

Escaneo genómico completo en diabetes tipo 2 y su aplicación clínica

Dagoberto Esparza-Castro,^a Francisco Javier Andrade-Ancira,^b
Carlos Adrian Merelo-Arias,^a Miguel Cruz,^a Adán Valladares-Salgado^a

Genome-wide association in type 2 diabetes and its clinical application

Diabetes mellitus is a complex and chronic disease, which represents one of the biggest health issues in the world, with alarming numbers and constantly increasing. It demands the creation of new diagnostic, therapeutic and preventive techniques. The complete Genome Wide Association (GWA) in type 2 diabetes (T2D) is a useful research tool for the characterization of genetic markers and physiopathogenic pathways, with potential clinical utility either as a T2D risk prediction or its complications. In Mexico is necessary to make a comprehensive dissection of the genetic background of T2D by the complex genetic mosaic of our population and increase the knowledge of the molecular and pathophysiological mechanisms that lead to this condition. There are several genetic studies for the Mexican population, linked to the 1000 genomes project, which have led to define some specific genetic markers for our population which are not described in European populations, until the moment, 78 loci have been associated with T2D. Recently in the global meta-analysis, with the participation of Mexico, we demonstrated at least 7 new variants associated with T2D.

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja y crónica que requiere atención médica continua con estrategias de reducción de riesgos multifactoriales más allá del control de la glucemia. La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad metabólica con defecto progresivo en la secreción y/o acción de la insulina según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por las siglas en inglés de American Diabetes Association).¹ La DT2 fenotípica y genéticamente es heterogénea y multifactorial, se deriva de la coexistencia de variables genéticas, ambientales y hábitos particulares que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. En la actualidad, la prevalencia de la DT2 se encuentra en constante aumento debido a los cambios en el estilo de vida y del crecimiento económico, tanto de los países en subdesarrollo como de los desarrollados. Se estima que para el año 2030 el número de pacientes con DT2 en el mundo alcanzará los 439 millones.² Ello exige una nueva propuesta de estrategias para el diagnóstico, tratamiento y sobre todo, de prevención en materia de diabetes.

El análisis genómico de ligamiento se enfoca en la búsqueda de variantes genéticas relacionadas con un fenotipo o rasgo con base en el estudio genómico de sujetos relacionados en la familia. Su objetivo es identificar los loci que cosegregan con ciertos rasgos o fenotipos a lo largo de las generaciones. El poder de resolución de los genes de interés se considera generalmente bajo.^{3,4} El análisis genómico de asociación propone el uso de todas las variantes conocidas de polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs para todo el genoma en una población abierta. Posteriormente se evalúa la asociación de los polimorfismos con algún rasgo relacionado ya replicado con anterioridad en otras poblaciones. Este tipo de enfoque considera un mayor poder, ya que evalúa genes específicos y puede explorar un tamaño mayor de sujetos, dado que no requiere de relaciones familiares entre ellos.⁴

La etiología de la DT2 es multifactorial, aunque los factores genéticos juegan un papel muy importante en el desarrollo de esta patología. Los esfuerzos iniciales se basaron en análisis de ligamiento en familias y estudios de genes candidatos, con resultados modestos.⁵ Recientemente, los estudios de identificación génica y de asociación del genoma completo (GWAS por sus

Keywords Palabras clave

Diabetes mellitus, Type 2	Diabetes mellitus tipo 2
Genes	Genes
Genome-Wide Association Study	Estudio de asociación del genoma completo

^aUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Centro Médico Nacional Siglo XXI

^bUnidad de Medicina Familiar 23

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Adán Valladares-Salgado

Teléfono: 56276900, extensión 21780

Correo electrónico: adanval@gmail.com

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja y crónica que representa uno de los más grandes problemas de salud en el mundo. Debido a las alarmantes cifras que evidencian el constante aumento de casos, se exige la creación de nuevas técnicas diagnósticas, terapéuticas y de prevención. El estudio de escaneo genómico completo (GWA por sus siglas en inglés, genome wide association) en diabetes tipo 2 (DT2) representa una herramienta útil de investigación para la caracterización de marcadores genéticos y vías fisiopatológicas con potencial utilidad clínica, ya sea como predicción de riesgo a DT2 o a complicaciones. En México es necesario hacer una disección com-

prensiva del fondo genético de la DT2, debido al complejo mosaico genético de nuestra población, pues se requiere para incrementar el conocimiento molecular y fisiopatológico que conduce a esta condición. Existen diversos estudios genéticos para la población mexicana vinculados al proyecto de los 1000 genomas, que han llevado a definir algunos marcadores genéticos específicos para nuestra población no descritos en poblaciones europeas. Hasta este momento se han asociado 78 loci a DT2. Recientemente, en el metaanálisis mundial con la participación de México, demostramos al menos 7 nuevas variantes asociadas a DT2.

Resumen

siglas en inglés) han identificado con éxito múltiples genes que contribuyen a la susceptibilidad de DT2. El análisis conjunto de estos loci de riesgos genéticos contribuyen de manera significativa a la predicción de la DT2, lo que facilita la adopción de medidas terapéuticas tempranas y estrategias preventivas para reducir la creciente morbilidad.⁶⁻⁹ Esta revisión resume la investigación genética en materia de DT2 en México y en el mundo, y discute sobre el contexto del futuro y la aplicación clínica de dichos estudios.

Investigación genética en DT2

Los países desarrollados en los que se ha visto aumentada la prevalencia de la diabetes son los que iniciaron el estudio genético de la DT2, sobre todo las poblaciones europeas que se han visto afectadas por esta pandemia.¹⁰ Ello ha facilitado la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, el desarrollo de tratamientos alternativos a los ya existentes y la exploración de factores de riesgo para enfermedades monogénicas, como MODY, diabetes mitocondrial neonatal o síndromes de resistencia a la insulina y Wolfram.¹¹⁻¹³ Sin embargo, en el campo de la DT2 la identificación de factores de riesgo genéticos en la actualidad no presenta una verdadera utilidad clínica.

En 2006, un estudio de asociación a gran escala identificó el TCF7L2 como un factor genético importante para la DT2 en individuos islandeses.¹⁴ Esta asociación posteriormente se replicó en otras poblaciones como en estadounidenses, europeos, japoneses y latinos. El TCF7L2 ha sido el gen más importante para la susceptibilidad para DT2 hasta la fecha.

Se han identificado otros genes asociados a DT2, como variantes génicas en CAPN10,¹⁵ ENPP1,¹⁶ HNF4A,¹⁷ ADIPOQ (también llamado ACDC)¹⁸ y PPAR γ ¹⁹ que juegan un papel fundamental en diversas funciones celulares y en la diferenciación de los

adipocitos. La variante PPAR γ Pro12Ala se ha asociado con el aumento de la sensibilidad de la insulina.²⁰ El gen KCNJ11 tiene un papel en la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células beta del páncreas,²¹ WFS1 y HNF1B también se han asociado a DT2,^{21,22} este último codifica para factores que intervienen el metabolismo de los hepatocitos, identificado como causante de MODY5.¹¹

Escaneo genómico completo en pacientes con DT2

Con el advenimiento del GWAS, la exploración de la base genética de la susceptibilidad para la DT2 ha tenido avances significativos.¹⁰ Gracias a este tipo de estudios en 2007 se logró aumentar el número de loci a nueve (PPAR γ , KCNJ11, TCF7L2, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, HHEX/IDE, FTO, y SLC30A8),²³⁻²⁸ siendo este el parteaguas para la identificación de múltiples loci de riesgo para DT2 en su mayoría en población europea. Se conocen de manera amplia 70 loci asociados con esta enfermedad, en su mayoría en población europea (cuadro I).²⁹ Recientemente se han propuesto 78 posibles loci asociados GWAS que pueden proporcionar nuevas perspectivas sobre la etiología de la DT2.³⁰

Investigación Genética de la DT2 en México

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT) arrojó datos alarmantes con una prevalencia global del 9.2 % de DT2, mayormente presente en hombres y mujeres mayores de 60 años. Se encontraron 6.4 millones de mexicanos que se sabían diabéticos, de los cuales solo el 25 % se encontraba en control metabólico. De igual manera, la ENSANUT 2012 muestra que el 30.2 % de la población se encuentra asegurada por el IMSS.³¹

Cuadro I Genes de susceptibilidad para DT2²⁹

Gen	Cromosoma	Razón de momios	FAR	Tipo de Estudio	Función y probable mecanismo
<i>ADAMTS9</i>	3	1.09-1.05	0.68-0.81	MA	Acción de la insulina y metaloproteinasa
<i>ADCY5</i>	3	1.12	0.78	MA	Acción de la insulina/ adenilciclase
<i>ANK1</i>	8	1.09	0.76	MA, CC	Estabilidad celular/ función célula β
<i>ANKRD55</i>	5	1.08	0.7	MA, CC	Acción de la insulina
<i>ANKS1A</i>	6	1.11	0.91	GWAS	Regulador de vía/ desconocido
<i>ARAP1</i>	11	1.08-1.14	0.81-0.88	GWAS, MA	Modulador del citoesqueleto de actina/ función de célula β
<i>BCAR1</i>	16	1.12	0.89	MA, CC	Proteína de acoplamiento/ función de célula β
<i>BCL2</i>	18	1.09	0.64	GWAS	Regulador de muerte celular/ función de célula β
<i>BCL11A</i>	2	1.08-1.09	0.46	MA	Dedo de Zinc / función de célula β
<i>CAMK1D</i>	10	1.07-1.11	0.18	LA, MA	Proteincinasa/ función de célula β
<i>CDC123</i>					Proteína mitótica/ función de célula β
<i>CAPN10</i>	2	1.09-1.18	0.73-0.96	MA	Proteasa Calpaina cisteína/ acción de la insulina
<i>CDKAL1</i>	6	1.10-1.20	0.27-0.31	GWAS, MA	función de célula β
<i>CDKN2A</i>	9	1.19-1.20	0.82-0.83	GWAS	Inhibidor de cinasa ciclina-dependiente/ función de célula β
<i>CDKN2B</i>					
<i>CENTD2</i>	11	1.08-1.13	0.81-0.88	GWAS	función de célula β
<i>CHCHD9</i>	9	1.11-1.20	0.93	MA	Desconocido
<i>TLE4</i>					
<i>CILP2</i>	19	1.13	0.08	MA, CC	Desconocido
<i>DGKB</i>	7	1.04-1.06	0.47-0.54	MA	Cinasa diacilglicerol/ acción de la insulina
<i>DUSP9</i>	X	1.09-1.27	0.12-0.77	MA	Fosfatasa
<i>FOLH1</i>	11	1.10	0.09	GWAS	Glucoproteína transmembrana/ desconocido
<i>FTO</i>	16	1.06-1.27	0.38-0.41	GWAS, MA	Regulador metabólico/ acción de la insulina
<i>GATAD2A</i>	19	1.12	0.08	GWAS	Represor transcripcional/ desconocido
<i>GCK</i>	7	1.07	0.20	MA	Glucocinasa/ acción de la insulina
<i>GCKR</i>	2	1.06-1.09	0.59-0.62	MA	Regulador de glucocinasa/ acción de la insulina
<i>GIPR</i>	19	1.10	0.27	GWAS	Receptor acoplado a proteína-G/ desconocido
<i>GRB14</i>	2	1.07	0.60	MA, GCS	Adaptador de proteína/ acción de la insulina
<i>HFE</i>	6	1.12	0.29	MA	Proteína de membrana/ desconocido
<i>HHOX</i>	10	1.12-1.13	0.53-0.60	AL, MA	Represor transcripcional/ degradación intracelular de insulina/ proteína motor.
<i>IDE</i>					
<i>KIF11</i>					
<i>HMG20A</i>	15	1.08	0.68	MA, GCS	Proteína asociada a cromatina/ desconocido
<i>HMGA1</i>	6	1.34-15.8	0.10	GCS	Regulador transcripcional/ acción de la insulina
<i>HMGA2</i>	12	1.10-1.20	0.09-0.10	MA	Regulador transcripcional

...Continúa de la página 594

<i>HNF1A</i>	12	1.07-1.14	0.77-0.85	MA	Activador transcripcional hepático y pancreático
<i>HNF1B</i>	17	1.08-1.17	0.47-0.51	GCS, MA	Factor de transcripción/ función de célula β
<i>IGF2BP2</i>	3	1.14	0.29-0.32	GWAS, MA	Proteína de unión/ función de célula β
<i>IRS1</i>	2	1.09-1.12	0.64-0.67	GCS, MA	Elemento de señalización de insulina/ acción de la insulina
<i>JAZF1</i>	7	1.10	0.52	MA	Dedo de zinc/ función de célula β
<i>KCNJ11</i>	11	1.09-1.14	0.37-0.47	GCS, MA	Canales de potasio/ función de célula β
<i>KCNQ1</i>	11	1.08-1.23	0.44	GWAS	Canales de potasio/ función de célula β
<i>KLF14</i>	7	1.07-1.10	0.55	MA	Factor de transcripción/ acción de la insulina
<i>KLHDC5</i>	12	1.10	0.80	MA, CC	Progresión mitótica y citocinesis/ desconocido
<i>LAMA1</i>	18	1.13	0.38	GWAS	Mediador de migración celular/ acción de la insulina
<i>MC4R</i>	18	1.08	0.27	MA, CC	Receptor acoplado a proteína-G/ desconocido
<i>MTNR1B</i>	11	1.05-1.08	0.28-0.30	GWAS, MA	Receptor de melatonina/ función de célula β
<i>NOTCH2</i>	1	1.06-1.13	0.10-0.11	MA	Receptor de membrana
<i>PPARG</i>	3	1.11-1.17	0.85-0.88	GCS, MA	Receptor nuclear/ acción de la insulina
<i>PRC1</i>	15	1.07-1.10	0.22	MA	Regulador de citocinesis
<i>PROX1</i>	1	1.07	0.50	MA	Factor de transcripción Homeobox/ acción de la insulina
<i>PTPRD</i>	9	1.57	0.10	GWAS	Proteína tirosina fosfatasa
<i>RBMS1</i>	2	1.11-1.08	0.79-0.83	MA	Modulador DNA/ acción de insulina
<i>SLC2A2</i>	3	1.06	0.74	GWAS	Sensor de glucosa/ función de célula β
<i>SLC30A8</i>	8	1.11-1.18	0.65-0.70	GWAS, MA	función de célula β
<i>SREBF1</i>	17	1.07	0.38	GWAS	Regulador transcripcional de lípidos/ desconocido
<i>SRR</i>	17	1.28	0.69	GWAS	Serina racemase
<i>TCF7L2</i>	10	1.31-1.71	0.26-0.30	LA, MA, GWAS	Participante en las vías de señalización/ función de célula β
<i>THADA</i>	2	1.15	0.90	MA	Proteína asociada a adenomga tiroidea/ función de célula β
<i>TH/INS</i>	11	1.14	0.39	GWAS	Síntesis de catecolamina/ desconocido
<i>TLE1</i>	9	1.07	0.57	MA, CC	Corepresor transcripcional/ desconocido
<i>TP53INP1</i>	8	1.06-1.11	0.48	MA	Proteína proapoptótica/ desconocido
<i>TSPAN8</i>	12	1.06-1.09	0.27-0.71	MA	Glicoproteína de superficie celular/ función de célula β
<i>LGR5</i>					Receptor acoplado a proteína-G/ función de célula β
<i>WFS1</i>	4	1.10-1.13	0.60-0.73	GCS	Proteína transmembrana/ función de célula β
<i>ZBED3</i>	5	1.08-1.16	0.26	MA	Dedo de zinc/ función de célula β
<i>ZFAND6</i>	15	1.01-1.11	0.60-0.72	MA	Dedo de zinc/ función de célula β
<i>ZMIZ1</i>	10	1.08	0.52	MA, CC	Regulador transcripcional/ desconocido
<i>Haplotype B</i>	mtDNA	1.52	0.25	GCS	
<i>OriB</i>	mtDNA	1.10	0.30	MA	

GWAS: Escaneo genómico completo, MA: Meta-análisis, GCS: Estudio de Genes candidatos, LA: Análisis de ligamiento, FAR: Frecuencias de los alelos de riesgo

La mayoría de los GWAS en pacientes con DT2 se han realizado en poblaciones de ancestría europea. En los últimos años se han descrito diversas variantes genéticas asociadas a DT2 en la población mexicana, entre ellos el gen TCF7L2, la variante R230C del gen ABCA1 del receptor de HDL, y recientemente el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1.³²

Los primeros estudios enfocados a conocer la estructura genética de la población mexicana se realizaron en el Instituto Mexicano del Seguro Social mediante la aplicación de los marcadores informativos de ancestralidad,³³ que ayudaron para diseñar el primer estudio de GWA en una muestra de pacientes con DT2, con la finalidad de identificar marcadores genéticos de riesgo en nuestra población.³⁴ Asimismo, con la colaboración de grupos internacionales, se realizó el primer metaanálisis transétnico para caracterizar loci completos en poblaciones con DT2 de diversa ancestralidad.³⁰ Con estos trabajos, además de corroborar los marcadores clásicos de riesgo para DT2, se identificaron varias señales nuevas en variantes comunes, pero solo 7 alcanzaron el valor de la señal genómica.

Actualmente, resalta la identificación de una nueva región con asociación significativa con los triglicéridos cerca del gen APOA5, la cual se localiza en el cromosoma 11, la confirmación de regiones asociadas con DT2 previamente reportadas (HNF1A, KCNQ1, PTPRD, DGKB-TMEM19, CDKN2A/CDKN2B y el IGF2BP2), la identificación de señales en regiones que no se habían identificado en estudios previos (cuadro II), pero que pueden ser relevantes para DT2, y la demostración de que una variante localizada en el gen CIT tiene un efecto regulador sobre el gen WFS1, son hallazgos que resultan muy relevantes para la DT2.

Participación de los loci en la patogénesis de la DT2

Los GWA son metodologías que identifican la asociación de enfermedades con regiones específicas de los

cromosomas, denominadas loci.³⁵ Se han mencionado con anterioridad un gran número de loci relacionados a la susceptibilidad de DT2, derivados de diferentes estudios (cuadro III). La mayoría de ellos confieren riesgo a través de la función de las células beta del páncreas como lo son KCNJ11, TCF7L2, WFS1, HNF1B, IGF2BP2, CDKN2A-CDKN2B, CDKAL1, SLC30A8, HHEX/IDE, KCNQ1, THADA, TSPAN8/LGR5, CDC123/CAMK1D, JAZF1, MTNR1B, DGKB-TMEM195, GCK, PROX1, ADCY5, SRR, CENTD2, ST6GAL1, HNF4A, KCNK16, FITM2-R3HDM1-HNF4A, GLIS3, GRB14, ANK1, BCAR1, RASGRP1 y TMEM163,^{16,17,26,27} o aquellos relacionados directamente con la acción de la insulina como PPAR γ , ADAMTS9, IRS1, GCKR, RBMS1/ITGB6, PTPRD, DUSP9, HMGA2, KLF14, GRB14, ANKRD55 y GRK5³⁶⁻³⁹ aunque el FTO y el MC4R se han asociado más a obesidad, se conoce también su influencia para el desarrollo de DT2.^{40,41}

El TCF7L2 representa hasta el momento el gen más estudiado en el campo de la DT2, el alelo de riesgo del TCF7L2 se asocia con una mayor expresión de este gen en islotes humanos, así como alteración de la insulina, y se ha observado un efecto alterado en la incretina en individuos que portan el alelo de riesgo. El TCF7L2, también se ha relacionado con alteración de la morfología de los islotes pancreáticos.⁴²

Utilidad clínica de la información genética

De las más importantes utilidades clínicas de la información genética es predecir el riesgo para desarrollar DT2 en pacientes no diabéticos, lo que facilitaría la intervención temprana con estrategias para prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad. La predicción de DT2 es la piedra angular en la práctica clínica, en especial la información genética que pudiera proponerse como marcador de riesgo y/o asociada a complicaciones.¹⁰

Varios estudios recientes han construido modelos de puntuación de riesgo genético. Estos modelos consi-

Cuadro II Nuevos marcadores genéticos asociados a DT2

Locus	SNP	Cromosoma	Alelo 1 de Riesgo	Alelo 2	OR (IC 95%)	[P]
TMEM154	rs6813195	4	C	T	1.08(1.06–1.10)	4.1×10 ⁻¹⁴
SSR1-RREB1	rs9505118	6	A	G	1.06(1.04–1.08)	1.4×10 ⁻⁹
FAF1	rs17106184	1	G	A	1.10(1.07–1.14)	4.1×10 ⁻⁹
POU5F1-TCF19	rs3130501	6	G	A	1.07 (1.04–1.09)	4.2×10 ⁻⁹
LPP	rs6808574	3	C	T	1.07 (1.04–1.09)	5.8×10 ⁻⁹
ARL15	rs702634	5	A	G	1.06(1.04–1.09)	6.9×10 ⁻⁹
MPHOSPH9	rs4275659	12	C	T	1.06(1.04–1.08)	9.5×10 ⁻⁹

Cuadro III Loci asociados a DT2 según su mecanismo fisiopatogénico

HbA1c	Insulina-HOMA	Glucosa plasmática en ayuno (GPA)	Insulina/GPA	HbA1c /GPA	HbA1c/GPA/Insulina
<i>ABCB11</i>	<i>ADRA2A</i>	<i>ARAP1</i>	<i>ADCY5</i>	<i>SLC30A8</i>	<i>G6PC2</i>
<i>ANK1</i>	<i>CHL1</i>	<i>VPS13C</i>	<i>DGKB</i>		<i>GCK</i>
<i>ATP11A/TUBGCP3</i>	<i>GRB14</i>	<i>CRY2</i>	<i>FADS1</i>		<i>MTNR1B</i>
<i>CDKAL1</i>	<i>IGF1</i>	<i>DPYSL5</i>	<i>GCKR</i>		
<i>FN3K</i>	<i>IRS1</i>	<i>MADD</i>	<i>GLIS3</i>		
<i>HFE</i>	<i>LYPLAL1</i>	<i>PCSK1</i>	<i>PPP1R3B/TNKS</i>		
<i>HK1</i>	<i>PDGFC</i>	<i>MRPL33</i>	<i>PROX1</i>		
<i>SPTA1</i>	<i>SC4MOL</i>	<i>FOXA2</i>	<i>SLC2A2</i>		
<i>TMPRSS6</i>	<i>TAF11</i>	<i>OR4S1</i>			
		<i>PDX1</i>			
		<i>TCF7L2</i>			

deran numerosas variantes genéticas de susceptibilidad para DT2, como las curvas ROC (del inglés Receptor Operating Characteristic, característica operativa del receptor) usadas para identificar la probabilidad de presentar DT2. Las áreas bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés, Area Under the Curve) toman valores de 0.5 a 1.0, donde una AUC de 0.5 representa falta de discriminación, y la AUC de 1.0 significa discriminación perfecta. El valor mayor de 0.75 se considera clínicamente útil.⁴³ En un estudio en población japonesa donde utilizaron 49 alelos de susceptibilidad a DT2, combinados con los datos fenotípicos como edad, género e índice de masa corporal obtuvieron un efecto modesto pero estadísticamente significativo de 0.773.⁴⁴ Lo anterior también se ha observado en otras poblaciones.^{45,46} Un estudio reciente ha demostrado con datos obtenidos de los GWAS, que los SNPs pueden explicar más del 50 % de la variación fenotípica en la DT2.⁴⁷

Conclusiones

La DT2 es una enfermedad multifactorial en la que coexisten factores de riesgo de tipo ambiental y genéticos. Estudios genéticos recientes a nivel mundial han demostrado que existen mutaciones o SNP a lo largo del genoma que llevan a las diferentes formas de la diabetes, a padecer comorbilidades o a presentar complicaciones. El incremento drástico y comportamiento pandémico de la DT2, además del alto costo que implica la atención integral del paciente con DT2, han llevado a la tarea de buscar nuevas formas de

tratar y prevenir la enfermedad. Los estudios genómicos representan una herramienta útil para determinar factores de riesgo en la población, por lo tanto es necesario hacer una disección comprensiva del fondo genético de la DT2 y sus complicaciones para población mexicana e incrementar el conocimiento de los mecanismos moleculares y fisiopatológicos que conducen a esta condición.

La diabetes es una enfermedad creciente que exige urgentemente la creación de nuevas estrategias para el apoyo en su predicción, identificación temprana y prevención. Actualmente se han identificado más de 78 loci dentro del riesgo para desarrollar DT2, y aunque esto representa un gran avance en el área de la medicina, no resultan del todo útiles, ya que hasta ahora solo explican una pequeña cantidad de heredabilidad estimada de DT2 y la utilización de esta información genética aún se encuentra en etapas tempranas. El GWAS representa una herramienta útil en la identificación de los factores genéticos de riesgo a la DT2 y a su heredabilidad. Para poder identificar nuevos marcadores genéticos asociados a la enfermedad, se requieren nuevos estudios como la secuenciación de los exomas o la secuenciación de todo el genoma que se traduzcan en beneficios a la salud en la población en riesgo.

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

Referencias

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014, *Diabetes Care*. 2014;37(1):14-80.
- J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010. 87(1):4-14.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obes Res*. 2006; 14: 529-644.
- J. Peralta, J. Goméz, B. Estrada, R. Karam, M. Cruz, Genética de la obesidad infantil. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(supl 1):S78-S87.
- Vimaleswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2010;12:e7.
- Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAtee JB, Fox CS, Dupuis J, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(21):2208-19.
- M. vanHoek, A. Dehghan, J. C. M. Witteman. Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. *Diabetes*. 2008;57(11):3122-28.
- Cornelis MC, Qi L, Zhang C, Kraft P, Manson J, Cai T, et al. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in US men and women of European ancestry. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(8):541-50.
- V. Lyssenko, A. Jonsson, P. Almgren, N. Pulizzi, B. Isomaa, T. Tuomi. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(21): 2220-32.
- Xue Sun, Weihui Yu, Cheng Hu. Genetics of Type 2 Diabetes: Insights into the Pathogenesis and Its Clinical Application. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. 2014;2014, Article ID 926713.
- S. S. Fajans, G. I. Bell, K. S. Polonsky. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *The New England Journal of Medicine*. 2001; 345(13):971-80.
- I. Barroso. Genetics of type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2005;22(5):517-35.
- M. Vaxillair, P. Froguel. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*. 2008;29(3):254-64.
- S. F. A. Grant, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir, R. Benediktsson, A. Manolescu, J. Sainz, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2006; 38(3):320-23.
- Y. Horikawa, N. Oda, N. J. Cox, X. Li, M. Orho-Melander, M. Hara, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*. 2000;26(2):163-75.
- D. Meyre, N. Bouatia-Naji, A. Tounian, C. Samson, C. Lecoeur, V. Vatin, et al. Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2005;37(8):863-67.
- L. D. Love-Gregory, J. Wasson, J. Ma, C. H. Jin, B. Glaser, B. K. Suarez, et al. A common polymorphism in the upstream promoter region of the hepatocyte nuclear factor-4 α gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an Ashkenazi Jewish population. *Diabetes*. 2004;53(4):1134-40.
- F. Vasseur, N. Helbecque, C. Dina, S. Lobbens, V. Delannoy, S. Gaget, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Human Molecular Genetics*. 2002; 11(21): 2607-14.
- D. Altshuler, J. N. Hirschhorn, M. Klannemark. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 2000;26(1):76-80.
- S. S. Deeb, L. Fajas, M. Nemoto, J. Pihlajamäki, L. Mykkänen, J. Kuusisto, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature Genetics* 1998;20(3):284-7.
- M. S. Sandhu, M. N. Weedon, K. A. Fawcett, J. Wasson, S. L. Debenham, A. Daly, et al. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2007;39(8):951-3.
- J. Gudmundsson, P. Sulem, V. Steinthorsdottir, J. T. Bergthorsson, G. Thorleifsson, A. Manolescu, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2007;39(8):977-83.
- E. Zeggini, M. N. Weedon, C. M. Lindgren, T. M. Frayling, K. S. Elliot, H. Lango, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007; 316(5829):1336-41.
- R. Saxena, B. F. Voight, V. Lyssenko, N. P. Burtt, P. I. de Bakker, H. Chen, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316(5829):1331-6.
- L. J. Scott, K. L. Mohlke, L. L. Bonnycastle, C. J. Willer, Y. Li, W. L. Duren, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007; 316(5829):1341-5.
- V. Steinthorsdottir, G. Thorleifsson, I. Reynisdottir, R. Benediktsson, T. Jonsdottir, G. B. Walters, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2007; 39(6):770-5.
- R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung, G. Rocholeau, J. Rung, C. Diana, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445(7130):881-5.
- Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A, et al., Genome-wide as-

- sociation study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 447(7145):661-68.
29. Antonio Brunetti, Eusebio Chiefari, Daniela Foti. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014; 5(2):128-40.
30. Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium & Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Next-generation sequencing in multi-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nature Genetics*. 2014; 46(3):234-44.
31. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) Secretaria de Salud. 2012, México.
32. Norihiro Kato. Insights into the genetic basis of type 2 diabetes. *J Diabetes Invest*. 2013;4(3):233-44
33. Verónica L. Martínez-Morignac, Adan Valladares, Emily Cameron, Chan Andrea, Arjuna Perera, Rachel Globus-Goldberg, et al. Admixture in Mexico City: implications for admixture mapping of type 2 diabetes genetic risk factors. *Diabetes. Hum Genet* 2007;120:807-819.
34. E. J. Parra, J. E. Below, S. Krithika, A. Valladares, J. L. Barta, N. J. Cox, et al. Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas. *Diabetologia*. 2011; 54(8):2038-46.
35. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era-concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9:255-66.
36. J. Rung, S. Cauchi, A. Albrechtsen, L. Shen, G. Rocheleau, C. Cavalcanti-Proenca, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nature Genetics* 2009;41(10):1110-5.
37. B. F. Voight, L. J. Scott, V. Steinthorsdottir. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature Genetics*. 2010;42(7):579-89.
38. T. W. Boesgaard, A. P. Gjesing, N. Grarup, J. Ru-tanen, P. A. Jansson, M. L. Hribal, et al. Variant near ADAMTS9 known to associate with type 2 diabetes is related to insulin resistance in offspring of type 2 diabetes patients— EUGENE2 study. *PLoS ONE*. 2009;4(9):7236.
39. A. Anand and K. Chada. In vivo modulation of Hmgic reduces obesity. *Nature Genetics*. 2000;24(4):377-80.
40. T. Q. Binh, P. T. Phuong, B. T. Nhun, D. D. Thoang, H. T. Lien, D. V. Thanh. Association of the common FTO-rs9939609 polymorphism with type 2 diabetes, independent of obesity-related traits in a Vietnamese population. *Gene*. 2013;513(1):31-35.
41. B. Xi, F. Takeuchi, G. R. Chandak. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from meta-analysis of 123, 373 individuals. *Diabetologia*. 2012;55(10):2660-6.
42. O. le Bacquer, J. Kerr-Conte, S. Gargani, N. Dela-leau, M. Huyvaert, V. Gmyr, et al. TCF7L2 rs7903146 impairs islet function and morphology in nondiabetic individuals. *Diabetologia*. 2012;55(10):2677-81.
43. Q. Qi and F. B. Hu. Genetics of type 2 diabetes in European populations. *Journal of Diabetes*. 2012; 4 (3):203-12.
44. M. Imamura, D. Shigemizu, T. Tsunoda, et al. Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(10): 1667-73.
45. J. N. Cooke, M. C. Y. Ng, N. D. Palmer, S. S. An, J. M. Hester, B. I. Freedman, et al. Genetic risk assessment of type 2 diabetes-associated polymorphisms in African Americans. *Diabetes Care*. 2012; 35(2):287-92.
46. M. Iwata, S. Maeda, Y. Kamura. Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1763-70.
47. Torres J, Gamazon E, Parra E, Below J, Valladares-Salgado A, Wacher N, et al.. Cross-Tissue and Tissue-Specific eQTLs: Partitioning the Heritability of a Complex Trait. *American Journal of Human Genetics*. 2014;95(5):521-534.