

REB

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

Revista de Educación Bioquímica
Universidad Nacional Autónoma de México
reb@bq.unam.mx
ISSN (Versión impresa): 1665-1995
ISSN (Versión en línea): 187-3690
MÉXICO

2005

Miguel Cruz / Jaime García Mena / Eduardo López Orduña / Adán Valladares / Reyna
Sánchez / Niels Wachter Rodarte / Rocío Aguilar Gaytán / Jesús Kumate
GENES CANDIDATOS COMO POSIBLES MARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD A
DIABETES TIPO 2

Revista de Educación Bioquímica, septiembre-diciembre, año/vol. 24, número 3-4
Universidad Nacional Autónoma de México
Distrito Federal, México
pp. 81-86

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



GENES CANDIDATOS COMO POSIBLES MARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD A DIABETES TIPO 2*

Miguel Cruz¹, Jaime García-Mena², Eduardo López-Orduña^{1,2}, Adán Valladares¹, Reyna Sánchez¹, Niels Wachter-Rodarte³, Rocío Aguilar-Gaytán¹ y Jesús Kumate¹

RESUMEN

En la última década, la Diabetes Tipo 2 (DT2) se ha convertido en uno de los problemas principales de salud en el mundo, el riesgo de padecerla es mayor en quienes consumen una alimentación hipercalórica, tienen vida sedentaria y antecedentes familiares con DT2. La búsqueda de un gen único causante de la DT2 ha sido infructuosa, sin embargo, hay avances importantes en la identificación de genes relacionados a la DT2 denominados genes candidatos. El procedimiento usual de asociación consiste en seleccionar uno o más genes con base a su función o relación biológica, buscando variantes en la secuencia del ADN que se asocien con el fenotipo de la enfermedad. Hasta ahora se conocen más de 250 genes relacionados con DT2, entre estos destacan genes que codifican para proteínas involucradas en la señalización de la insulina, en el transporte de glucosa, en la síntesis de glucógeno, en la síntesis y absorción de ácidos grasos y en la diferenciación adipocítica.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2, genes candidatos, marcadores de riesgo, SNP, asociación.

ABSTRACT

In the last decade, Type 2 Diabetes (DT2) has become a major public health concern in the world. The risk of suffering diabetes is higher in those with unhealthy life-styles such as excessive caloric diet, sedentary life, and gene susceptibility. The search for a unique gene responsible of DT2 has been fruitless; but there are advances in the so-called candidate genes. The typical procedure of gene association consists on selection of one or several genes, based on their functional or biological relationship to the disease, searching for genetic variants correlating with the phenotype. More than 250 genes have been associated with DT2. Among them, there are genes which codify for proteins involved in insulin signaling, glucose transport, synthesis and absorption of fatty acids, glycogen synthesis and adipocyte differentiation.

KEY WORDS: Type 2 Diabetes, candidate genes, risk markers, SNP, association.

DIABETES TIPO 2

La Diabetes Tipo 2 (DT2) pertenece a un grupo de alteraciones metabólicas de carácter heterogéneo con grado variable de predisposición hereditaria y participación de diversos factores ambientales. La DT2 se caracteriza por hiperglucemia persistente debido

a la resistencia a la acción de la insulina o por la deficiencia en la producción de la misma, afectando el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas (1). La DT2 tiene un origen complejo y multifactorial, asociándose principalmente con obesidad, concentración elevada de

triacilglicerolos, baja concentración de colesterol-HDL y resistencia a la acción de la insulina (1).

La participación de factores genéticos relacionados con la susceptibilidad a padecer la DT2, se asocian fuertemente cuando existen antecedentes heredo-familiares de diabetes (1).

*Recibido: 15 de mayo de 2005 Aceptado: 13 de septiembre de 2005

¹Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI). México, D.F. C.P. 06720. México, D.F. Correo E: mcruzl@yahoo.com ²Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN. ³Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, CMN SXXI.

La morbo-mortalidad y la incapacidad laboral temprana generada por la DT2 es la causa más importante de demanda de atención médica. El costo médico en Servicios de Salud por complicaciones en pacientes con DT2 es uno de los más altos. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el costo de atención de los pacientes con DT2 en el año 2000 fue de 552 millones de pesos, de los cuales el 47% del total se aplicó en costos directos y 23% en el tratamiento de la insuficiencia renal por nefropatía diabética (2).

ENFERMEDADES GENÉTICAS COMPLEJAS: EL RETO DE LA ASOCIACIÓN Y LA CAUSALIDAD

Las enfermedades denominadas hereditarias son la consecuencia de las alteraciones a nivel genético que se transmiten de generación en generación. Entre las enfermedades monogénicas el fenotipo del individuo es clínicamente aparente y detectable, facilitando la relación gen-mutación-patología. En las enfermedades multigénicas, las mutaciones se localizan en más de un gen y por lo tanto la afección se presenta como el resultado del conjunto de alteraciones en cada uno de ellos, convirtiéndola en una enfermedad compleja y multifactorial. Los estudios de asociación gen-enfermedad se basan en las características fenotípicas observables en una enfermedad o síndrome, es decir, de la manifestación de las interacciones entre el genotipo del individuo y los factores ambientales. Los retos en el estudio de asociación genética en humanos implican los siguientes puntos: en primer lugar el diagnóstico adecuado de la enfermedad para evitar un error de clasificación de los sujetos seleccionados como sanos o enfermos; en segundo lugar la elección adecuada de ambos grupos a estudiar, que deben ser com-

parables en cuanto a edad, sexo, grupo étnico, nivel socio-económico e incluso nivel de escolaridad. En tercer lugar está el tamaño de la muestra y la población a estudiar, es decir, si se va a realizar un análisis basado en población abierta, un estudio de casos vs controles o una aproximación por el estudio de familias (3).

La aplicación de las técnicas de biología molecular ha propiciado la búsqueda de marcadores genéticos asociados a diversas enfermedades y síndromes para un diagnóstico y tratamiento oportuno. Sin embargo, el factor limitante a la fecha ha sido la disponibilidad de verdaderos marcadores genéticos de causalidad para las distintas enfermedades multigénicas como la DT2. Con la información de la secuencia completa del genoma humano ha sido posible realizar genotipificaciones empleando los denominados polimorfismos de un solo nucleótido o SNP ("single-nucleotide polymorphisms") para realizar a gran escala estudios de asociación con la enfermedad (4).

Posterior a la identificación de los SNP, es necesario identificar el gen asociado a la DT2. Esta tarea puede ser laboriosa debido a que la distancia entre SNP suele ser tan grande que incluye hasta 10 genes. Una vez que el mapeo fino ha revelado el gen asociado al padecimiento, se busca la funcionalidad analizando el nivel de expresión del gen en el tejido específico y el análisis de la proteína correspondiente en el paciente. El estudio de asociación permite efectuar una clara discriminación acerca de su contribución directa (causalidad) a la patología o su asociación.

Hasta el momento se han reportado casi 3 millones de SNP en el genoma humano y de éstos solamente el 25% están asociados a una patología. Estas asociaciones a su vez están bajo la influencia de la región geográfica y de la mezcla poblacional.

Estas asociaciones a su vez están bajo la influencia de la región geográfica y de la mezcla poblacional. La presencia de una asociación gen-enfermedad estadísticamente significativa facilita la detección de estas variantes moleculares en poblaciones con mayor riesgo para desarrollar cierta enfermedad, pudiendo ser empleadas como marcadores de riesgo o susceptibilidad (4).

GENES CANDIDATOS Y DT2

En contraste con la diabetes tipo 1 que tiene una estrecha relación con los genes del sistema HLA, en la DT2 no ha sido posible establecer un gen único involucrado con la enfermedad (3). A la fecha se ha demostrado la participación de diversos alelos en las regiones cromosómicas 1q25.3, 2q37.3, 3p24.1, 3q28, 10q26.13, 12q24.31, y 18p11.22 con una asociación significativa y se han descrito más de 250 genes relacionados con la DT2. Entre éstos destacan los genes que codifican para las proteínas involucradas en la señalización de la insulina, en el transporte de la glucosa, en la síntesis del glucógeno, en la síntesis y absorción de los ácidos grasos y en la diferenciación de los adipocitos. En la Tabla I se mencionan los genes con mayor probabilidad para ser marcadores de susceptibilidad. A continuación se describen los polimorfismos más frecuentemente asociados con la DT2.

A) CALPAÍNA 10 (CAPN10)

Aunque sólo se conocen algunas repercusiones de los polimorfismos en la funcionalidad del gen CAPN10, en la actualidad es uno de los pocos genes que parece estar asociado no sólo al riesgo de padecerla, si no también a la causalidad de la DT2, al demostrarse que es una parte importante del sistema de secreción de la insulina (5).

Se han demostrado varios polimorfismos en el gen de la CAPN10,

TABLA I

GENES CANDIDATOS ASOCIADOS A DIABETES TIPO 2

Gene	Alias	Localización cromosómica	Cambios asociados a DT2	Función del gene/fenotipo asociado
CAPN10	CAPN10 o GPR35 dada su cercanía.	cromosoma 2q37.3, tamaño de 51.86 kb, de 241238803 a 241290665 (NCBI gi:13279049)	SNP43, Ins/del 19, SNP63	Sus diferentes productos se localizan en la membrana celular o en el citoplasma. Tiene actividad enzimática intracelular tipo cisteín-proteasa. Pertenecce al grupo de las peptidasas de las calpaínas.
PPAR- γ 2	PPARG1, PPARG2, HUMPPARG, NR1C3	cromosoma 3p25, tamaño de 146.97 kb, de 12303887 a 12450855 (NCBI gi:62865854)	Pro12Ala	Proteína nuclear involucrada en rutas metabólicas principalmente en la vía de los ácidos grasos. Presenta una actividad de receptor nuclear dependiente de ligando similar a los receptores para hormonas esteroides.
PPARGC1A	PGC1, PGC1A, PPARGC1, PGC-1(alpha),	cromosoma 4p15.1, tamaño de 107.30 kb, de 23577210 al 23469908 (NCBI gi:29570796)	Gly482Ser	Se localiza en el núcleo y en el citoplasma. Está involucrado en el procesamiento del ARNm, en la diferenciación del adipocito, en la gluconeogénesis, en la oxidación de los ácidos grasos, en la termorregulación, como receptor nuclear y como cofactor transcripcional.
UCP-1	SLC25A7	cromosoma 4q28-q31, tamaño de 9.15 kb, del 141847612 a 141838461 (NCBI gi:13259544)	-3826 A/G	Se localiza en la membrana de las mitocondrias del tejido adiposo café en mamíferos. Participa en el transporte de protones.
UCP-2	UCPH, SLC25A8	cromosoma 11q13, tamaño de 9.01 kb, del 73372000 al 73362992 (NCBI gi:13259540)	Gly866Ala	Se encuentra presente en la membrana interna de la mitocondria. Esta involucrada en la unión y en el transporte de protones. Tiene relación con el desarrollo de la obesidad.
UCP-3	SLC25A9, sermeeby	cromosoma 11q13, tamaño de 8.81 kb, del 73397788 al 73388974 (NCBI gi:13259545)	Cys55Thr	Se encuentra presente en la membrana de la mitocondria. Está involucrada en el metabolismo de los lípidos y el intercambio gaseoso durante la respiración, así como en el transporte de protones.
UCP-3	SLC25A9, sermeeby	cromosoma 11q13, tamaño de 8.81 kb, del 73397788 al 73388974 (NCBI gi:13259545)	Cys55Thr	Se encuentra presente en la membrana de la mitocondria. Está involucrada en el metabolismo de los lípidos y el intercambio gaseoso durante la respiración, así como en el transporte de protones.
IRS-1	HIRS-1	cromosoma 2q36, tamaño de 64.74 kb, del 227490001 al 227425262 (NCBI gi:5031804)	Gly972Arg	Es una proteína citoplasmática que se une al receptor de la insulina y activa la cascada de señalización de la glucosa.
SUR1	SUR, PHHI, SUR1, ABCC8, ABC36	cromosoma 11p15.1, tamaño de 84.02 kb, del 17455025 al 17371008 (NCBI gi:25777631)	Glu23Lys	Es un miembro de la superfamilia de proteínas ABC que unen ATP y transportan varias moléculas intra y extra membrana. Algunas mutaciones se han asociado con diabetes tipo 2.
GRELINA	GHRL, MTLRP	cromosoma 3p26-p25, tamaño de 5.22 kb, del 10307598 al 10302378 (NCBI gi:49574538)	Arg51Gln Gly274Ala Leu72Met	Es un ligando endógeno para el receptor de la hormona del crecimiento (GH) y regula la secreción de la GH. Está involucrada en la señalización célula a célula acoplado a proteínas G.
ADIPO	ACDC, APM1, GBP28, ACRP30, ADIPOQ	cromosoma 3q27, tamaño de 15.80 kb, del 188043165 al 188058961 (NCBI gi:44890057)	Thr45Gly Gly276Thr	Es una proteína integral que se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. Es una hormona secretada por los adipocitos que regula la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

asociados con el riesgo a padecer DT2, particularmente el SNP43, el 19 (inserción/delección 19) y el 63, siendo el polimorfismo SNP43 el que se asocia con un riesgo tres veces mayor de padecer diabetes en sujetos México-americanos y en poblaciones del norte de Europa. Sin embargo, este hallazgo ha arrojado resultados variables en otras poblaciones con el genotipo G/G o el genotipo G/A + A/A (6). Al parecer estos polimorfismos están asociados con una disminución de los mensajeros para la CAPN10 a nivel de músculo y en estados de resistencia a la insulina.

B) RECEPTOR ACTIVADOR DE LOS PEROXISOMAS (PPAR)

Los PPARs son factores de transcripción que pertenecen a la subfamilia de receptores a hormonas nucleares. Los PPARs forman heterodímeros con los receptores X de los retinoides (RXRs) y regulan la transcripción de varios genes. Existen varios subtipos como el PPAR-alfa, el PPAR-delta y el PPAR-gamma. El PPAR- γ 2 participa en la regulación del almacenamiento de los ácidos grasos en el adipocito y se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco y en menor cantidad en el tejido adiposo café y en el músculo. El polimorfismo Pro12Ala se ha asociado con mayor riesgo de obesidad y con mayor índice de cintura-cadera (ICC) (7). Varios estudios lo han relacionado con bajo índice de masa corporal (IMC), con una mejor sensibilidad a la insulina y una reducción en la frecuencia a padecer DT2 (8).

C) COACTIVADOR-1 DEL PPAR- γ 2 (PGC-1)

El PGC-1 es una proteína nuclear involucrada en el metabolismo oxidativo en la mitocondria. Se han identificado dos subtipos el *a* y el *b*.

El subtipo *a* se descubrió como un gen termorregulador en el tejido adiposo café y posteriormente se demostró que interviene en múltiples etapas de diversos procesos metabólicos como la biogénesis mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos y la gluconeogénesis. El PGC-1 participa en la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT-4) y en la gluconeogénesis hepática (9). Recientemente se ha descrito que el polimorfismo Gly482Ser también tiene relación con el riesgo de padecer DT2 (9).

D) PROTEÍNAS DESACOPLADORAS (UCP) Y RECEPTOR β 3 ADRENERGICO (ADR β 3)

Las UCP2, UCP3 y el receptor β 3 adrenérgico (ADR β 3) son proteínas involucradas en regulación del balance de energía controlando negativamente la secreción de la insulina con una disminución del ATP generado en el metabolismo de la glucosa. Recientemente se demostró que el polimorfismo Gly866Ala contribuye a la variación en los niveles de secreción de la insulina en plasma (10). Asimismo, se ha demostrado que el polimorfismo Cys55Thr de UCP3 se asocia con obesidad y DT2 en sujetos caucásicos franceses (10).

E) SUSTRATO DEL RECEPTOR DE LA INSULINA-1 (IRS-1)

EL IRS-1 es una proteína citosólica, se expresa en casi todo los tejidos y tiene varios sitios de fosforilación, uno al receptor de insulina y el otro al dominio SH2 de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI-3 cinasa) para la activación y translocación de los transportadores de glucosa. La variante Gly972Arg del IRS-1 es la más frecuente en pacientes con DT2. Diversos datos sugieren que este polimorfismo, esta relacionado con un defecto en la interacción entre la PI-3 cinasa lo cual afecta el control de la glucosa (11). Los por-

tadores de G972R muestran características similares a los sujetos con síndrome de resistencia a la insulina como niveles altos de triacilglicérols, de ácidos grasos libres, de la relación colesterol total/C-HDL (colesterol de la lipoproteínas de alta densidad), de la presión sanguínea sistólica, microalbuminuria y en el grosor de la íntima-media, así como niveles muy bajos de insulina. Esta variante contribuye al riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica asociada con la DT2 produciendo anormalidades metabólicas relacionadas a la resistencia a la insulina (11). El polimorfismo Thr608Arg al parecer contribuye a la resistencia a la insulina por daño en la señalización metabólica a través de las vías dependientes de la PI-3 cinasa (12).

F) RECEPTOR DE LA SULFONILUREA ["CASSETTE" QUE UNE ATP, SUBFAMILIA C, MIEMBRO 8 (ABCC8)] / (SUR1)

Las sulfonilureas son fármacos ampliamente usadas como hipoglucemiantes orales que promueven la secreción de insulina en los pacientes con DT2 e interactúan con el receptor de sulfonilureas de las células beta pancreáticas e inhiben la conductancia del canal de potasio dependiente de ATP (K(ATP)). El ABCC8 o SUR1 es un miembro de la superfamilia de ATPasas de tráfico o "cassettes" que unen ATP (13). El polimorfismo G/A en el nucleótido 9, cosegrega con el fenotipo de la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente infantil. El polimorfismo Glu506Lys reportado en pacientes filandeses con hiperinsulinemia congénita autosómica dominante y produce una reducción, aunque no la pérdida completa, de la actividad del K(ATP) con pérdida de la capacidad secretora de la insulina en la etapa temprana adulta (13).

G) GRELINA

La grelina es el ligando endógeno del receptor para la hormona de crecimiento (GHSR) y se relaciona con la regulación de la liberación de la hormona de crecimiento (GH) de la pituitaria y de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento hipotalámica (GHRH). En este gen se han reportado diversos polimorfismos en niños altos y obesos, donde las variantes Leu72Met y Arg51Gln se asocian con una baja secreción de la insulina inducida por glucosa y con un alto índice de masa corporal (14).

H) ADIPONECTINA

La adiponectina (Acrp30) es una hormona secretada por los adipocitos que regula la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Controla el metabolismo del peso corporal, a través de la acción de la insulina en el músculo e hígado, incrementando la oxidación de los ácidos grasos en el músculo. El polimorfismo Arg112Cys se asocia con altos niveles de adiponectina en plasma. Se han reportado también 12 SNPs en el gen de la adiponectina (apM1) siendo el SNP10 el más frecuente en sujetos obesos (15).

PERSPECTIVA DE LA MEDICINA GENÓMICA PARA DEFINICIÓN DE GENES ASOCIADOS A FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES DE LA DT2

La DT2 es un problema prioritario de salud en México relacionado con el cambio del estilo de vida y los factores genéticos que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. Es importante resaltar que los mexicanos tenemos alto riesgo para el desarrollo de la DT2. Las consecuencias son evidentes ya que la diabetes es ahora una de las principales causas de muerte en el país. Por esta razón es relevante indagar los mecanismos que hace a los mexicanos más susceptibles a este padecimiento. Indudablemente las costumbres alimenticias actuales y la falta de actividad física tienen un papel preponderante. Para el clínico es indispensable indagar los factores de riesgo conocidos para la DT2, pero para el investigador es fundamental indagar cuáles son los genes asociados con la susceptibilidad. El análisis de los genes estudiados en otras poblaciones podría ser un punto de partida. En la población mexicana existen pocos trabajos encaminados a conocer el perfil genético de la población y su relación en individuos

sanos y las complicaciones que presenta el paciente con DT2 durante el curso de la enfermedad.

Los avances son promisorios en términos de asociación con la DT2, sin embargo, no existen evidencias suficientes que permitan usar a los SNP como un diagnóstico molecular. Sería deseable iniciar el estudio de genes candidatos a largo plazo tanto en los pacientes con DT2 como en los individuos sanos. Al mismo tiempo tener la historia clínica de los participantes, los estudios de gabinete y bioquímicos que permitan conocer el estado de salud y/o enfermedad al momento del estudio. Sabemos que el paciente con DT2 desarrolla complicaciones durante la evolución de la enfermedad. Con este enfoque de gen-tiempo-complicaciones, se podría llegar a conocer que papel tienen los polimorfismos como marcadores de riesgo en el diagnóstico molecular de la DT2. Sin embargo, dada la baja asociación de los SNPs con la DT2, es necesario continuar con el mapeo fino para encontrar otras variantes alélicas y su relación entre los genes que permitan entender como los genes-medio ambiente, desencadenan las alteraciones metabólicas en el desarrollo de la DT2.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association (2005) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 28: S37-S42.
2. Aguirre H, Báez B, Soto M, Galindo R y Wachter N (2000) Demanda de atención médica en el IMSS por derechohabientes de 65 años y mayores. Análisis epidemiológico. *Rev Med IMSS* 38: 39-52.
3. Cardon L R y Bell J I (2001) Association study designs for complex disease. *Nat Rev Genet* 2: 91-99.
4. Florez J C, Hirschhorn J y Altshuler D (2003) The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4: 257-291.
5. Horikawa Y, Oda N, Cox N J, Li X, Orho-Melander M, Hara M, Hinokio Y, Lindner T H, Mashima H, Schwarz P E, del Bosque-Plata L, Horikawa Y, Oda Y, Yoshiuchi I, Colilla S, Polonsky K S, Wei S, Concannon P, Iwasaki N, Schulze J, Baier L J, Bogardus C, Groop L, Boerwinkle E, Hanis C L y Bell G I (2000) Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 26: 163-175.

6. Horikawa Y, Oda N, Yu L, Imamura S, Fujiwara K, Makino M, Seino Y, Itoh M y Takeda J (2003) Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 244-247.
7. Kersten S, Desvergne B y Wahli W (2000) Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 405: 421–424.
8. Doney A, Fischer B, Frew D, Cumming A, Flavell D M, World M, Montgomery H E, Boyle D, Morris A y Palmer C N (2002) Haplotype analysis of the PPARgamma Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight. *BMC Genet* 13: 3-21.
9. Attie A D y Kendziorki, C M (2003) PGC-1alpha at the crossroads of type 2 diabetes. *Nat Genet* 34: 244-245.
10. Sesti G, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, D'Adamo M, Del Guerra S, Lauro D, De Nicolais P, Sbraccia P, Del Prato S, Gambardella S, Federici M, Marchetti P y Lauro R. (2003) A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes* 52: 1280–1283.
11. Marini M A, Frontoni S, Mineo D, Bracaglia D, Cardellini M, De Nicolais P, Baroni A, D'Alfonso R, Perna M, Lauro D, Federici M, Gambardella S, Lauro R y Sesti G (2003) The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an atherogenic profile in offspring of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3368-3371.
12. Esposito D L, Li Y, Vanni C, Mammarella S, Veschi S, Della Loggia F, Mariani-Costantini R, Battista P, Quon M J y Cama A (2003) A novel T608R missense mutation in insulin receptor substrate-1 identified in a subject with type 2 diabetes impairs metabolic insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1468-1475.
13. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft F M y Laakso M (2003) A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet* 361: 301–307.
14. Korbonits M, Gueorguiev M, O'Grady E, Lecoer C, Swan D C, Mein CA, Weill J, Grossman A B y Froguel P (2002) A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 4005-4008.
15. Wong G W, Wang J, Hug C, Tsao T S y Lodish H F (2004) A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101: 10302-10307.