, específicamente en las regiones del hipocampo, hipotálamo, cerebelo y en tallo cerebral¹⁰.

Las alteraciones en la regulación del inositol en los tejidos cerebrales por mutaciones en GLUT13 se asocian con trastorno bipolar, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar de células escamosas. Además, se ha demostrado la asociación de los polimorfismos rs289605 (G>A) y del rs11564162 (A>G) del gen *SLC2A13* junto con la exposición a cafeína y tabaquismo como una interacción gen-ambiente que incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson^{10,71-73}.

GLUT14

El gen de *SLC2A14* se encuentra localizado en el cromosoma 12p13.31 con una extensión de 4,125 pb. Se han reportado dos isoformas, una isoforma larga (GLUT14-L) y una corta (GLUT14-S). Ambas isoformas se expresan en testículo; sin embargo, se ha reportado su expresión también en SNC. La estructura proteica presenta sitios de glucosilación y dominios de transporte de carbohidratos. GLUT14-S contiene 10 exones que codifican para una proteína de 497 aminoácidos con un peso molecular de 54 kDa. Mientras que GLUT14-L difiere de GLUT14-S por la presencia de un exón adicional (denominado exón 1b) que codifica para una proteína de 520 aminoácidos con un peso molecular de 56.3 kDa. La isoforma GLUT14-S comparte una homología del 94.5% con la secuencia de aminoácidos de GLUT3^{31,74,75}. Tiene una alta afinidad a glucosa⁷¹. Se ha asociado el polimorfismo

rs10845990 del gen *SLC2A14* con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, sin embargo, el efecto de este polimorfismo en esta patología hasta el momento no se ha dilucidado⁷⁵.

Bibliografía

1. Calvo MB, Figueroa A, Pulido EG, Campelo RG, Aparicio LA. Potential role of sugar transporters in cancer and their relationship with anticancer therapy. *Int J Endocrinol.* 2010;2010. pii: 205357.
2. Kinnamon SC, Finger TE. A taste for ATP: neurotransmission in taste buds. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:264.
3. Scheepers A, Schmidt S, Manolescu A, et al. Characterization of the human SLC2A11 (GLUT11) gene: alternative promoter usage, function, expression, and subcellular distribution of three isoforms, and lack of mouse orthologue. *Mol Membr Biol.* 2005;22(4):339-51.
4. Bell GI, Kayano T, Buse JB, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care.* 1990;13(3):198-208.
5. Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J.* 1993;295(Pt 2):329-41.
6. Castrejón V, Carbó R, Martínez M. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *REB.* 2007;26(2):49-57.
7. Fredriksson R, Nordström KJ, Stålehansson O, Hägglund MG, Schiöth HB. The solute carrier (SLC) complement of the human genome: Phylogenetic classification reveals four major families. *FEBS Lett.* 2008;582(27):3811-6.
8. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(2):E141-5.
9. Wang D, Kranz-Eble P, De Vivo DC. Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut-1 deficiency syndrome. *Hum Mutat.* 2000;16(3):224-31.
10. Augustin R. Critical Review. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life.* 2010;62(5):315-33.
11. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Gobbi G. GLUT1 deficiency: when to suspect and how to diagnose? *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(1):3-9.
12. Weber YG, Kamm C, Suls A, et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology.* 2011;77(10):959-64.
13. Arsov T, Müllen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012;72(5):807-15.
14. Gras D, Roze E, Cailliet S, et al. GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2014;170(2):91-9.
15. Klepper J, Leidecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(9):707-16.
16. Yang H, Wang D, Engelstad K, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol.* 2011;70(6):996-1005.
17. Fukumoto H, Seino S, Imura H, et al. Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(15):5434-8.
18. Michau A, Guillemin G, Grosfeld A, et al. Mutations in SLC2A2 gene reveal hGLUT2 function in pancreatic β cell development. *J Biol Chem.* 2013;288(43):31080-92.
19. Ban N, Yamada Y, Someya Y, et al. Hepatocyte nuclear factor-1alpha recruits the transcriptional co-activator p300 on the GLUT2 gene promoter. *Diabetes.* 2002;51(5):1409-18.
20. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Götz H, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome—a congenital defect of the liver-type facilitative glucose transporter. *SSIEM Award. Society for the study of inborn errors of metabolism. J Inherit Metab Dis.* 1998;21(3):191-4.
21. Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(5):E985-92.
22. Simsek E, Savaş-Erdeve S, Sakamoto O, Doğancı T, Dallar Y. A novel mutation of the GLUT2 gene in a Turkish patient with Fanconi-Bickel syndrome. *Turk J Pediatr.* 2009;51(2):166-8.
23. Nair KM, Sakamoto O, Jagadeesh S, Namoothiri S. Fanconi-Bickel Syndrome. *Indian J Pediatr.* 2012;79(1):112-4.
24. Janzen C, Lei MY, Cho J, Sullivan P, Shin BC, Devaskar SU. Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2013;34(11):1072-8.
25. Flavahan WA, Wu Q, Hitomi M, et al. Brain tumor initiating cells adapt to restricted nutrition through preferential glucose uptake. *Nat Neurosci.* 2013;16(10):1373-82.
26. Masin M, Vazquez J, Rossi S, et al. GLUT3 is induced during epithelial-mesenchymal transition and promotes tumor cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Cancer Metab.* 2014;2:11.
27. Burant CF, Davidson NO. GLUT3 glucose transporter isoform in rat testis: localization, effect of diabetes mellitus, and comparison to human testis. *Am J Physiol.* 1994;267(6):R1488-95.
28. Howitt BE, Brooks JD, Jones S, Higgins JP. Identification and characterization of 2 testicular germ cell markers, Glut3 and CyclinA2. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013;21(5):401-7.
29. Vittori A, Breda C, Repici M, et al. Copy-number variation of the neuronal glucose transporter gene SLC2A3 and age of onset in Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2014;23(12):3129-37.
30. Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab.* 2007;5(4):237-52.
31. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2):121-38.
32. Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(4):267-77.
33. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):585-94.
34. Foley KP, Klip A. Dynamic GLUT4 sorting through a syntaxin-6 compartment in muscle cells is derailed by insulin resistance-causing ceramide. *Biol Open.* 2014;3(5):314-25.
35. Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2552-63.
36. Graham TE, Kahn BB. Tissue specific alterations of glucose transport and molecular mechanisms of inter tissue communication in obesity and type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2007;39(10):717-21.
37. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012;166(3):877-94.
38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care.* 2014;37(1):S14-80.
39. Rochester CD, Akiyode O. Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient. *World J Diabetes.* 2014;5(3):305-15.
40. Kounanov F, Jin B, Yang J, Holman GD. Insulin signaling meets vesicle traffic of GLUT4 at a plasma-membrane-activated fusion step. *Cell Metab.* 2005;2(3):179-89.
41. Zilly FE, Sørensen JB, Jahn R, Lang T. Munc18-bound syntaxin readily forms SNARE complexes with synaptobrevin in native plasma membranes. *PLoS Biol.* 2006;4(10):e330.
42. Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2010;204(1):1-11.
43. Powers AC. Diabetes Mellitus. En: Harrison Principios de Medicina Interna. Vol. 1. 17.^a ed. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editores). McGraw Hill Inc.: New York, EUA; 2008.
44. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002;287(3):360-72.
45. Guzmán-Juárez N, Madrigal-Bujaldar E. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquímica.* 2003;28(2):14-23.
46. Kayano T, Burant CF, Fukumoto H, et al. Human facilitative glucose transporters. Isolation, functional characterization, and gene localization of cDNAs encoding an isoform (GLUT5) expressed in small intestine, kidney, muscle, and adipose tissue and an unusual glucose transporter pseudogene-like sequence (GLUT6). *J Biol Chem.* 1990;265(22):13276-82.
47. Medina-Villaamil V, Aparicio-Gallego G, Valbuena-Rubira L, et al. Fructose transporter GLUT5 expression in clear renal cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2011;25(2):315-23.
48. Godoy A, Ulloa V, Rodríguez F, et al. Differential subcellular distribution of glucose transporters GLUT1-6 and GLUT9 in human cancer: Ultrastructural localization of GLUT1 and GLUT5 in breast tumor tissues. *J Cell Physiol.* 2006;207(3):614-27.
49. Barone S, Fussell SL, Singh AK, et al. Slc2a5 (Glut5) is essential for the absorption of fructose in the intestine and generation of fructose-induced hypertension. *J Biol Chem.* 2009;284(8):5056-66.
50. Doege H, Bocianski A, Joost HG, Schürmann A. Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (GLUT9), a novel member of the family of sugar-transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. *Biochem J.* 2000;350(3):771-6. Note: Erratum: Biochem J. 2001;358:791-2.
51. Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Mol Membr Biol.* 2001;18(4):247-56.
52. Schürmann A. Insight into the "odd" hexose transporters GLUT3, GLUT5, and GLUT7. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(2):E225-6.
53. Manolescu AR, Augustin R, Moley K, Cheeseman C. A highly conserved hydrophobic motif in the exofacial vestibule of fructose transporting SLC2A proteins acts as a critical determinant of their substrate selectivity. *Mol Membr Biol.* 2007;24(2):455-63.
54. Carayannopoulos MO, Chi MM, Cui Y, et al. GLUT8 is a glucose transporter responsible for insulin-stimulated glucose uptake in the blastocyst. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(13):7313-8.
55. Debosch BJ, Chen Z, Saben JL, Finck BN, Moley KH. Glucose transporter 8 (GLUT8) mediates fructose-induced de novo lipogenesis and macroesteatosis. *J Biol Chem.* 2014;289(16):10989-98.

56. Doege H, Schürmann A, Bahrenberg G, Brauers A, Joost HG. GLUT8, a novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity. *J Biol Chem.* 2000;275(21):16275-80.
57. Chong MS, Goh LK, Lim WS, et al. Gene expression profiling of peripheral blood leukocytes shows consistent longitudinal downregulation of TOMM40 and upregulation of KIR2DL5A, PLOD1, and SLC2A8 among fast progressors in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;34(2):399-405.
58. Phay JE, Hussain HB, Moley JF. Cloning and expression analysis of a novel member of the facilitative glucose transporter family, SLC2A9 (GLUT9). *Genomics.* 2000;66(2):217-20.
59. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URAT1v1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem.* 2008;283(40):26834-8.
60. Le MT, Shafiu M, Mu W, Johnson RJ. SLC2A9-a fructose transporter identified as a novel uric acid transporter. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2746-9.
61. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet.* 2008; 83(6):744-51.
62. Mou LJ, Jiang LP, Hu Y. A novel homozygous GLUT9 mutation cause recurrent exercise-induced acute renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Nephrol.* 2015;28(3):387-92. [Epub 2014 Mar 19].
63. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics.* 2007;8(2):113-28.
64. McVie-Wylie AJ, Lamson DR, Chen YT. Molecular cloning of a novel member of the GLUT family of transporters, SLC2a10 (GLUT10), localized on chromosome 20q13.1: a candidate gene for NIDDM susceptibility. *Genomics.* 2001;72(3):113-7.
65. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr.* 2003;89(1):3-9.
66. Jiang YD, Chang YC, Chiu YF, et al. SLC2A10 genetic polymorphism predicts development of peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. SLC2A10 and PAD in type 2 diabetes. *BMC Med Genet.* 2010;11:126.
67. Callewaert BL, Willaert A, Kerstjens-Frederikse WS, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat.* 2008;29(1):150-8.
68. Rogers S, Macheda ML, Docherty SE, et al. Identification of a novel glucose transporter-like protein-GLUT-12. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(3):E733-8.
69. Di Daniel E, Mok MH, Mead E, et al. Evaluation of expression and functions of the H+/myo-inositol transporter HMIT. *BMC Cell Biol.* 2009;10:54.
70. Fu H, Li B, Hertz L, Peng L. Contributions in astrocytes of SMIT1/2 and HMIT to myo-inositol uptake at different concentrations and pH. *Neurochem Int.* 2012;61(2):187-94.
71. Satake W, Nakabayashi Y, Mizutai I, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factor for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009;41(12):1303-7.
72. Bankovic J, Stojacic J, Jovanovic D, et al. Identifications of genes associated with non-small-cell lung cancer promotion and progression. *Lung Cancer.* 2010;67(2):151-9.
73. Gao J, Nalls MA, Shi M, et al. An exploratory analysis on gene-environment interactions for Parkinson disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33(10):2528.e1-6.
74. Wu X, Freeze HH. GLUT14, a duplcon of GLUT3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms. *Genomics.* 2002;80(6):553-7.
75. Wang W, Yu JT, Zhang W, et al. Genetic association of SLC2A14 polymorphism with Alzheimer's disease in a Han Chinese population. *J Mol Neurosci.* 2012;47(3):481-4.