



Artículo de revisión

El futuro de la proteómica en la diabetes mellitus tipo 2

The future of proteomics in type 2 diabetes mellitus

Isaac Sánchez Vázquez,^{*,†} Jesús Peralta Romero*

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 está caracterizada por la presencia de resistencia a la insulina, una disfunción progresiva de las células β que culminan con la pérdida de la secreción de la hormona. Se ha descrito que las alteraciones moleculares de la DM2 suelen estar presentes incluso antes de la identificación de la hiperglucemia en ayuno y de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de dos horas, por lo tanto, la cuantificación de la fracción proteica HbA1c% (afectada en estructura y/o funcionalidad) ha sido de suma importancia, ya que su uso suele ser de tipo diagnóstico, pronóstico y de control glucémico a través del tiempo; además, ha sido considerada como un biomarcador de riesgo cardiovascular. Sin embargo, se desconoce si existen otro de tipo de proteínas que puedan ser relevantes en la aplicación clínica en estos fenotipos. En la actualidad se ha sugerido que la traslación del conocimiento adquirido por los estudios proteómicos puede ser de suma ayuda en la identificación de proteínas diana para la prevención, diagnóstico, abordaje y/o pronóstico de los pacientes vulnerables a diabetes mellitus tipo 2, incluso antes de la presencia de las alteraciones en las concentraciones glucémicas y sus complicaciones. **Objetivo:** El presente artículo tiene la intención de difundir y explicar la importancia del estudio de la proteómica y su posible utilidad en la diabetes mellitus tipo 2. **Conclusiones:** En la presente revisión analizamos distintas proteínas derivadas de estudios proteómicos que podrían ser de importancia futura en el abordaje de la DM2.

ABSTRACT

Introduction: T2DM is characterized by the presence of insulin resistance, a progressive dysfunction of β -cells with the loss of hormone secretion. It has been described that the molecular alterations in T2DM are often present even before the identification of fasting and 2-hr oral glucose tolerance test (OGTT) hyperglycemia. Quantification of protein fraction HbA1c% (affected in structure and/or functionality) has been of utmost importance, since its use is usually diagnostic, prognostic and for glycemic control over time, in addition, it has been considered as a biomarker of cardiovascular risk. However, it is unknown if other proteins could be relevant in the clinical application in these phenotypes. It has been suggested that the translation of the knowledge acquired by proteomic studies may be of great help for the identification of target proteins in prevention, diagnosis, approach and/or prognosis of vulnerable patients to T2DM, even before the presence of alterations in glycemic concentrations and their complications. **Objective:** The present article intends to explain the importance of the study of proteomics and its potential helpfulness in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Conclusions:** In the present review, we analyzed different proteins derived from proteomic studies that could be of future importance in the approach to T2DM.

* Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Primer piso del Hospital de Alta Especialidad Médica «Dr. Bernardo Sepúlveda», Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
† Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía.

Correspondencia:

Dr. Jesús Peralta Romero

E-mail: drjperalta@gmail.com, drjperalta@hotmail.com

Recibido: 24-08-2021. Aceptado: 02-12-2021.

Citar como: Sánchez VI, Peralta RJ. El futuro de la proteómica en la diabetes mellitus tipo 2. *Plast Restaur Neurol.* 2021;8 (2): 73-81. <https://dx.doi.org/10.35366/103085>



Palabras clave: Proteómica, proteínas, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, especies reactivas de oxígeno.

Keywords: Proteomics, proteins, type 2 diabetes mellitus, obesity, reactive oxygen species.

Abreviaturas:

DM2 = diabetes mellitus tipo 2
 RI = resistencia a la insulina
 MPT = modificaciones postraduccionales
 MS = espectrometría de masas
 2DE = electroforesis en gel bidimensional
 ROS = especies reactivas de oxígeno
 GLUT 4 = transportadores de glucosa tipo 4
 GRP78 = proteína de respuesta regulada por glucosa 78
 GRP75 = proteína de respuesta regulada por glucosa 75
 UPR = respuesta de proteína desplegada
 HSP27 = proteína sérica de choque térmico 27
 GAPDH = gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa
 GST = glutatión S transferasa

INTRODUCCIÓN

Definición y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Las tasas de incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) han aumentado a nivel mundial de manera exponencial en las últimas décadas. Por lo tanto, la DM2 es considerada como uno de los problemas de salud pública más graves de nuestros días. Está íntimamente asociada a fenotipos que ocupan los primeros lugares de morbilidad en países desarrollados y en vías de desarrollo; destacan además sus complicaciones como las alteraciones que conllevan hacia altos costos de tipo directo e indirecto para su atención, como son enfermedades cardiovasculares, ceguera, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores, insuficiencia renal y muerte.¹

De acuerdo con la definición etiológica de la DM de la *American Diabetes Association* (Asociación Americana de Diabetes, ADA) del 2021, la DM2 está caracterizada por una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina y una disfunción de las células β pancreáticas, frecuentemente acompañada de alta resistencia a la insulina (RI). Estos elementos alterados de tipo crónico son considerados como esenciales para su etiopatogenia. Se ha reconocido que la principal causa etiológica de la DM2 es la obesidad, en la cual están presentes las entidades clínicas previamente descritas. Sin embargo, no todos los pacientes con obesidad desarrollan DM2 y no todos los pacientes con la enfermedad tienen obesidad o sobrepeso, por lo tanto, los diagnósticos clínicos y de laboratorio son esenciales para su tamizaje y abordaje temprano.²

La ADA³ propone cuatro métodos diagnósticos para la DM2 centrados en el análisis del comportamiento de la glucosa:

1. Una determinación de glucosa al azar a cualquier hora del día mayor de 200 mg/dL en pacientes con los síntomas clásicos de la enfermedad. No se requiere confirmación para este criterio.
2. Glucosa en ayuno \geq a 126 mg/dL, definiendo al ayuno como la ausencia de ingestión calórica de por lo menos ocho horas antes de la determinación. Se requiere confirmación para este criterio.
3. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) \geq 200 mg/dL, la cual se realiza midiendo una glucemia dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa.
4. Una determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c%) \geq a 6.5%.

Se ha sugerido realizar detección oportuna de DM2 por medio de la identificación de factores de riesgo, los cuales pueden permitir el evitar o enlentecer el desarrollo y la expresión del fenotipo diabético. Estos factores de riesgo suelen dividirse en: factores no modificables y factores modificables, (*Tabla 1*) además, se ha descrito que el realizar cambios significativos en estos últimos son más exitosos para lograr el objetivo de prevenir y/o retrasar la aparición de la DM2 y sus complicaciones.⁴

A pesar de la evidencia científica del beneficio de los cambios de estilo de vida, a nivel mundial se ha reportado aumento de incidencia de pacientes diagnosticados con DM2, acompañándose de un franco descontrol metabólico (fracaso terapéutico). Además, se ha observado que el diagnóstico de DM suele realizarse de manera tardía en la mayoría de los casos, debido a que la hiperglucemia suele ser asintomática, o que cuando se presentan otros signos (como polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso) el paciente suele estar ya en catabolismo.⁴

Importancia del estudio de algunas proteínas como la HbA1c% en DM2

En los últimos años, se ha hecho énfasis en el estudio de metabolitos y proteínas que suelen estar afectadas

en su estructura y/o funcionalidad en los fenotipos de DM, con la intención de ser utilizados con fines diagnósticos, terapéuticos o pronósticos de la enfermedad. Un ejemplo claro con utilidad clínica es la glicación de una fracción de hemoglobina conocida como HbA1c. La HbA1c es una fracción de la hemoglobina que sufre de glicación. Esta proteína está presente en los glóbulos rojos y está conformada por dos dímeros de globina, cada uno asociado a un grupo hemo de la fracción A1c.

La cuantificación de la HbA1c% tiene muchas ventajas, ya que permite evaluar el promedio de la glucemia celular a lo largo de por lo menos los últimos tres meses; además, valora el control glucémico sin necesidad del ayuno; suele ser medible en cualquier momento del día y presenta baja variabilidad biológica.

El análisis de la HbA1c% en la aplicación clínica ha sido de mucha utilidad, debido a que juega un papel de tipo diagnóstico temprano, incluso sus alteraciones suelen observarse antes de presentar las alteraciones glucémicas en ayuno, postprandiales o en la PTOG. Además, sus concentraciones elevadas están asociadas a complicaciones cardiovasculares y altas tasas de mortalidad; por lo tanto, se ha sugerido que más allá de ser utilizada como un parámetro asociado al diagnóstico y control glucémico podría tener implicaciones del pronóstico clínico.³

PROTEÓMICA EN DM2

La evidencia científica recientemente ha sugerido el uso de las ciencias ómicas (como la genómica, meta-

bolómica, epigenómica y proteómica, entre otras), que podrían apoyar en la búsqueda de biomarcadores moleculares más específicos de los fenotipos patológicos de la DM2; además, esto beneficiaría al obtener nuevo conocimiento para explicar a profundidad la fisiopatología molecular de la enfermedad y, a su vez, el aplicarla con la intención de generar mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas para el abordaje, prevención y tratamiento selectivo de la DM2.⁵

El término proteómica fue descrito por primera vez por el científico Marc Wilkins en 1997 en la *University of New South Wales, Sydney, Australia*. La proteómica suele estar definida como el estudio a gran escala de las proteínas, en especial de su estructura y su funcionalidad, permitiendo el análisis del proteoma, definido como el estudio de todo el complejo de proteínas producidas y modificadas por un sistema u organismo, el cual varía de acuerdo con el fenotipo y el tiempo de exposición a distintos factores ambientales, por lo que suele ser muy dinámico.⁶

Se ha descrito que en la DM2 las proteínas suelen tener alteraciones en su estructura, función y producción, además de alteraciones en sus interacciones. En la DM2 se ha observado un número variado de proteínas que pierden o disminuyen sus concentraciones y funcionalidad, lo cual contribuye al desarrollo de la patología, así como en su expresión en los órganos diana que influyen en la homeostasis de la glucosa.

Técnicas proteómicas

Los estudios de proteómica suelen realizarse a través de un análisis a gran escala de proteínas en células y tejidos de un organismo del fenotipo candidato (sangre, orina, tejidos). Las técnicas utilizadas en la proteómica tienen la característica de identificar, purificar y cuantificar proteínas, así como describir posibles modificaciones postraduccionales (MPT) que sufre el fenotipo. Las técnicas más comunes utilizadas son: espectrometría de masas (MS), tándem espectrometría de masas, electroforesis en gel bidimensional (2DE) y cromatografía de intercambio iónico⁷ (Figura 1).

Abordaje del estudio de la proteómica en DM2

Distintos investigadores como Ralph DeFronzo asumen que la DM es una enfermedad compleja desde el punto de vista fisiopatológico, por lo que se ha sugerido abordar el estudio de la proteómica en el fenotipo de DM2 por análisis de órganos involucrados en la enfermedad; esto es, enfocados en páncreas, adiposidad, musculoesque-

Tabla 1: Factores de riesgos modificables y no modificables en diabetes mellitus tipo 2.

Modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Modo de nacimiento (cesárea vs vaginal) • Alimentación en la infancia • Microorganismos ambientales • Peso materno gestacional • Uso de antibióticos y drogas • Probióticos y prebióticos • Infecciones • Alérgenos • Contaminantes (cadmio, contaminación del aire) • Estilo de vida (patrón dietético, sueño-vigilia, actividad física, estrés)
No modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar • Historia de diabetes gestacional • Edad • Raza/etnicidad • Genoma

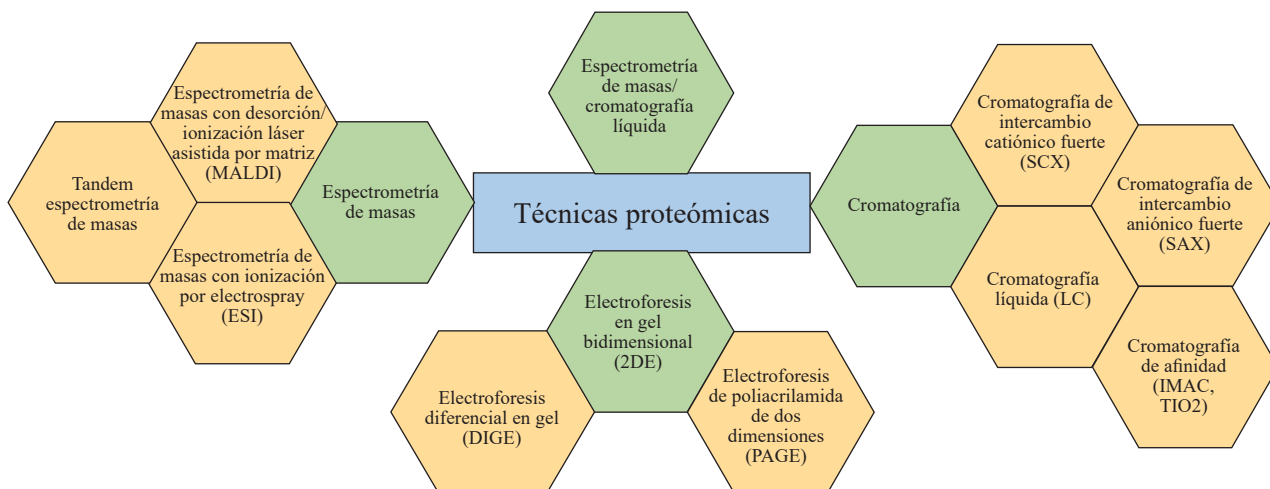


Figura 1: Técnicas proteómicas aplicadas en la diabetes mellitus 2.

lético e hígado, los cuales pueden explicar casi el 80% de la causalidad de la DM2 (Tabla 2). A continuación, abordaremos el estudio de la proteómica asociado a DM2 por los órganos más importantes implicados en las alteraciones glucémicas.

ESTUDIOS PROTEÓMICOS EN PÁNCREAS

Debemos considerar de un inicio que existen pocos estudios de proteómica desarrollados en islotes pancreáticos humanos, la gran mayoría han sido implementados en distintas líneas celulares o en islotes pancreáticos de modelos animales, sin embargo, estos estudios realizados en tejido pancreático de pacientes con DM2 han concluido que pueden existir variaciones en las concentraciones de ciertas proteínas, principalmente en su sobreexpresión o en su disminución.

Uno de los péptidos clásicos descritos en estudios de proteómica en DM2 es la insulina, la cual presenta una expresión diferencial de sus concentraciones, observándose que desde el estadio de prediabetes existe resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensatorio, fenómeno que coexiste hasta que las células β pancreáticas dejan de producir la suficiente insulina y tener diabetes franca, incluso es frecuente en algunos fenotipos de tipo insulino dependiente.⁸

El estudio de Linghua Qiu y colaboradores, publicado en 2005, demostró que existe asociación de la sobreexpresión de los péptidos REG 1 (OR = 1.5) y REG 2 (OR = 4.6) cuando se implementa a una dieta alta en grasas (DAG) en modelos de ratones machos C57BL/6J con obesidad y DM2. Concluyen que la función de estos

péptidos podría ser de tipo protector al desarrollo de DM2, ya que se observó asociación positiva de su expresión con la proliferación de las células β pancreáticas, las cuales producían y secretaban mayores cantidades de insulina ante el estrés prandial, sugiriendo que juega un papel como mecanismo de compensación previa a la aparición de resistencia a la insulina.

Además, el estudio reportó que el péptido glutatión peroxidasa 1 (GSHPX1), cuya función enzimática es proteger a las células y a otras enzimas del daño oxidativo, presentaba una expresión disminuida (OR = 0.30), sugiriendo pérdida de efectos positivos (protectores) ante la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS), ya que su capacidad reductora en el modelo de DM2 (hiperglucemia crónica) no evitaba el deterioro de las células β pancreáticas.⁹

ESTUDIOS PROTEÓMICOS EN MUSCULOESQUELÉTICO

El musculo esquelético (ME) es un órgano regulador de la homeostasis de la glucosa y es reconocido como el principal responsable de la eliminación de glucosa procedente de la dieta, en donde participan distintas vías, destacando la función de los transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT 4), al cual se le atribuye hasta un 80% de captación de glucosa postprandial mediada por la acción de la insulina que promueve la translocación del transportador GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, por una vía que depende de la activación de PI3K y de la cinasa Akt; por lo tanto, el insuficiente reclutamiento de GLUT 4 en la membrana plasmática del musculo esquelético

Tabla 2: Proteínas implicadas en la presentación del fenotipo de DM2.

Proteína	Ubicación	Expresión	Mecanismo	Asociado con	Modelo de estudio	OR	Revista
Catepsina D (CTSD)	Hígado	Sobreexpresión	Degradación de proteínas	RI	Modelo en humanos	1.79	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Deshidrogenasa de retina 1 (ALDH1A1)	Hígado	Sobreexpresión	Formación de ácido retinoico	RI	Modelo en humanos	1.71	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Quimioatrativo del motivo C-C 16 (CCL16)	Hígado	Sobreexpresión	Quimioatrativo para monocitos y linfocitos	RI	Modelo en humanos	1.91	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Hidroxiácido oxidasa 1 (HAOI)	Hígado y páncreas	Sobreexpresión	2-hidroxiácido oxidasa	DM2	Modelos animales	1.69	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Factor de crecimiento/diferenciación 15 (GDF-15)	Hígado y corazón	Sobreexpresión	Regular la inflamación y la apoptosis	RI	Modelo en humanos	1.77	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Inhibidor del activador del plasminógeno 1 PAI-1	Hígado, endotelio, TA	Sobreexpresión	Involucrado en la fibrinólisis	Trombosis DM2	Modelo en humanos	1.65	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Proteína 2 de unión a IGF IGFBP-2	Hígado	Disminución	Inhibe el crecimiento mediado por IGF	DM2	Modelo en humanos	0.64	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Paraoxonasa (PON 3)	Hígado	Disminución	Hidroliza lactonas y se une a HDL	DM2	Modelo en humanos	0.66	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
PPAR-α	Hígado	Sobreexpresión	Plegamiento de otras proteínas	DM2	Modelos animales	/	Edvardsson U et al. <i>Proteomics</i> . 2003;3(4):468-478.
PPAR-γ	Hígado	Sobreexpresión	Plegamiento de otras proteínas	DM2	Modelos animales	/	Edvardsson U et al. <i>Proteomics</i> . 2003;3(4):468-478.
Glutatioón simetasa	Hígado	Sobreexpresión	Reducción de estrés oxidativo	DM2	Modelos animales	/	Tozzo S et al. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2007;321:107.
GRP75	Hígado	Sobreexpresión	Protección contra E. reactivas de O2 (ROS)	DM2	Modelos animales	/	Tozzo S et al. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2007;321:107.
GRP78	Hígado	Disminuye	Plegamiento de otras proteínas	DM2	Modelos animales	/	Kaufman R et al. <i>Nat Rev Mol Cell Biol</i> . 2001;3:41-421.
PDI	Hígado	Disminuye	Plegamiento de otras proteínas	DM2	Modelos animales	/	Nandi A et al. <i>Physiol Rev</i> . 2004;84(2):623-647.
Peroxióxido 1	Hígado	Disminuye	Eliminación de peróxidos	DM2	Modelos animales	/	Tozzo S et al. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2007;321:107.
Lipoproteína lipasa (LPL)	Tejido adiposo (TA)	Disminución	Hidrólisis de triacilglicérols	Hipertriglicéridemia	Modelo en humanos	0.55	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Catepsina O (CTSO)	Tejido adiposo	Sobreexpresión	Degradación de proteínas	DM2	Modelos animales	1.61	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Proteína fijadora de ácidos grasos, adipocito FABP4	Tejido adiposo	Sobreexpresión	Proteína transportadora de ácidos grasos	DM2	Modelo en humanos	1.69	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Galactina-4 (Gal-4)	Intestino y estómago	Sobreexpresión	Modulación de interacciones célula-matriz	DM2	Modelo en humanos	1.69	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Ectonucleótido pirofosfatasa/fosfoesterasa 7 (ENPP7)	Intestino	Sobreexpresión	Convierte esfingomielina en ceramida	DM2	Modelos animales	1.52	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
ACE 2	Intestino, corazón	Sobreexpresión	Formación de angiotensina	DM2	Modelos animales	1.48	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Catepsina Z (CTSZ)	Tejido hemático	Sobreexpresión	Degradación de proteínas	DM2	Modelos animales	1.63	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Proteína antagonista del receptor de IL-1 IL-1ra	Tejido hemático	Sobreexpresión	Respuestas inmunes e inflamatorias	RI	Modelo en humanos	1.75	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Fosfatasa ácida de tipo 5 resistente al tartrato (TR-AP)	Tejido hemático	Sobreexpresión	Enzima metaloproteica glicosilada	DM2	Modelos animales	1.62	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Activador tisular de plasminógeno t-PA	Tejido hemático	Sobreexpresión	Involucrado en la fibrinólisis	DM2	Modelo en humanos	1.63	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
E-selectina (SELE)	Endotelio	Sobreexpresión	Proteína de adhesión a la superficie celular	DM2	Modelo en humanos	1.71	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Ligando de glicoproteína de P-selectina I (PSGL-1)	Endotelio	Sobreexpresión	Molécula de adhesión	DM2	Modelos animales	1.49	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.

Continúa tabla 2: Proteínas implicadas en la presentación del fenotipo de DM2.

Proteína	Ubicación	Expresión	Mecanismo	Asociado con	Modelo de estudio	OR	Revista
α -L-iduronidasa (IDUA)	Endotelio	Sobreexpresión	Hidrólisis de dermatán sulfato	Aterosclerosis	Modelos animales	1.92	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Proteína 2 que contiene el dominio de inmunoglobulina y el conjunto V (VSG2)	Estómago, colon	Sobreexpresión	Desconocida	DM2	Modelos animales	1.55	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Aromático-L-aminooxidasa descarboxilasa DDC	B. hematoencefálica	Sobreexpresión	Descarboxilación de aminoácidos	DM2	Modelos animales	1.51	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Receptor de IL-1 tipo 1 IL-1RT1	Células T	Sobreexpresión	Inflamación	DM2	Modelos animales	1.48	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Célula T e inmunoglobulina y dominio I de mucina / molécula de lesión renal 1 TIM-1/KIM-1	Riñón	Sobreexpresión	Desarrollo de células T colaboradoras	DM2	Modelo en humanos	1.5	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Cadherina-2 (CDH2)	Corazón	Sobreexpresión	Proteína de adhesión celular	DM2	Modelos animales	1.56	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Modulador nodal 1 (NOMO1)	Corazón	Sobreexpresión	Antagoniza la señalización nodal	DM2	Modelos animales	1.4	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Lectina 7 similar a Ig que se une al ácido siálico (SIGLEC7)	Páncreas	Sobreexpresión	Unión dependiente del ácido siálico a las células	DM2	Modelos animales	1.64	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
Proteasa serina S1 miembro de la familia 8 (PRSS8)	Páncreas	Sobreexpresión	Serina proteasa	DM2	Modelos animales	1.52	Beijer K et al. <i>Diabetologia</i> . 2019. 1-9.
REG1 y REG2	Páncreas	Sobreexpresión	Proliferación de células β , secretar más insulina	DM2	Modelos animales	1.5/4.6	Qiu L et al. <i>Mol Cell Proteomics</i> . 2005;4:1311-1318.
VDAC1	Páncreas	Sobreexpresión	Alteración secreción de insulina	DM2	Modelos animales	/	Petyuk VA et al. <i>J Proteome Res</i> . 2008;7(8):3114-3126.
GRP75	Páncreas	Sobreexpresión	Protección contra E. reactivas de O2 (ROS)	DM2	Modelos animales	/	Petyuk VA et al. <i>J Proteome Res</i> . 2008;7(8):3114-3126.
HSP10 y HSP60	Páncreas	Sobreexpresión	Alteración secreción de insulina	DM2	Modelos animales	/	Petyuk VA et al. <i>J Proteome Res</i> . 2008;7(8):3114-3126.
Glucagón	Páncreas	Aumenta	Incremento de glucemia	DM2	Modelos animales	/	Metz TO et al. <i>J Proteome Res</i> . 2006;5(12):3345-3354.
Somatostatina	Páncreas	Aumenta	Incremento de glucemia	DM2	Modelos animales	/	Metz TO et al. <i>J Proteome Res</i> . 2006;5(12):3345-3354.
Glutatiox peroxidasa 1 GSHPX1	Páncreas	Disminuye	Eliminación de efectos tóxicos ROS	DM2	Modelos animales	/	Qiu L et al. <i>Mol Cell Proteomics</i> . 2005;4:1311-1318.
GRP78 y GRP94	Páncreas	Disminuye	Maduración de células beta	DM2	Modelos animales	/	Ahmed M et al. <i>J Proteome Res</i> . 2005;4(3):931-940.
Proteína disulfuro-isomerasa	Páncreas	Disminuye	Plegación correcta de insulina	DM2	Modelos animales	/	Ahmed M et al. <i>J Proteome Res</i> . 2005;4(3):931-940.
Calreticulina	Páncreas	Disminuye	Transcripción de colágeno, desarrollo de nefropatía	DM2	Modelos animales	/	Ahmed M et al. <i>J Proteome Res</i> . 2005;4(3):931-940.
Citoqueratinas	Páncreas	Disminuye	Regulación y proliferación celular	DM2	Modelos animales	/	Ahmed M et al. <i>J Proteome Res</i> . 2005;4(3):931-940.
Proteína 150 regulada por O ₂	Páncreas	Disminuye	Previene apoptosis inducida y desregulación calcio	DM2	Modelos animales	/	Ahmed M et al. <i>J Proteome Res</i> . 2006;5(12):3345-3354.
Insulina	Páncreas	Disminuye	Absorción de glucosa	DM2	Modelos animales	/	Metz TO et al. <i>J Proteome Res</i> . 2002;1(7):509-516.
β -actina	Páncreas	Disminuye	Disfunción de los islotes	DM2	Modelos animales	/	Sánchez JC et al. <i>Mol Cell Proteomics</i> . 2006;5(12):3345-3354.
MAP cinasas	Páncreas	Disminuye	Activación de mitogénesis	DM2	Modelos animales	/	Metz TO et al. <i>J Proteome Res</i> . 2006;5(12):3345-3354.
Malato deshidrogenasa	Páncreas	Disminuye	Al disminuir aumenta glucotoxicidad	DM2	Modelos animales	/	Petyuk VA et al. <i>J Proteome Res</i> . 2008;7(8):3114-3126.

Continúa tabla 2: Proteínas implicadas en la presentación del fenotipo de DM2.

Proteína	Ubicación	Expresión	Mecanismo	Asociado con	Modelo de estudio	OR	Revista
Aconitasa	Páncreas	Disminuye	Al disminuir aumenta glucotoxicidad	DM2	Modelos animales	/	Petyuk YA et al. <i>J Proteome Res.</i> 2008;7(8):3114-3126.
Alfa y delta ATPasa	Páncreas	Disminuye	Al disminuir aumenta glucotoxicidad	DM2	Modelos animales	/	Petyuk YA et al. <i>J Proteome Res.</i> 2008;7(8):3114-3126.
HSP90	Musculoquelético	Sobreexpresión	Plegamiento de otras proteínas	DM2	Modelos animales	/	Hojlund K et al. <i>J Biol Chem.</i> 2003;278(12):10436-10442.
GRP78	Musculoquelético	Sobreexpresión	Plegamiento de otras proteínas	DM2	Modelos animales	/	Hojlund K et al. <i>J Biol Chem.</i> 2003;278(12):10436-10442.
β de (ATP)	Musculoquelético	Disminuye	Regulación síntesis de ATP	DM2	Modelos animales	/	Hojlund K et al. <i>J Biol Chem.</i> 2003;278(12):10436-10442.
Aldolasa A	Musculoquelético	Disminuye	Regulación síntesis de ATP	DM2	Modelos animales	/	Hittel DS et al. <i>Diabetes.</i> 2005;54(5):1283-1288.
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	Musculoquelético	Disminuye	Regulación síntesis de ATP	DM2	Modelos animales	/	Hittel DS et al. <i>Diabetes.</i> 2005;54(5):1283-1288.
Adenilato ciclasa	Musculoquelético	Disminuye	Regulación síntesis de ATP	DM2	Modelos animales	/	Hittel DS et al. <i>Diabetes.</i> 2005;54(5):1283-1288.
HSP27	Musculoquelético	Aumento	Regulación de desarrollo celular	DM2	Modelos animales	/	Mullen E et al. <i>Mol Med Rep.</i> 2011;4(2):229-236.

suele ser uno de los principales factores asociados a la resistencia a la insulina.¹⁰

Se ha descrito que la metilación del gen *GLUT4* es uno de los mecanismos epigenéticos sumamente frecuente que implican desregulación de la expresión génica y de las proteínas del transportador, favoreciendo al fenotipo diabético descontrolado. El promotor *GLUT4* está altamente desmetilado tras la diferenciación de adipocitos, y la metilación en sitios CpG específicos que pueden inhibir la unión del factor nuclear al promotor del gen del receptor y activador del proliferador de peroxisomas (*PPARγ2*).

Algunos estudios proteómicos han identificado alteraciones funcionales en el sustrato de Akt de 160 kDa (AS160) en fenotipos de DM. Se ha descrito que el tráfico de *GLUT4* a la membrana plasmática depende de varios mecanismos entre los que participa la AS160. La AS160 es una proteína que está activa en su estado no fosforilado, por lo tanto, regula de manera negativa la actividad de las proteínas G pequeñas tipo Rab, las cuales participan en el tráfico vesicular del *GLUT4*, condicionando la inhibición de la exocitosis basal del transportador.¹¹

Recientes estudios de proteómica en musculoesquelético han logrado identificar variaciones en el comportamiento y estructura de diversas proteínas funcionales como la proteína de respuesta regulada por glucosa 78 (GRP78). La GRP78 posee un rasgo característico al mantener un mecanismo de acción doble en el retículo endoplásmico (RE): por un lado, funciona como chaperona, esto es, como un asistente que mantiene el plegamiento de otras proteínas recién formadas (síntesis de proteínas) y previene la agregación proteica; por otra parte, regula una vía conocida como respuesta de proteína desplegada (UPR) en condiciones de estrés agudo, para disminuir o detener la síntesis de proteínas y para promover su rápida degradación.

En condiciones normales la GRP78 se une e inhibe a tres proteínas transmembranales distintas que también se conocen como sensores de estrés: la quinasa PERK, la quinasa/endonucleasa IRE1 y el factor de transcripción ATF6. Cuando las respuestas adaptativas no son suficientes para aliviar la carga de proteínas mal ensambladas (sobrecarga o estrés del retículo endoplásmico), la célula se programa para activar cualquiera de las vías de muerte celular programada, apoptosis o necrosis, por medio de la activación de los sensores de estrés. Se ha descrito, además, que la expresión incrementada de GRP78 es secundaria a la presencia de ROS originada por condiciones de estrés agudo, las cuales conducen a modificaciones postraduccionales caracterizadas por un incremento de proteínas (sensores de estrés) mal

plegadas y desnaturalizadas que conducen al fenotipo de resistencia a la insulina.¹²

Otra proteína de importancia descrita en los estudios de proteómica es la proteína sérica de choque térmico 27 (HSP27), la cual es un péptido asociado con la actina citoesquelética con actividad chaperona. La HSP27 actúa como un estabilizador de miofilamentos en condiciones de estrés; además, interfiere con las vías apoptóticas y en la dinámica citoesquelética, controlando la polimerización de actina, siendo parte importante en la citoprotección y en la motilidad celular. Se ha observado que en el fenotipo de DM existe una sobreexpresión de HSP27 disfuncional que sugiere asociación con la resistencia a la insulina. Esta sobreexpresión de HSP27 también suele observarse en glomérulos, ganglios de la raíz dorsal, retina y el área adyacente a la placa aterosclerótica, lo que sugiere una asociación con las complicaciones vasculares de la DM2.¹³

Otro estudio señaló una disminución de la expresión de las enzimas glucolíticas, como la aldolasa A, la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y la adenilato cinasa, en músculo de pacientes obesos. La aldolasa A es una proteína encargada de la degradación de glucosa y otros azúcares para la producción de energía, a su deficiencia se le atribuye alteraciones en el almacenamiento del glucógeno; mientras que la GAPDH es una enzima que participa en el proceso de glucólisis, permitiendo de igual manera el desarrollo de energía; la adenilato cinasa es una enzima liasa que cataliza la interconversión de adenina, ($ATP + AMP \rightleftharpoons 2 ADP$). La expresión disminuida de estas proteínas contribuye a la patogénesis de la DM2.¹⁴

ESTUDIOS PROTEÓMICOS EN HÍGADO

El hígado es un órgano fundamental que cumple funciones vitales en el metabolismo de la glucosa, como su captación, utilización y producción (gluconeogénesis), además, suele estar sujeto a una compleja regulación mediada por la insulina y otras hormonas.

Una de las proteínas más relevantes en los estudios proteómicos que se localizaron en hígado con presencia de alteraciones en su expresión en fenotipos de DM2 ha sido el glutatión S transferasa (GST), la cual pertenece a una familia de enzimas que catalizan la conjugación del glutatión endógeno a una variedad de compuestos electrofílicos, en especial su isoforma $\kappa 1$. Esta isoforma demostró una estrecha relación al aceleramiento del desarrollo de DM cuando se disminuía su expresión. La GST participa en la neutralización de ROS por conjugación enzimática con el péptido eliminador de glutatión.¹⁵

Al igual que en el musculoesquelético, la proteína GRP78 también se encuentra con expresión disminuida en el hígado en pacientes con DM, por lo que una sobreexpresión de GRP78 en el hígado busca mantener la integridad del retículo endoplasmático ante la formación de ROS.¹⁶

La proteína de respuesta regulada por glucosa 75 (GRP75) también mostró en este tipo de estudios un aumento en su expresión, la cual tiene como función la protección a daños producidos por las ROS debido a su sobreexpresión en condiciones fisiológicas en la DM2; por lo tanto, la caída de GRP75 también suele activar respuestas de estrés mitocondrial.¹⁷

ESTUDIOS PROTEÓMICOS EN TEJIDO ADIPOSO

En la génesis de la patología del fenotipo de la diabetes se observó que existen alteraciones metabólicas y topográficas de los adipocitos. Las células grasas son resistentes a los efectos antilipolíticos de la insulina; esto resulta en un aumento de los ácidos grasos libres, lo cual provoca estimulación de la gluconeogénesis y su consecuente alteración en la secreción de la insulina. En este estado, los adipocitos producen grandes cantidades de adipocinas proinflamatorias y ateroscleróticas, que disminuyen la sensibilidad a la insulina y aumentan la lipotoxicidad.

Algunas proteínas con alteraciones en su expresión presentes en el tejido adiposo son: catepsina O, una proteína con actividad proteolítica y/o degradación de proteínas; la lipoproteína lipasa, que es una enzima que en DM sufre una asociación inversa con la disminución de su expresión, la cual se encarga de la hidrólisis de triacilgliceroles y los descompone a ácidos grasos libres, su disminución produce hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia; y por último, la proteína fijadora de ácidos grasos reconocida como una proteína transportadora de ácidos grasos en la que su sobreexpresión está asociada con obesidad, dislipidemia aterogénica y síndrome metabólico.¹⁸

CONCLUSIÓN

Esta revisión presenta una descripción de distintos estudios proteómicos que detallan los resultados y evidencia de los diferentes mecanismos y vías involucrados en el desarrollo de la DM2, con la idea de utilizar estos biomarcadores con la intención de evitar complicaciones por medio de una intervención temprana, oportuna y eficaz en el tratamiento, considerando como dianas la expresión de ciertas proteínas

en los órganos de un individuo previo a la aparición del fenotipo de DM2.

En un futuro, la proteómica podría influir de manera positiva en el abordaje de la DM2 al caracterizar poblaciones vulnerables o promover la medicina de precisión, incluso en el abordaje evaluado por el costo-efectividad.

REFERENCIAS

1. Rojo-Martínez G, Valdés-Hernández S. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2. En: Tratado de diabetes mellitus. España: Editorial Médica Panamericana; 2017, 15-22.
2. Vendrell-Ortega J, Fernández-Veledo S. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. En: Tratado de diabetes mellitus. España: Editorial Médica Panamericana; 2017. 35-46.
3. Riddle Matthew. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care the journal of clinical and applied research and education. Edit American Diabetes Association. 2021;44:40-52.
4. Kraniotou, C. Predictive biomarkers for type 2 of diabetes mellitus: Bridging the gap between systems research and personalized medicine. Journal of Proteomics., Edit Elsevier. 2018.
5. Fernández-Llama P. Aportaciones de la proteómica al estudio de las enfermedades cardiovasculares. Hipertens Riesgo Vasc. Edit. Doyma. 2011;28:16-19.
6. Jiménez-Flores L, Flores-Pérez C, Mares-Álvarez P, Macías-Cervantes H, Ramírez-Emiliano J, Pérez-Vázquez V. Aportaciones de la proteómica en el estudio de la diabetes. Gaceta Médica de México. 2014;150:88-94.
7. López-Villar E, Martos-Moreno G, Chowen J, Okada S, Kopchick J, Argente J. A proteomic Approach to obesity and type 2 diabetes. J Cell Mol Med. 2015;19:1455-1470.
8. Metz TO, Jacobs JM, Gritsenko MA et al. Characterization of the human pancreatic islet proteome by two-dimensional LC/MS/MS. J Proteome Res. 2006;5(12):3345-3354.
9. Qiu L, List EO, Kopchick JJ. Differentially expressed proteins in the pancreas of diet-induced diabetic mice. Mol Cell Proteomics. 2005;4(9):1311-1318.
10. Gómez-Zorita S, Urdampilleta A. El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. Av Diabetol. 2012;28:19-26.
11. Barres R, Zierath J. DNA methylation in metabolic disorders, Am J Clin Nutr. 2011;93:897S-900S.
12. Kaufman R, Scheuner D, Schroder M. The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation, Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;3:41-421.
13. Mullen E, O'Reilly E, Ohlendieck K. Skeletal muscle tissue from the Goto-Kakizaki rat model of type-2 diabetes exhibits increased levels of the small heat shock protein Hsp27. Mol Med Rep. 2011;4(2):229-236.
14. Hittel DS, Hathout Y, Hoffman EP, Houmard JA. Proteome analysis of skeletal muscle from obese and morbidly obese women. Diabetes. 2005;54(5):1283-1288.
15. Sun HD, Ru YW, Zhang DJ et al. Proteomic analysis of glutathione S-transferase isoforms in mouse liver mitochondria. World J Gastroenterol. 2012;18(26):3435-3442.
16. Nandi A, Kitamura Y, Kahn CR, Accili D. Mouse models of insulin resistance. Physiol Rev. 2004;84:623-647.
17. Tozzo E, Ponticello R, Swartz J et al. The dual peroxisome proliferator activated receptor alpha/gamma activator muraglitazar prevents the natural progression of diabetes in db/db mice. J Pharmacol Exp Ther. 2007;321:107.
18. Beijer K, Nowak C, Sundstrom J. In search of causal pathways in diabetes: a study using proteomics and genotyping data from a cross-sectional study. Diabetologia. 2019;62(11):1998-2006.