

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Interacción genoma-ambiente en la génesis de la diabetes mellitus tipo 2

Dra. Liset Caridad Lara O'Farrill¹, Lázara Alba O'Farrill Fernández², Dra. Alicia Martínez de Santelices Cuervo³

¹Centro Provincial de Genética Médica, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Policlínico José Ramón León Acosta, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

³Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las epidemias del siglo XXI, tanto por su creciente magnitud como por su impacto negativo en la enfermedad cardiovascular. Es un síndrome heterogéneo, endocrino-metabólico complejo, de etiología multifactorial. Entre sus causas intervienen factores de riesgo genéticos y ambientales, lo que ha sido demostrado por varios investigadores. La siguiente revisión bibliográfica tiene como objetivo abordar las causas genéticas y ambientales que llevan al debut de la diabetes mellitus tipo 2 y destacar la interacción genoma-ambiente en este contexto como causa fundamental en la aparición de la enfermedad. Tener en cuenta los factores de riesgos genéticos y ambientales permite mejorar las acciones de prevención llevadas a cabo por la salud pública al enfocar la atención en la individualidad genética, así como en los factores ambientales, que son realmente los únicos susceptibles de ser modificados.

Palabras clave: interacción gen-ambiente; diabetes mellitus tipo 2

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is one of the 21st century epidemics, both because of its increasing magnitude and because of its negative impact on cardiovascular disease. It is a complex heterogeneous, endocrine-metabolic syndrome with multifactorial etiology. Among its causes, genetic and environmental risk factors are involved, which has been demonstrated by several researchers. The following bibliographic review has as purpose to approach the genetic and environmental causes that lead at debut of diabetes mellitus type 2 and to highlight the genome-environment interaction in this context as a fundamental cause in the apparition of the disease. Taking into account the factors of genetic and environmental risks makes it possible to improve the preventive actions carried out by public health by focusing attention on genetic individuality as well as environmental factors that are really the only ones susceptible of being modified.

Key words: gene-environment interaction; diabetes mellitus Type2

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades comunes del adulto contribuyen, de manera fundamental, a la morbi-mortalidad en los seres humanos; entre ellas, la diabetes mellitus (DM) constituye el prototipo de afección crónica convertida en un verdadero problema de salud. Es catalogada como una de las epidemias del siglo XXI,

tanto por su creciente magnitud como por su impacto negativo en la enfermedad cardiovascular.^{1,2}

En el año 2000 fueron afectados 171 millones de personas en el mundo y durante 2011 hubo 366 millones; actualmente existen más de 340 millones de afectados, en el 90% se manifiesta como una diabetes mellitus (DM) tipo 2. Se proyecta que para el año 2030 exista un aumento de 552 millones de diabéticos, con un incremento de la prevalencia en países en desarrollo.²⁻⁵

La DM tipo 2 es una enfermedad heterogénea, endocrino-metabólica compleja, de etiología multifactorial, en la que se combinan la resistencia a la insulina y la inadecuada secreción de insulina compensatoria por células beta del páncreas; se manifiesta como una hiperglucemia crónica, acompañada por trastornos del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas.^{6,7}

La susceptibilidad de esta enfermedad está determinada por el efecto combinado de factores genéticos y ambientales.

El ambiente se refiere a todos los factores no genéticos que modulan el fenotipo y puede incluir tanto factores del ambiente aleatorio (climáticos, geográficos, demográficos y socioeconómicos) como el denominado estilo de vida (dieta, tabaquismo, alcoholismo y actividad física), que el individuo puede modificar.⁷

La interacción biológica se define como el efecto de dos factores que actúan unidos en una reacción física o química directa y la co-participación de dos o más de ellos en el mecanismo causal de la enfermedad, mientras que la interacción genoma-ambiente significa alguna clase de acción de influencia recíproca entre los factores genéticos y ambientales.⁷

Esta enfermedad cobra mayor importancia por su morbi-mortalidad, fenómeno que podría estar relacionado al envejecimiento de la población mundial, a su crecimiento -especialmente en grupos étnicos con una mayor susceptibilidad a la enfermedad-, al incremento de personas obesas como consecuencia de estilos de vida cada vez más sedentarios y a un mayor consumo de comidas con un alto contenido energético, así como a los cambios sociales y factores de riesgo asociados.^{8,9}

El propósito de esta revisión es aportar mayor información al personal médico sobre factores de riesgo genéticos y ambientales que influyen en el debut de la diabetes mellitus tipo 2. Esta revisión bibliográfica será fundamental para llevar a cabo las acciones pertinentes según los niveles de prevención, lo que contribuirá a disminuir la incidencia de esta enfermedad crónica, que produce importantes complicaciones en los individuos, y que tiene una repercusión negativa en la familia y la sociedad.

DESARROLLO

Genes y diabetes mellitus tipo 2

La DM tipo 2 es consecuencia de una compleja interacción entre múltiples genes y diversos factores ambientales, aún no completamente entendidos, y se caracteriza por defectos en la secreción y la acción de la insulina que conducen a la hiperglucemia.¹⁰

Considerada durante muchos años la pesadilla de los Especialistas en Genética, recientemente se han producido considerables avances en el conocimiento de la genética de la enfermedad, con la disponibilidad de datos procedentes de los

estudios GWAS (Genome-Wide Association Study), reforzados por el desarrollo de plataformas de genotipado de alta resolución, la profusión de SNP (single nucleotide polymorphism) en bases de datos públicas, los análisis de numerosas cohortes de pacientes y la generación de herramientas de análisis muy sofisticadas.¹⁰

La abundante evidencia que apoya la base genética de la enfermedad procede de estudios de población, de familiares y de hermanos gemelos. Su prevalencia varía considerablemente entre grupos étnicos que comparten el mismo ambiente (en los Estados Unidos es de dos a seis veces más prevalente en afroamericanos, indios Pima e hispanos que en la población de raza blanca).^{10,11}

Estudios realizados plantean que la presencia de familiares afectados de primer grado se debe a la predisposición genética, es decir, a la probabilidad de que sus genotipos sean más parecidos.¹²

Los hijos de un progenitor diabético tienen un 40% de riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (el que es mayor si el progenitor afectado es la madre en vez del padre), frente al riesgo existente en la población de un 7% y, si ambos padres son diabéticos, el riesgo aumenta a un 70%.¹⁰ Según otros autores existe un riesgo del 38% a los 80 años si uno de los padres está afectado y del 60% a los 60 años si ambos padres están afectados.¹³

Los hallazgos de la agregación preferencial de la DM tipo 2 por vía materna pudieran estar relacionados con estudios realizados que asocian varias mutaciones en el genoma mitocondrial con la diabetes y la pérdida neurosensorial de la audición. La mutación más común en el gen del ARNt mitocondrial (Leu-UUR), A3243G, asocia la DM con la herencia materna. Muchas otras mutaciones en el genoma mitocondrial han sido descritas en familias con diabetes mellitus tipo 2.¹⁴ Otros autores relacionan estos hallazgos con posibles mecanismos epigenéticos a través de la expresión diferencial de esta enfermedad según el sexo de los progenitores.¹⁵

En el trabajo "PPP-Botnia and Framingham Offspring Studies" se encontró que el riesgo de presentar DM tipo 2 cuando se tiene un familiar de primer grado afectado es 1,62 veces mayor.¹⁶ En otros estudios el riesgo de desarrollar esta enfermedad es de 16,7 por cada 1 000 habitantes cuando se tiene una historia familiar positiva comparado con 8,8 por cada 1 000 habitantes con una historia familiar negativa.¹⁷

Estudios en gemelos plantean una heredabilidad entre 25-40%, lo que es sugestivo de que ambos factores, genéticos y ambientales, contribuyen sustancialmente al riesgo individual de presentar diabetes mellitus tipo 2.¹⁶

Los loci de riesgo hasta ahora detectados explican solo una pequeña parte (10%) del riesgo genético de la enfermedad, lo que pudiera estar en correspondencia con errores al estimar la varianza genotípica, debido al desconocimiento de variantes genéticas raras que expliquen mejor su génesis y, por otro lado, también puede influir la sobreestimación de la varianza fenotípica al ignorar la contribución potencial de los efectos intrauterinos y de la interacción gen-gen y gen-ambiente.¹⁶

Los primeros estudios encaminados a identificar genes de susceptibilidad en la diabetes mellitus tipo 2 fueron estudios de ligamiento, realizados en familias, y estudios de genes candidatos.¹⁰

Una de las estrategias empleadas en la búsqueda de genes candidatos son los estudios epidemiológicos. En este sentido existen diferentes ejes como factores de predisposición: la resistencia a la insulina y la disfunción de células beta, así como defectos del sistema incretínico.^{18,19} Estos estudios permitieron una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, pero no permitieron identificar variantes genéticas asociadas con un elevado riesgo de padecerla; ha sido la introducción de los GWAS los que han logrado un considerable avance en el conocimiento de las bases etiopatogénicas y genéticas de dicha afección.¹⁰

Hasta el año 2007 solo se habían asociado tres genes, de modo consistente, con la diabetes mellitus tipo 2: PPARG, KCNJ11 y TCF7L2.¹⁰

La primera variante genética implicada, el Pro12Ala del gen del PPARG, codifica un receptor nuclear PPAR γ , expresado de modo preferente en el tejido adiposo, en el que regula la transcripción de genes implicados en la adipogénesis; los individuos homocigotos para el alelo de la prolina son más insulinoresistentes y tienen un 20% más de riesgo de desarrollar DM tipo 2.

El KCNJ11, que codifica los canales de potasio de las células beta, funcionalmente relacionado con el receptor SUR1 de las sulfonilureas (codificado por el ABCC8), se asoció con la diabetes mellitus tipo 2 en un metaanálisis inicial y se confirmó en estudios posteriores.

El gen transcription factor 7-like 2 (TCF7L2), que codifica proteínas implicadas en la secreción de insulina es, hasta la fecha, el gen más fuertemente asociado con la DM tipo 2; cuatro polimorfismos en este gen se han asociado con la enfermedad en diferentes estudios multiétnicos publicados.

La utilización de los GWAS ha permitido identificar otros genes de riesgo implicados mayormente en la función de la célula beta y, en menor medida, en la acción de la insulina y en el desarrollo de obesidad.¹⁰

En el estudio realizado por Brunetti y colaboradores en el año 2014 se concluyó que el gen HMGA1 muestra gran asociación respecto a la diabetes mellitus tipo 2 y su variante más frecuente, rs146052672, confiere el riesgo más elevado para el ser humano. Las variantes genéticas identificadas en este gen pueden representar un marcador predictivo para la temprana detección de esta enfermedad, especialmente en individuos que presentan una historia familiar. Las variantes de este gen pudieran inducir un curso clínico diferente en la diabetes comparado con pacientes diabéticos sin la variante además de predecir la respuesta para la terapia y permitir identificar, a priori, a los pacientes que podrían sacar mejor provecho de un tratamiento farmacológico específico.¹¹

En opinión de los autores los loci de riesgo detectados hasta el momento explican solo una pequeña parte del riesgo genético y representan únicamente la punta del iceberg. Se necesita una mejor comprensión de las bases genéticas de la enfermedad que permita diseñar mejores estrategias para su prevención y su tratamiento.

Evidencias de la interacción gen-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus tipo 2

A pesar de que los genes que predisponen a la diabetes se consideran factores esenciales en el desarrollo de la enfermedad, la activación de una predisposición genética requiere de la presencia de factores ambientales y de

comportamiento, especialmente los relacionados con el estilo de vida. Los factores más importantes son la dieta, la inactividad física, el exceso de peso y la obesidad abdominal.²⁰

Estas son condiciones comunes en los altos estándares de vida de la población occidental, de modo que el avance de este estilo de vida en países en desarrollo también explica la explosión epidémica de la enfermedad, pues los datos epidemiológicos muestran que la distribución temporal y espacial de la diabetes mellitus tipo 2 en las áreas geográficas examinadas es comparable con la tendencia al sobrepeso y a la obesidad.¹¹

Bien documentado ha sido el efecto de la actividad física en la prevención de esta enfermedad. Se ha expuesto que la probabilidad de desarrollarla es usualmente menor en personas que practican ejercicios físicos versus aquellos que llevan una vida sedentaria, un ejemplo es que mujeres que practican actividad física vigorosa tienen 16% menos riesgo de presentar DM tipo 2.²¹

La actividad física sistemática aporta beneficios en la salud, fundamentalmente en pacientes diabéticos, debido a que aumenta el contenido mitocondrial del músculo esquelético, ofrece un mecanismo adicional que mejora la sensibilidad a la insulina producida por el ejercicio, además de un control más adecuado de las cifras de glucemia, y favorece la reducción de las complicaciones de índole cardiovascular;²² por lo que la American Heart Association y la American Diabetes Association recomiendan realizar al menos 150 minutos de ejercicios aeróbicos moderados o 90 minutos de ejercicios aeróbicos intensos a la semana.^{23,24}

En otra de sus aristas se ha demostrado que el ejercicio no solo disminuye los niveles de marcadores inflamatorios como CRP, IL-6 y TNF- α , sino que simultáneamente eleva las concentraciones de citoquinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, TGF- β), que suprimen la producción de citoquinas proinflamatorias relacionadas con desordenes metabólicos (IL-1, IL-2 y TNF- α).²⁵

En el caso del exceso de peso se ha demostrado que causa resistencia a la insulina y representa el primer paso en la historia natural de la enfermedad. Inicialmente, en individuos destinados a ser diabéticos, las células beta pancreáticas compensan la resistencia a la insulina al secretar niveles aumentados de esta, así asegura la euglucemia postprandial. La hiperglucemia en los pacientes resistentes a la insulina se desarrolla más tarde, cuando las células beta pancreáticas fallan en la compensación. Como han demostrado numerosos estudios ambos defectos son el resultado de una interacción complicada entre factores genéticos y medioambientales, incluidos los agentes químicos (iones de calcio y de cinc) y las sustancias orgánicas contaminantes, que se sospecha juegan un papel importante en la formación de fibras amiloideas en las células betas pancreáticas.¹¹

En varios países del mundo la obesidad es prevalente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: en Inglaterra el 86% de los pacientes son sobrepeso u obesos, mientras que en Australia el 53% de los diabéticos son obesos y el 32% son sobrepeso.²⁶

Al analizar el papel de la obesidad en relación con la DM tipo 2 se pensaba, anteriormente, que el tejido adiposo funcionaba únicamente como depósito de grasa; sin embargo, en la actualidad se sabe que los adipocitos desempeñan una función autocrina, paracrina y endocrina, es decir, liberan sustancias

llamadas adipocinas, que tienen un efecto sobre los mismos adipocitos, las células adyacentes y las células distantes en otros órganos y tejidos. Los adipocitos liberan adipocinas pro-inflamatorias como la resistina, la leptina, el factor de necrosis tumoral (FNT- α) y la interleucina-6, entre otros. Cuando existe un exceso de grasa, y principalmente un aumento en la región visceral, se induce la liberación de sustancias pro-inflamatorias, las que están relacionadas con ciertos desórdenes metabólicos. Es por eso que la obesidad representa un factor de riesgo independiente para enfermedades metabólicas y cardiovasculares a nivel poblacional.^{20,27}

De acuerdo a la hipótesis del Especialista en Genética James Neel la probable explicación a la elevada prevalencia de la obesidad a nivel mundial es que las poblaciones tradicionales, con estilos de vida con períodos alternantes de abundancia y escasez de alimentos a lo largo de su vida, desarrollaron un genotipo de mayor eficiencia metabólica para el almacenamiento de grasa corporal (teoría de los genes ahorradores) y, por tanto, para una gran capacidad de sobrevivencia durante los períodos de escasez. Por otro lado, en las sociedades modernas, donde los estilos de vida actuales parten del incremento del consumo de alimentos ricos en energía, el bajo gasto energético y el número de factores que incluyen la industrialización del entorno (uso de automóvil, reducción de mano de obra y proximidad a la comida rápida), este genotipo podría actuar en desventaja y dar como resultado la obesidad, la hiperinsulinemia y la diabetes mellitus tipo 2.^{20,28}

Se ha demostrado que a nivel perinatal existen factores que desencadenan la expresión de genes asociados a la DM tipo 2. En un estudio con indios Pima de Estados Unidos la hiperglucemia materna durante el embarazo se asoció con un mayor peso al nacimiento de los niños, por lo que el nacimiento de niños macrosómicos puede ser un indicador de sobrenutrición fetal y representar un riesgo de diabetes en el producto. En un estudio comparativo entre mujeres embarazadas de la India y Reino Unido se demostró que niños con bajo peso al nacer, de madres que presentaron cierto grado de desnutrición durante el embarazo, tuvieron un aumento de grasa central medido por el pliegue subescapular, lo que está asociado con un incremento en el riesgo de resistencia a la insulina y a la diabetes mellitus tipo 2 en este grupo poblacional. Por otra parte, y de manera muy importante, la lactancia materna exclusiva puede ser un factor de protección para el desarrollo de diabetes en la vida adulta, comparado con la lactancia de fórmula y mixta.²⁰

Otro factor a tener en cuenta, que pudiera influir en la génesis de la DM tipo 2, es el sexo. En varias publicaciones se ha observado una mayor prevalencia de mujeres entre los pacientes que sufren esta enfermedad,^{22,29} un ejemplo es lo publicado por el anuario estadístico cubano de 2014, que reportó 66,3 mujeres afectadas por cada 1 000 habitantes y solo 45,1 hombres.^{30,31} Resultados similares fueron hallados en el Municipio Jaruco, de la Provincia de Mayabeque, en el área de salud Puentes Grandes, de Ciudad de La Habana y en la Provincia de Camagüey.³²⁻³⁴

Estos hallazgos podrían explicarse por las diferencias de los rasgos anatómicos, fisiológicos y conductuales entre hembras y varones. No solo los cromosomas sexuales contribuyen a estas diferencias, pues estudios sugieren que la variación natural dentro de los cromosomas autosómicos también afecta, de manera diferente, estos rasgos. En este contexto el sexo puede considerarse

una variable "ambiental" que incluye diferencias celulares, metabólicas, fisiológicas, anatómicas y conductuales entre hombres y mujeres. Por consiguiente, este pudiera interactuar con el genotipo de manera similar a otros factores ambientales. Evidencias similares se observaron en enfermedades comunes como el asma bronquial, la hipertensión arterial y la esquizofrenia.³³

El envejecimiento es otro de los factores de riesgo a tener presente. Es referido por autores que, unido a la presencia de hábitos inadecuados del estilo de vida, pudiera asociarse a que esta enfermedad aparezca con más frecuencia en las poblaciones. Según las proyecciones de la Organización de las Naciones Unidas a mediados del presente siglo el número de personas ancianas en el mundo superará al número de jóvenes y se espera un incremento alarmante en el número de diabéticos.⁸

Gil Velázquez plantea que el aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 está influenciado, principalmente, por el envejecimiento de la población, pues se presenta con más frecuencia en adultos mayores; sin embargo, debido a diferencias demográficas, en países ricos predomina en los mayores de 60 años y en los países en desarrollo la edad está entre los 40 y 60 años.³⁵

La prevalencia de la DM entre la población adulta de los Estados Unidos (≥ 65 años) está en un rango entre el 22-33%, en dependencia de los criterios diagnósticos usados. Esta alta prevalencia también ha sido confirmada en estudios prospectivos de base poblacional realizados en Holanda, que muestran que los pacientes mayores de 70 años constituyen alrededor del 50% de la población diabética.³⁶

En Cuba son varios las investigaciones realizadas sobre la interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios han demostrado que existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de la enfermedad y cuando se presentan factores genéticos como la existencia de familiares de primer grado de parentesco afectados o cuando están presentes factores de riesgos ambientales como es el caso de la obesidad; pero quizás el mayor aporte de estos estudios fue demostrar que existe un mayor riesgo de padecer DM tipo 2 cuando ambos factores (genéticos y ambientales) coinciden en un mismo individuo y elevan el riesgo de padecer la enfermedad de manera exponencial en la mayoría de los casos.^{6,7,32-34,37}

En opinión de los autores este hallazgo se corresponde con la etiología de una enfermedad de herencia multifactorial, en la que el componente genético obtenido por la acción aditiva de múltiples genes es modulado por la presencia de factores ambientales adversos los que, en disímiles ocasiones, son los responsables de la expresión de los genes.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial en la que el riesgo de padecerla aumenta cuando existen factores de riesgo genéticos o ambientales, pero ese riesgo se incrementa aún más cuando ambos factores coinciden en un mismo individuo; se pone de manifiesto que no basta la carga genética que se hereda de los padres, sino que se necesita de un ambiente predisponente para expresar la enfermedad.

Tener en cuenta los factores de riesgo genéticos y ambientales es vital para el cálculo del riesgo de ocurrencia o recurrencia de la diabetes mellitus tipo 2 en una familia o individuo, lo que permite mejorar las acciones de prevención llevadas a cabo por la salud pública al enfocar la atención en la individualidad genética así como en los factores ambientales, que son realmente los únicos susceptibles de ser modificados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerra González A, Núñez Copo AC, Frómeta Montoya C, Echavarría Estenoz D, Lardoeyt Ferrer R. Interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2. MEDISAN [Internet]. 2012 Feb [citado 16 Abr 2016];16(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000200007
2. Weems P, Cooper M. Pancreas transplantation in type II diabetes mellitus. World J Transplant [Internet]. 2014 Dic 24 [citado 24 Feb 2015];4(4): 216-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274592/>
3. Merakou K, Koutsouri A, Antoniadou E, Barbouni A, Bertsiias A, Karageorgos G, et al. Sense of coherence in people with and without type 2 diabetes mellitus: an observational study from Greece. Ment Health Fam Med [Internet]. 2013 Jan [citado 24 Feb 2015];10(1): 3-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822667/>
4. Ugarte-Gil C, AJ Moore D. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: Problema aún sin resolver. Rev Perú Med Exp Salud Pública [Internet]. 2014 [citado 24 Feb 2015];31(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/20/2009>
5. Rojano García L, Unikel Santoncini C, Reidl Martínez LM. El proceso de autorregulación de la alimentación en diabetes tipo 2. Alternativas en Psicología [Internet]. 2015 Ago-2016 Ene [citado 16 Abr 2016];18(33): 31-49. Disponible en: <http://www.alternativas.me/attachments/article/100/3%20-%20EI%20proceso%20de%20autorregulaci%C3%B3n%20de%20la%20alimentaci%C3%B3n%20en%20diabetes%20tipo%202.pdf>
6. González Rodríguez I. Contribución del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus tipo 2. Propuesta de un estrategia preventiva-educativa [Tesis]. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Genética Médica; 2013.
7. Menéndez García R, Gómez Vázquez D, Lardoeyt Ferrer R. Contribución de la interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2015 May-Jun [citado 24 Feb 2016];19(3): [aprox. 13 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000300010
8. Alfonso Perdomo O, De la Barca Barrera M, Ramos Collado CA, Ruíz Ramos MC, Alvarado Pérez Y. La coagulación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Acta Méd Centro [Internet]. 2014 [citado 24 Feb 2015];8(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/121/127>
9. Bansal D, Gudala K, Muthyala H, Esam HP, Nayakallu R, Bhansali A. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. J Diabetes Investig [Internet]. 2014 Nov [citado 24 Feb 2015];5(6): 714-721. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234236/>
10. Wiebe JC, Wägner AM, Novoa Mogollón FJ. Genética de la Diabetes Mellitus. Nefrología [Internet]. 2011 [citado 24 Feb 2015]; 2(1):111-119. Disponible en:

<http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-suplementosextra-articulo-genetica-diabetes-mellitus-X2013757511002452>

11. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes [Internet]. 2014 Abr 15 [citado 9 Mar 2015];5(2):128-140. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990314/>
12. Tejada Dilou Y, Del Río Monier Y, Lardoeyt Ferrer R, Núñez Copo AC. Propuesta de una estrategia preventivo-educativa para la interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2. MEDISAN [Internet]. 2013 Jul [citado 28 May 2015];17(7):1096. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol17_7_13/san10177.pdf
13. Ayub Q, Pagani L, Zeggini E, Moutsianas L, Prokopenko I, Xue Y, et al. Revisiting the Thrifty Gene Hypothesis via 65 Loci Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes. Am J Hum Genet. 2014 Feb 6;94(2):176-85. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.12.010. Epub 2014 Jan 9.
14. Barroso I. Genetic of type 2 diabetes. Diabet Med [Internet]. 2005 May [citado 28 May 2015];22(5):517-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842505>
15. Lango H, Weedon MN. What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice. J Internal Med [Internet]. 2008 [citado 28 May 2015];263(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.uc.pt/en/fmuc/phdhs/Courses/genetics/Complex_diseases_and_GWA.pdf
16. Vassy JL, Meigs BJ. Is Genetic testing useful to predict type 2 diabetes? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Abr [citado 12 Abr 2016];26(2):189-201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498248>
17. Tekola Ayele F, Adeyemo AA, Rotimi CN. Genetic epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular diseases in Africa. Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2013 Nov-Dic [citado 16 Abr 2016];56(3):251-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267432>
18. Ramírez García SA, Charles Niño C, Mazariegos Rubí M, Topete González LR, Flores Alvarado LJ, Leyva Santiago J, et al. Asociación del gen ELMO1 (snp rs1345365) con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mestiza mexicana. Invest Clin [Internet]. 2015 [citado 16 Feb 2016];56(4):341-355. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3729/372943268002.pdf>
19. Reyes Sanamé FA, Pérez Álvarez ML, Alfonso Figueredo E, Céspedes Cuenca Y, Ardevol Proenza E. Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2. Rev Cubana Med [Internet]. 2015 [citado 16 Feb 2016];54(2) : [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol54_2_15/med06215.htm
20. Urquidez Romero R, Esparza Romero J, Valencia ME. Interacción entre genética y estilo de vida en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2: El estudio en los indios Pima. Rev Cienc Biológ Salud [Internet]. 2015 [citado 16 Feb 2016];17(1):40-46. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/286078041_Interaccion_genetica_y_estilo_de_vida_en_el_desarrollo_de_la_diabetes_mellitus_tipo_2_el_estudio_en_los_indios_Pima
21. Reusch JE, Bridenstine M, Regensteiner JG. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. Rev Endocr Metab Disord [Internet]. 2013 Mar [citado 8 Mar 2016];14(1):77-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299658>

22. Andrade Flores JA. Ejercicio físico y diabetes mellitus tipo 2. CorSalud [Internet]. 2014 Jul-Sep [citado 8 Mar 2015];6(3):223-228. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/158>
23. Al-Sharafi BA, Gunaid AA. Prevalence of Obesity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Yemen. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 2014 [citado 16 Abr 2016];12(2): e13633. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989598/>
24. Bao W, Tobias DK, Bowers K, Chavarro J, Vaag A, Grunnet LG, et al. Physical Activity and Sedentary Behaviors Associated With Risk of Progression From Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med [Internet]. 2014 Jul [citado 16 Abr 2016];174(7): 1047–1055. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841449>
25. Das UN, Rao AA. Gene expression profile in obesity and type 2 diabetes mellitus. Lipids Health Dis [Internet]. 2007 Dic 14 [citado 16 Abr 2016];6:35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18078524>
26. Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, Merlotti E, Ferrari C, Taglia ferri A, et al. Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2014 [citado 16 Abr 2016];13:57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995712/>
27. Guadarrama López AL, Valdés Ramos R, Martínez Carrillo BE. Type 2 Diabetes, PUFAs, and Vitamin D: Their Relation to Inflammation. J Immunol Res. 2014;2014:860703. doi: 10.1155/2014/860703. Epub 2014 Feb 24
28. Quintero Y, Bastardo G, Angarita C. La nutrición molecular y sus aportes al estudio de la obesidad. Rev Venez Endocrinol Metab [Internet]. 2015 [citado 16 Feb 2016];13(1):14-24. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/rvdem/v13n1/art03.pdf>
29. Mogre V, Salifu ZS, Abedandi R. Prevalence, components and associated demographic and lifestyle factors of the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Metab Disord [Internet]. 2014 [citado 16 Abr 2016];13:80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106220/>
30. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2015 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2016 [citado 28 May 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
31. Verna JA, Ventimiglia FD, Bruno JJ, D'Agostino LE. Desempeño analítico de un método cromatográfico para la cuantificación de hemoglobina glicosilada. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2015 [citado 16 Feb 2016];49(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572015000300002
32. Hernández Castillo Y, Lardoeyt Ferrer R, Rosado Ruiz-Apodaca I, Martínez de Santelices A. Interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en una población del municipio Jaruco, 2008-2009. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2012 [citado 4 Abr 2016];6(1):31-39. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2012/cgc121e.pdf>
33. Quirós Rodríguez Y, Lardoeyt Ferrer R, Arrieta García R, Medina Alí FE. Influencia de la interacción del genoma y el ambiente en la Diabetes Mellitus tipo 2 en un municipio de la provincia de Camagüey. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [citado 4 Abr 2016];5(1):25-30. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=52246>
34. Lara O´Farrill LC. Interacción genoma-ambiente en Diabetes Mellitus tipo 2. Policlínico Puentes Grandes. Municipio Plaza de la Revolución. 2015-2016 [tesis]. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Genética Médica; 2016.

35. Gil Velázquez LE, Sil Acosta MJ, Aguilar Sánchez L, Torres Arreola LP, Echevarría Zuno S, Michaus Romero F. Perspectiva de la diabetes mellitus tipo 2 en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2013 [citado 16 Feb 2015];51(1):58-67. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im131o.pdf>
36. Dardano A, Penno G, Del Prato S, Miccoli R. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge. Aging (Albany NY) [Internet]. 2014 Mar [citado 16 Abr 2016];6(3):187-206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753144>
37. Valdés Afont RE. Interacción genoma-ambiente en la Diabetes Mellitus tipo 2. Propuesta de un estrategia preventiva-educativa [Tesis]. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Genética Médica; 2012.

Recibido: 20-2-2017

Aprobado: 1-8-2017

Liset Caridad Lara O´Farrill. Centro Provincial de Genética Médica. Calle 1ra e/ A y B, Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42221456 liset860529@gmail.com