



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas
ISSN: 1870-0195
rmcf@afmac.org.mx
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
México

Lozano Guzmán, Eduardo; Reza García, Oscar; Urtiz Estrada, Norma; López Guzmán, Olga Dania;
Vertiz Hernández, Ángel Antonio
Polimorfismos genéticos asociados a la diabetes mellitus tipo 2
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 41, núm. 4, octubre-diciembre, 2010, pp. 7-17
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Revisión Bibliográfica

Polimorfismos genéticos asociados a la diabetes mellitus tipo 2

Genetics polymorphisms associated to type 2 diabetes mellitus

Eduardo Lozano Guzmán, Oscar Reza García, Norma Urtiz Estrada,
Olga Dania López Guzmán, Ángel Antonio Vertiz Hernández

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más común de diabetes. Se sabe que muchos factores ambientales, incluyendo una dieta alta en calorías y la inactividad física, influencian su desarrollo. Sin embargo, los factores genéticos han mostrado ser una contribución individual en la susceptibilidad para esta condición. De hecho, los polimorfismos pudieran constituirse en marcadores genéticos que conlleven una identificación anticipada de riesgo a DM2. Sin embargo, algunos polimorfismos, en especial los asociados al CYP3A4, pudieran estar relacionados a una inhibición en los efectos terapéuticos de los hipoglucemiantes orales, con la consecuente afectación a pacientes. El propósito de la presente revisión bibliográfica es hacer una recopilación de datos de diferentes artículos de revistas científicas avocados a evaluar el efecto y la relación con algunos factores genéticos, tales como los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés) con la DMT2, que han adquirido gran relevancia en los últimos años. Se han clasificado en base al nivel de asociación con diabetes en estratos por etnias.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common form of diabetes, although several environmental factors, including a high-calorie diet and physical inactivity influence its development. In addition, genetic factors have shown to contribute to individual susceptibility to this condition. In fact, the polymorphisms could be genetics markers that give early identification of risk to T2DM. Further, some of these polymorphisms like CYP3A4, could be involved in bad metabolism of drugs in diabetic population. Due this, the purpose of the following review is to make a compilation of data from different articles of scientific journals that evaluate the effect and the relationship of genetic factors, such single nucleotide polymorphisms (SNPs) with type 2 diabetes mellitus. These factors have acquired a high importance in recent years. The articles have been classified according to the association level shown for diabetes in stratified ethnic groups.

Palabras clave: polimorfismo, diabetes, raza, polimorfismo de un solo nucleótido.

Keywords: polymorphism, diabetes, race, single nucleotide polymorphism.

Correspondencia

M.C. Eduardo Lozano Guzmán
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Juárez del Estado de Durango
Av. Veterinaria S/N. Col. Valle del Sur. C.P. 34120
Tel. (618) 130 1111 y (618) 130 1120
e-mail: elozano@ujed.mx

Fecha de recepción: 9 de julio de 2010
Fecha de recepción de modificación: 20 de septiembre de 2010
Fecha de aceptación: 1 de octubre de 2010

Conforme con las cifras de la organización mundial de la salud (OMS), existen alrededor de 140 millones de personas con diabetes mellitus tipo 2, (DM2), en el mundo y se espera que para los próximos 25 años esta cifra se eleve a un poco más del doble. Puede considerarse que el aumento será de casi un 40% en países desarrollado y de un 70% en países en vías de desarrollo como México¹. De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA), la prevalencia nacional de DM2 en hombres y mujeres adultos de más de 20 años fue de 7.5%, y fue mayor en mujeres (7.8%) que en los hombres (7.2%). Para el 2006 y de conformidad con la información de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, la prevalencia había aumentado a 14%, lo que representa un total de 8 millones de personas con diabetes. La diabetes ocupa el primer lugar en número de defunciones por año en nuestro país. La importancia de desarrollar nuevos fármacos se desprende por sí sola, sin embargo, el diagnóstico temprano, sea por nuevos métodos de análisis o por identificación de marcadores genéticos, es ya una necesidad de prevención y control que puede inducir a una menor dependencia de medicamentos².

La relevancia del estudio de los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés) es doble, por una parte se tiene la posible alteración en el metabolismo de fármacos, entre ellos los hipoglucemiantes, debido a la presencia de alguno de estos polimorfismos y por otra, la asociación de estos polimorfismos a riesgo de padecer DM2, usándolos como marcadores genéticos. En cuanto a la primera parte, hay que señalar que el principal elemento encargado del metabolismo de fármacos es el citocromo P450, que es una familia particular de enzimas. Las familias 1, 2 y 3 de este citocromo, (denominadas CYP1, CYP2 y CYP3), codifican las enzimas que intervienen en la mayor parte de las biotransformaciones medicamentosas. La familia 3, en especial, contiene una única subfamilia que comprende cuatro genes: el CYP3A4 (citocromo principal del hígado), y otras como CYP3A5, CYP3A7 que se expresan en tejidos extrahepáticos y en hígado fetal, entre otros³. El CYP3A4 es el más abundante en el hígado humano (30% a 40% del total) y es responsable del metabolismo de los hipoglucemiantes orales, aparte de intervenir en el metabolismo de otros fármacos como antidepresivos, antibióticos, quimioterapéuticos, anticonvulsivos, anti-VIH, analgésicos/anestésicos, antifúngicos, inmunosupresores, antimicrobianos, antihistamínicos, antiinflamatorios, etc.^{4,5}, lo cual representa más del 60% de los fármacos de uso clínico en la actualidad.⁶ En el caso particular de diabéticos, se puede esperar que la presencia de un SNP en esta familia de enzimas pueda acarrear una alteración en el metabolismo de los hipoglucemiantes usados, sea que se metabolice rápidamente y por tanto no cumplan su función terapéutica por excretarse de forma rápida o bien, que se metabolicen muy lentamente con las posibles consecuencias toxicológicas por acumulación en el organismo.⁷ Por ello los polimorfismos genéticos, en especial los asociados al CYP3A4, son uno de los factores que

mejor explican las enormes diferencias en biotransformación que se observan entre individuos de una misma población, (y entre poblaciones diferentes), en cuanto a la capacidad para metabolizar un fármaco.⁸

Por otro lado, se tiene la asociación de SNPs como marcadores genéticos. Se ha estimado que es posible detectar, en la secuencia genética, diferencias de nucleótidos entre individuos no emparentados, (en promedio un cambio cada 103 nucleótidos). Si estas variaciones en la secuencia de DNA, es decir polimorfismos de DNA, pueden seguirse de una generación a la siguiente, pueden servir como marcadores genéticos para estudios de ligamiento. Actualmente se utiliza un panel de 104 polimorfismos, cuyas localizaciones han sido mapeadas en el genoma humano, para los estudios de ligamiento genético. Los SNPs constituyen el tipo más abundante y útil para la construcción de mapas genéticos de alta resolución.⁹ Debido a esto, la investigación de polimorfismos asociados a DM2 ha ido cobrando más importancia debido a que se espera tener, en un futuro cercano, una serie de marcadores genéticos que incluyan los polimorfismos, para estimar tempranamente el riesgo de desarrollar diabetes desde una temprana edad en aquella población que los presente.

En el presente trabajo se hizo una recopilación de información de diferentes bases de datos como la Highware press, Ebsco, Pub-med y Science-direct, en las cuales se encontraron un total de 20 690 artículos de diferentes fuentes que reportan factores genéticos asociados a DM2. De estos, 61 estaban relacionados directamente con estudios de SNP asociados a DM2. De éstos, 31 no reportan una evidencia clara de asociación del SNP estudiado con DM2, por lo que el presente trabajo está primordialmente abocado a los 30 artículos restantes que reportan factores genéticos directamente asociados a la DM2. Adicionalmente se citan trabajos del presente año en la parte de discusiones los cuales complementan la información vertida previamente. Los SNPs, en diferentes poblaciones de todo el mundo, han estado asociados a diversas razas como la asiática y europea, y a algunos países de África, y diversos lugares de América. Sin embargo, hasta el presente trabajo, sólo se habían encontrado dos estudios realizados en población mexicana. Casi todos los estudios mostraron una asociación, aunque en distinto grado, de algún SNP con DM2. La presencia de DM2 en el mundo es muy heterogénea, por ejemplo, los indios "pimas" de Arizona es el grupo con la más alta prevalencia a nivel mundial (más del 60%); sin embargo, los esquimales muestran la menor prevalencia mundial. Tan sólo en Estados Unidos, donde la población tiene más o menos los mismos hábitos alimenticios y medio ambiente similar, los inmigrantes hispanos presentan una prevalencia de DM2 del 12 al 20%, en contraposición a los afroamericanos que presentan alrededor del 10% y a los americanos blancos no hispanos, cuya prevalencia se sitúa entre el 3 y 8%¹. Estos datos hacen suponer que no sólo la

alimentación juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, sino que debe haber una influencia importante de los factores genéticos de dichas poblaciones. De ahí que muchos investigadores se hanocado al estudio de los SNP.

El número de estudios en investigación para determinar si hay algún gen o afección genética que este asociado al desarrollo de DM2 va en aumento y es abundante, por ello, la información se ha estructurado de acuerdo a las etnias en las que se ha realizado el estudio y de acuerdo al grado de asociación del SNP con DM2, expresado en la última columna como alto o bajo. El resumen se encuentra en la Tabla 1.

Poblaciones asiáticas: en el trabajo de Tan¹⁰, en población China, se estudiaron 1102 chinos con DM2 y 743 sujetos sanos para determinar polimorfismos del gen de la resistina asociados con la prevalencia de DM2. La determinación del polimorfismo se hizo mediante PCR y se encontró que el polimorfismo +62G→A del gen de la resistina de la región 3' intrasladada juega un papel importante en la patogénesis de la DM2 y la resistencia a la insulina, así como una asociación a la hipertensión. El gen de la metalotionina 1 y 2 también ha sido estudiado por Yang en 851 chinos, (397 con diabetes y 454 controles) se encontró que el polimorfismo rs8052394 del gen de la metalotionina A fue significativamente asociado con la incidencia de la diabetes¹¹. Por otra parte, estudios realizados por Furukawa¹² en población Japonesa, en el cual se estudiaron 405 pacientes con diabetes y 340 pacientes controles no diabéticos por medio del sistema de ensayos de genotipificación Taqman, se reveló que el polimorfismo rs7923837 en el alelo G del gen IDE-KIF11-HHEX estuvo estrechamente relacionado a DM2. Yamada¹³ reporta que el polimorfismo 13989 A → G (Ile118Val) del citocromo P450, del gen CYP3A4, estuvo estrechamente asociado con DM2. Se ha demostrado que existen diferencias en el metabolismo de la pioglitazona en los grupos estudiados. En el estudio realizado por Doi¹⁴ se da seguimiento a 976 (con edades entre 40 y 79 con una tolerancia normal a la glucosa), y se investigó el impacto del polimorfismo E23K en los cambios de la tolerancia a la glucosa. Se confirmó esta asociación en un estudio de cohorte seccional de 2862 sujetos: el riesgo para la progresión a diabetes fue significativamente más alta en sujetos con el genotipo E/K y K/K que en aquellos con el genotipo E/E. Y en otro estudio de Yamada¹⁵, en el cual se genotipificaron muestras de 4853 individuos Japoneses, se determinó que el polimorfismo -603 A→G, del gen del factor 3 de coagulación (F3), representó un factor de riesgo para diabetes.

En cuanto a población Koreana, se secuenció el gen KCNJ11 para identificar polimorfismos en común usando muestras de ADN de 24 Koreanos, de los 14 polimorfismos encontrados se volvieron a genotipificar 761 pacientes con DM2 y 630 controles no diabéticos, por medio de secuencia genómica. Se determinó que los polimorfismos g.67G>A y g.1009A>G

del gen KCNJ11 (gen Kir6.2), estuvieron asociados con un riesgo incrementado a la diabetes¹⁶. Estudios realizados en la India revelaron que los polimorfismos -511C/T del gen de la interleucina 1B y el polimorfismo VNTR de la IL-1RN estuvieron significativamente asociados con un riesgo en el incremento a la DM2¹⁷. Y en otro estudio mas, realizado por Vasudevan¹⁸ en la población de Malasia, se determinó que el polimorfismo G2350A del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) estuvo asociado con DM2.

Poblaciones caucásicas: la más consistente evidencia de polimorfismos de un sólo nucleótido asociados a DM2 se tiene en Estados Unidos de América, con los polimorfismos rs2206656, rs1570179, rs3787345, rs754118, rs3215684, rs2282147, rs718049 y 1484insG del gen PTPN1 (Protein tyrosine phosphatase 1B), estos hallazgos sugieren que el gen PTPN1 es un contribuidor significante para la susceptibilidad a la DM2 en poblaciones caucásicas¹⁹. También existen estudios realizados en poblaciones *Amish* en Estados Unidos de América, en los cuales se detectaron dos polimorfismos de un sólo nucleótido asociados a la DMT2: rs2275703 y rs617698 en los intrones 4 y 2 del gen de la Calsequestrina. Estos hallazgos muestran similitud con los hallazgos encontrados en los caucásicos de Utah y sugieren también que variaciones del gen de la Calsequestrina 1 pueden influir en el riesgo a diabetes²⁰. Similar conclusión reporta Damcott²¹ para el polimorfismo rs242564 en la región del promotor P1 del gen del factor nuclear del hepatocito 4-α-HNF4A-. Otro estudio realizado en poblaciones caucásica también revelan la existencia de algunos polimorfismos asociados a la DM2: rs11868035, rs2236513, rs6502618 y rs1889018 de la región 5' del gen de los factores que enlazan el elemento regulatorio del esterol -SREBFs-²². Henian²³ compara los polimorfismos -232G con los homozigoticos -232C/C y reporta una alta prevalencia, tanto en sujetos canadienses como en caucásicos. Se determinó que el polimorfismo promotor -232C→G, del gen de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa PCK1, estuvo asociado con la diabetes en ambas poblaciones. En el norte de Europa se identificaron dos polimorfismos de un sólo nucleótido que mostraron una asociación muy fuerte con la DM2, ambos situados en el gen de la calsequestrina en regiones no codificables, estos hallazgos sugieren que los SNPs no codificables en el gen de la calsequestrina alteran la susceptibilidad a la DM2, por alguna de ambas razones, ya sea por un efecto directo en la expresión del gen CASQ1 o probablemente por la regulación de un gen cercano como el PEA15²⁴. Otro estudio más, realizado por Sjakste²⁵ en las poblaciones de Latvia y Finlandia reveló que el polimorfismo "microsatélite" (es decir, de dos o tres bases) del centro de la partícula del proteosoma humano (HSMS006) fue dos veces más frecuente que el comparado con el grupo control, estos datos sugieren que las variantes en el gen PSMA6 en el cromosoma 14q13.2 están asociados con la DM2. Wang²⁶, por su parte, reporta que en poblaciones caucásicas del norte de Europa se

determinó que cuatro polimorfismos de un sólo nucleótido y un polimorfismo de inserción/delección, del gen de la piruvato-quinasa del hígado, estuvieron asociados con la DM2, con un 10% de diferencia entre los individuos con diabetes y los individuos no diabéticos.

Otros estudios, realizados para diferentes genes, mostraron una asociación muy débil entre los polimorfismos encontrados en ellos y la presencia de DM2. Por ejemplo, en un estudio realizado en el noreste de la India por Singh²⁷, se determinó que un polimorfismo de inserción-delección (I/D) del gen de la enzima angiotensina-1 convertasa está posiblemente asociado con la DM2 en la población India. En otro estudio realizado en población Koreana por Kwak²⁸ se determinó que los polimorfismos g.-179T>C, y g.IVS18mas 99 del gen de la enzima degradadora de insulina (IDE) presentan una asociación débil.

Otras poblaciones: en un estudio realizado por Sánchez en el 2003²⁹ en población Mexicana, se examinaron ocho polimorfismos en los genes INS, INSR y IRS1 por medio de la PCR-RFLP en 163 individuos de Yucatán, México. Se determinó que el polimorfismo PszI del gen de la insulina estuvo significativamente asociado con hipertrigliceridemia y con al menos una anormalidad relacionada con el síndrome metabólico. El polimorfismo MaeIII del gen de la insulina estuvo asociado con hiperinsulinemia. Por otra parte, en un estudio realizado en dos grupos étnicos de la isla de Jerva en Túnez, se encontró que el polimorfismo de inserción delección I/D de la enzima angiotensina-convertasa jugaba un papel en la patogénesis de la DM2.³⁰

Tabla 1

Autor principal	Nombre del artículo	Población	Polimorfismo	Grado de asociación con la DMT2
MIAN-SHIN TAN 2003 ¹⁰	Association of Resistin Gene 3'-Untranslated Region_62G3A Polymorphism with Type 2 Diabetes and Hypertension in a Chinese Population.	China	+62G→A del gen de la resistina de la región 3' intrasladada.	Alto
LINA YANG 2008 ⁴⁴	Polymorphisms in metallothionein-1 and -2 genes associated with the riskof type 2 diabetes mellitus and its complications.	China	rs8052394 del gen de la metalotionina.	Alto
YASUSHI FURUKAWA 2008 ¹²	Polymorphisms in the <i>IDE-KIF11-HHEX</i> Gene Locus Are Reproducibly Associated with Type 2 Diabetes in a Japanese Population.	Japonesa	rs7923837 en el alelo G del gen IDE-KIF11-HHEX.	Alto
YOSHIJI YAMADA 2007 ¹³	Association of a polymorphism of CYP3A4 with type 2 diabetes mellitus.	Japonesa	Polimorfismo13989 A → G (Ile118Val) del citocromo P450, subfamilia IIIA, polipéptido 4, del gen CYP3A4.	Alto
YASUFUMI DOI 2007 ¹⁴	Impact of Kir6.2 E23K Polymorphism on the Development of Type 2 Diabetes in a General Japanese Population.	Japonesa	Polimorfismo Kir6.2 E23K.	Alto
YOSHIJI YAMADA 2006 ¹⁵	Assesment of genetic factors for type 2 diabetes mellitus.	Japonesa	-603 A→G, del gen del factor 3 de coagulación (F3).	Alto
B. K. KOO 2006 ⁸	Polymorphisms of <i>KCNJ11</i> (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population.	Koreana	Polimorfismos g.67G>A y g.1009A>G del gen KCNJ11 (gen Kir6.2).	Alto
B.R ACHYUT 2007 ¹⁷	Genetic association of interleukin-1β (-511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphism with type 2 diabetes mellitus in North Indians.	India	511C/T del gen de la interleucina 1B y el polimorfismo VNTR de la IL-1RN.	Alto

continuación Tabla 1

Autor principal	Nombre del artículo	Población	Polimorfismo	Grado de asociación con la DMT2
R. VASUDEVAN 2008 ¹⁸	Association of G2350A polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects.	Malasia	Polimorfismo G2350A del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).	Alto
MAO FU 2004 ²⁰	Polymorphism in the Calsequestrin 1 (<i>CASQ1</i>) Gene on Chromosome 1q21 Is Associated With Type 2 Diabetes in the Old Order Amish.	Amish (EUA)	rs2275703 y rs617698 en los intrones 4 y 2, del gen de la Calsequetrina.	Alto
COLEEN M. DAMCOTT 2006 ²¹	Polymorphisms in Both Promoters of Hepatocyte. Nuclear Factor 4-_ Are Associated With Type 2. Diabetes in the Amish.	Amish (EUA)	Polimorfismo rs242564 en la región del promotor P1 del gen del factor nuclear del hepatocito 4- α (HNF4A).12.	Alto
J.SANCHEZ- CORONA 2004 ²⁹	Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic synfrome findings.	Mexicana	Ps/I del gen de la insulina estuvo significativamente asociado con 14 hipertrigliceridinemia, el polimorfismo 15 MaeIII del gen de la insulina estuvieron asociado con hiperinsulinemia.	Alto
THOURAYA BAROUDI 2009 ³⁰	Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with type 2. Diabetes in two ethnic groups of Jerba Island in Tunisia.	Tunez	Polimorfismo de inserción delección I/D de la enzima angiotensina – convertasa.	Alto
A-H HARDING 2006 ²²	Polymorphisms in the gene encoding sterol regulatory element-binding factor-1c are associated with type 2 diabetes.	Cambridgeshire	Polimorfismos rs11868035, rs2236513, rs6502618 y rs1889018 de la región 5' del gen de los factores que enlazan el elemento regulatorio del esterol (SREBFs).	Alto
SWAPAN KUMAR DAS 2004 ²⁴	Calsquestrin 1 (<i>CASQ1</i>) Gene Polymorphisms Under Chromosome 1q21 Linkage Peak Are Associated with Type 2 Diabetes in Northern European Caucasians	Norte de Europa	Polomorfismos de un solo nucleotide ubicados en el gen de la calsquestrina.	Alto
JENNIFER L. BENTO 2004 ¹⁹	Association of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Gene. Polymorphisms With Type 2 Diabetes.	Estados Unidos de America	Polimorfismo 1484insG de el gen PTPN1.	Alto
T. SJAKSTE 2007 ²⁵	Association of Microsatellite Polymorphisms of the Human. 14q13.2 Region with Type 2 Diabetes Mellitus in Latvian and Finnish Populations.	Latvia y Finlandia	Polimorfismo microsatélite(de dos o tres bases) del centro de la partícula del proteosoma humano (HSMS006), (TG)22.	Alto
HENIAN CAO 2004 ²³	Promoter Polymorphism in <i>PCK1</i> (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Gene) Associated with Type 2 Diabetes Mellitus.	Canadienses y Caucásicos	Polimorfismo promotor -232C→G, del gen de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa PCK1.	Alto

continuación Tabla 1

Autor principal	Nombre del artículo	Población	Polimorfismo	Grado de asociación con la DMT2
HUA WANG 2002 ²⁶	Liver Pyruvate Kinase Polymorphisms Are Associated. With Type 2 Diabetes in Northern European Caucasians.		Cuatro polimorfismos de un sólo nucleótido, y un polimorfismo de inserción/delección.	Alto
DHARAMBIR K SANGHERA 2008 ³¹	Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: <i>PPARG2</i> (<i>Pro12Ala</i>), <i>IGF2BP2</i> , <i>TCF7L2</i> and <i>FTO</i> variants confer a significant risk.	India	Polimorfismos rs1801282 del gen PPARG2 Pro12Ala, rs4402960 del gen IGF2BP2, rs10885409 del gen TCF7L2 Y rs9939609 del gen FTO.	Alto
YI-CHENG CHANG 2007 ³²	Association Study of the Genetic Polymorphisms of the Transcription Factor 7-Like 2 (<i>TCF7L2</i>) Gene and Type 2 Diabetes in the Chinese Population.	China	Polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP) rs290487.	Alto
SIMON D REES 2008 ³³	Common variants of the <i>TCF7L2</i> gene are associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a UK-resident South Asian population.	Asiáticos residentes en el Reino Unido.	Polimorfismos rs7901695, rs7903146, rs11196205 y rs2255372 del gen TCF7L2.	Alto
DHANASEKARAN BODHINI 2007 ³⁴	The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the <i>TCF7L2</i> gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians.	Indios Asiáticos	polimorfismos rs12255372 (GT) y rs7903146(C/T) del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto
DARIUSZ MOCZULSKI 2007 ³⁵	<i>TCF7L2</i> gene is associated with type 2 diabetes in Polish population.	Polaca	Polimorfismo rs7903146 del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto
LAURA J. SCOTT 2006 ³⁶	Association of Transcription Factor 7-Like 2 (<i>TCF7L2</i>) Variants With Type 2 Diabetes in a Finnish Sample.	Finlandia	Polimorfismos rs12255372, rs7903146, del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto
VALERIYA LYSSENKO 2007 ³⁷	Mechanisms by which common variants in the <i>TCF7L2</i> gene increase risk of type 2 diabetes.	Sueca	Polimorfismos rs7903146, rs12255372, and rs10885406, del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto
SOFIA MAYANS 2007 ³⁸	<i>TCF7L2</i> polymorphisms are associated with type 2. Diabetes in northern Sweden.	Sueca	Polimorfismos rs7901695 rs7901346, rs12255372, rs7901695, rs7901346, del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto
MICHE` LE M. SALE 2007 ³⁹	Variants of the Transcription Factor 7-Like 2 (<i>TCF7L2</i>). Gene Are Associated With Type 2 Diabetes in an African-American Population Enriched for Nephropathy.	Afro-Americana	Polimorfismos rs7903146, rs7895340, rs11196205, and rs12255372 del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto

continuación Tabla 1

Autor principal	Nombre del artículo	Población	Polimorfismo	Grado de asociación con la DMT2
PARRA EJ 2007 ⁴⁰	Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City.	Mexicana	Polimorfismos rs12255372, rs7903146 y el microsatélite DG10S478, del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto
COLEEN M. DAMCOTT 2004 ⁴¹	Polymorphisms in the Transcription Factor 7-Like 2. (<i>TCF7L2</i>) Gene Are Associated With Type 2 Diabetes in the Amish.	Amish	Polimorfismos rs7901695, rs7903146, rs11196205, and rs12255372, del gen del factor de transcripción 7 tipo 2 (TCF7L2).	Alto
PUNEET PAL SINGH 2006 ²⁷	Association of APOE (Hha1) and ACE (I/D) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North West India.	India	Polimorfismo de inserción delección(I/D) del gen ACE.	Baja
MARTINE VAXILLAIRE 2006 ⁴²	Genetic Analysis of <i>ADIPOR1</i> and <i>ADIPOR2</i> Candidate. Polymorphisms for Type 2 Diabetes in the Caucasian Population.	Francesa	Polimorfismo rs767870 del gen de la Adiponectina 1 y 2.	Baja
T. ILLIG 2004 ⁴³	Significant Association of the Interleukin-6 Gene. Polymorphisms C-174G and A-598G with Type 2 Diabetes.	Alemana	Polimorfismos C-174G y A-598G Del gen de la interleucina 6.	Baja
JOHANA K. WOLDFORD 2002 ⁴⁴	A C-reactive protein promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians.	Indios Pima	Polimorfismo rs133552 promotor de la protein c reactiva.	Baja
S.H. KWAK 2008 ²⁸	Association of polymorphisms in the insulin-degrading enzyme gene with type 2 diabetes in Korean population.	Koreana	Polimorfismos g.-179T>C, y g.IVS18mas 99 del gen de la enzima degradadora de insulina (IDE).	Baja

Discusion

La investigación en la actualidad ha dado un cierto giro. Aunque han seguido los esfuerzos por asociar algunos SNPs a DM2, ahora se han reportado trabajos en los que se busca la asociación de algún SNP con algún otro factor que, sabemos de antemano, está relacionado a DM2, tal es el caso de Marín⁴⁵, quien estudió la influencia del polimorfismo G972R y la resistencia a la insulina en un grupo de voluntarios sometidos a tres tipos de dieta: una de ácidos grasos saturados, otra baja en grasas y otra alta en carbohidratos. La concentración de ácidos grasos libres fueron significativamente más bajos para los no homocigotos del polimorfismo en relación a los homocigotos, concluyendo que quienes presentan dicho polimorfismo tienen una mayor sensibilidad a la acción de la insulina después de ingerir dietas

ricas en azúcares. Huang Q⁴⁶ también asocia el polimorfismo SLC30A8 rs 13266634 con la prevalencia de diabetes en población china aunque no a una dieta en específico.

Bhatti JS⁴⁷ asocia directamente el polimorfismo K121Q (relacionado con la actoenzima nucleótido pirofosfato fosfodiesterasa) con el riesgo de padecer DM2. Lo interesante de este trabajo es que este polimorfismo ha quedado asociado a poblaciones itálicas, del sur de India y americanas. La relevancia radica en que, hasta ahora se creía que ciertos polimorfismos se presentaban sólo en grupos o etnias bien definidos, pero con esto se pudiera sugerir la existencia de un marcador o serie de marcadores genéticos a nivel mundial que podrían conducir a la identificación temprana de DM2 en cualquier individuo, sin importar su raza. El trabajo de Ying L⁴⁸ va encaminado en el

mismo sentido, quien parte del estudio de una serie de SNPs en poblaciones europea. De ellas, cinco polimorfismos fueron fuertemente asociados a DM2. Ying replica el experimento pero aplicado a poblaciones chinas. De 8 SNPs estudiados, cuatro fueron asociados a DM2 y coincidentemente son los mismos que se habían reportado en los estudios en población europea.

La obesidad y aumento en el índice de masa corporal (IMC) es otro factor que ya había sido asociado a DM2. Jan Bressler⁴⁹ encontró una asociación directa entre el polimorfismo rs9939609, aumento en el IMC y DM2 en población europea blanca. Un trabajo similar fue el hecho por Martin H⁵⁰, quien estudió mutaciones en el gen PCSK1 (asociado a la pro-hormona convertasa), y que causa obesidad en la infancia y homeostasis anormal en glucosa y concentraciones elevadas de proinsulina. A diferencia de Jan, reporta que no hay una asociación significativa entre los SNPs y el aumento en el IMC en la población estudiada. Wang T⁵¹ también estudio 41 SNPs asociados al aumento en IMC. De estos, solo el SNP rs8047395 presentó una significancia estadística de asociación. De cualquier manera queda la pregunta de si la obesidad, corresponsable de la diabetes a nivel mundial, se debe a un polimorfismo, o por lo menos, que estos polimorfismos sean un factor de desencadenamiento de la obesidad y que esta, a su vez, conlleve un riesgo a DM2.

En contraposición, se siguen encontrando otros polimorfismos que definitivamente se han desligado del riesgo a padecer DM2s, como lo reporta Karsten M⁵², quien estudió el receptor NR4A1 implicado en la regulación metabólica en los tejidos sensibles a la insulina y Bo Kyung⁵³ al estudiar varios polimorfismos en población coreana.

Finalmente, creemos que no hay una asociación directa entre un sólo marcador y el desarrollo de DM2. Dado que esta afección es multifactorial, creemos que los factores genéticos también deben ser múltiples. Sin embargo, también es lógico suponer que un grupo de estos SNPs pudiera servir como un único marcador genético. Hyo-Jeong ya tiene reportado un trabajo en este mismo sentido, en donde analiza la interrelación entre 408 SNPs en 87 genes que están altamente asociados a DM2. Concluyen que hay 14 SNPs en 12 genes asociados en un 65% a DM2. Quizás ésta línea sea la más promisoria para establecer un verdadero marcador genético.

Conclusiones

De acuerdo a los datos obtenidos en la presente revisión bibliográfica, el estudio de los polimorfismos genéticos de un sólo nucleótido (SNP) asociados a la DM2 es de suma importancia para tratar de determinar su etiología. No hay que perder de vista que muchos de los estudios también han establecido una baja o nula asociación entre ciertos polimorfismos y la prevalencia de

diabetes. Asimismo, debería tenerse especial atención en aquellos polimorfismos que intervienen en la expresión de enzimas que metabolizan los fármacos, y no sólo los destinados a población diabética, sino en general a cualquier fármaco.

Referencias

1. Alpizar S. M. 2005. Diabetes mellitus: historia y epidemiología. *Endocrinología Clínica*, Manual moderno. 2^{da} Ed. México D.F., pp. 297-301.
2. SEGOB-ENSANUT, Secretaría de gobernación, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) [on line], <http://www.dof.gob.mx/documentos/3868/Salud/Salud.htm>.
3. Hukkanen J. 2006. Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in human lung. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80(5):522-530.
4. Bertz R.J., Granneman G.R. 1997. Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clinical Pharmacokinetic*, 32(3):210-258.
5. Guengerich F.P. 1999. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39:1-17.
6. Oda Y., Kharasch E.D. 2001. Metabolism of methadone and levo-?-Acetylmethadol (LAAM) by human intestinal cytochrome P450 3A4 (CYP3A4): potential contribution of intestinal metabolism to presystemic clearance and bioactivation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298: 1021-1032.
7. Tuseti C. M. 2006. Interacciones de los Fármacos antirretrovirales; de la teoría a la práctica clínica, *tesis doctoral*, Universidad de Barcelona, pp. 10-28.
8. Yasuda S.U., Zhang L., Huang S.M. 2008. The role of ethnicity in variability in response to drugs; focus on clinical pharmacology studies. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 84(3):417-23.
9. Lodish M. 2005. Biología Celular y Molecular, 5^a. Ed. Editorial Médica Panamericana, México, p.397.
10. Tan M.S., Chang S.Y., Chang D.M., Tsai J.C., Lee Y.J. 2003. Association of Resistin Gene 3'-Untranslated Region +62G3A Polymorphism with Type 2 Diabetes and Hypertension in a Chinese Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88(3):1258-1262.
11. Yang L., Li H., Yu T., Zhao H., Cherian M.G., Cai L., Liu Y. 2008. Polymorphisms in metallothionein-1 and -2 genes associated with the risk of type 2 diabetes mellitus and its complications. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 294(5): E987-992.

12. Furukawa Y., Shimada T., Furuta H., Matsuno S., Kusuyama A., Doi A., Nishi M., Sasaki H., Sanke T., Nanjo K. 2008. Polymorphisms in the *IDE-KIF11-HHEX* Gene Locus Are Reproducibly Associated with Type 2 Diabetes in a Japanese Population. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 93(1):310-314.
13. Yamada Y., Matsuo H., Watanabe S., Kato K., Yajima K., Hibino T., Yokoi K., Ichihara S., Metoki N., Yoshida H., Satoh K., Nozawa Y. 2007. Association of a polymorphism of CYP3A4 with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Medicine*, 20(5):703-707.
14. Doi Y., Kubo M., Ninomiya T., Yonemoto K., Iwase M., Arima H., Hata J., Tanizaki Y., Iida M., Kiyohara Y. 2007. Impact of Kir6.2 E23K Polymorphism on the Development of Type 2 Diabetes in a General Japanese Population. *Diabetes*, 56(11):2829-2833.
15. Yamada Y., Matsuo H., Segawa T., Watanabe S., Kato K., Takashi K. A., Kiyoshi Y., Sahoko I., Norifumi M., Hidemi Y., Kei S., Yoshinori N. 2006. Assesment of genetic factors for type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Medicine*, 18(2):299-308.
16. Koo B. K., Cho Y. M., Park B. L., Cheong H. S. , Shin H.D., Jang H.C., Kim S.Y., Leeand H.K., Park K.S. 2006. Polymorphisms of *KCNJ11* (Kir6.2 gene) are associated With Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabetic Medicine*, 24:178-186.
17. Achyut B.R., Akanksha S., Sandeep B., Balraj M. 2007. Genetic association of interleukin-1 β (- 511C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North Indians. *Clinica Chimica Acta*, 377(1-2): 163-169.
18. Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J., Shamsudin N. 2008. Association of G2350A polymorphism of angiotensina converting enzime gene with essentials hipertensi \tilde{n} and type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *Journal of Biological Sciences*, 8 (6):1045-4050.
19. Bento J.L., Palmer N.D., Mychaleckyj J.C., Lange L.A., Langefeld C.D., Rich S.S., Freedman B.I., Bowden D.W. 2004. Association of Protein Tyrosine Phosphatase 1B Gene Polymorphisms With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 53:3007-3012.
20. Fu M., Damcott C.M., Sabra M., Pollin T.I., Ott S.H., Wang J., Garant M.J., O'Connell J.R., Mitchell B.D., Shuldiner A.R. 2004. Polymorphism in the Calsequestrin 1 (*CASQ1*) Gene on Chromosome 1q21 Is Associated With Type 2 Diabetes in the Old Order Amish. *Diabetes*, 53:3292-3299.
21. Damcott C.M., Pollin T.I., Reinhart L.J., Ott S.H., Shen H., Silver K.D., Mitchell B.D., Shuldiner A.R. 2006. Polymorphisms in the Transcription Factor 7-Like 2(*TCF7L2*) Gene Are Associated With Type 2 Diabetes in the Amish. *Diabetes*, 55:2654-2659.
22. Harding A.H., Loos R.J.F., Luan J. 2006. Polymorphisms in the gene encoding sterol regulatory element binding factor-1c are associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 49(11):2642-2648.
23. Cao H., Van der Veer E., Ban M.R., Hanley A.J., Zinman B., Harris S.B., Young T.K., Pickering J.G., Hegele R.A. 2004. Promoter Polymorphism in *PCK1* (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Gene) Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2): 898-903.
24. Das S.K., Chu W., Zhang Z., Hasstedt S.J., Elbein S.C. 2004. Calsquestrin 1 (*CASQ1*) Gene Polymorphisms Under Chromosome 1q21 Linkage Peak Are Associated With Type 2 Diabetes in Northern European Caucasians. *Diabetes*, 55(12):3300-3306.
25. Sjakste T., Kalis M., Poudziunas I., Pirags V., Lazdins M., Groop L., Sjakste N. 2007. Association of Microsatellite Polymorphisms of the Human 14q13.2 Region with Type 2 Diabetes Mellitus in Latvian and Finnish Populations. *Annals of Human Genetics*, 71(Pt6):772-776.
26. Wang H., Chu W., Das S.K., Ren Q., Hasstedt S.J., Elbein S.C. 2002. Liver Pyruvate Kinase Polymorphisms Are Associated With Type 2 Diabetes in Northern European Caucasians. *Diabetes*, 51(9):2861-2865.
27. Singh P.P., Naz I., Gilmour A., Singh M., Mastana S. 2006. Association of APOE (Hha1) and ACE (I/D) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North West India. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 74(1):95-102.
28. Kwak S.H., Cho Y.M., Moon M.K., Kim J.H., Park B.L., Cheong H.S., Shin H.D., Jang H.C., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S. 2008. Association of polymorphisms in the insulin-degrading enzyme gene with type 2 diabetes in the Korean population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 79(2):284-290.
29. Sánchez C. J., Flores M.S.E., Machorro L. M.V., Galaviz H.C., Morán M.C., Perea F.J., Mújica J.K.I., Vargas A.L., Laviada M.H.A., Fernández V., Pardío J., Arroyo P., Barrera H., Hanson R.L. 2004. Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 63(1):47-55.
30. Baroudi T., Bouhaha R., Moran M. C., Sanchez C. J., Ben M. H., Kammoun Abid H., Benammar E.A. 2009. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with type 2 diabetes in two ethnic groups of Jerba Island in Tunisia. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone system*, 10(1):35-40.
31. Sanghera D.K., Ortega L., Han S., Singh J., Ralhan S.K., Wander G.S., Mehra N.K., Mulvihill J.J., Ferrell R.E., Nath S.K., Kamboh M.I. 2008. Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: *PPARG2* (*Pro12Ala*), *IGF2BP2*, *TCF7L2* and *FTO* variants confer a significant risk. *BMC Medical Genetics*, 3(9):59.

32. Chang Y.C., Chang T.J., Jiang Y.D., Kuo S.S., Lee K.C., Chiu K.C., Chuang L.M. 2007. Association Study of the Genetic Polymorphisms of the Transcription Factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) Gene and Type 2 Diabetes in the Chinese Population. *Diabetes*, 56(10):2631-2637.
33. Rees S.D., Bellary S., Britten A.C., O'Hare J.P., Kumar S., Barnett A.H., Kelly M.A. 2008. Common variants of the *TCF7L2* gene are associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a UK-resident South Asian population. *BMC Medical Genetics*, 21(9): 8.
34. Bodhini D., Radha V., Dhar M., Narayani N., Mohan V. 2007. The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the *TCF7L2* gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism*, 56(9):1174-1178.
35. Moczulski D., Gawlik B., Ryszard A., Krzysztof S., Wtadystaw G. 2007. *TCF7L2* gene is associated with type 2 diabetes in polish Population. *Diabetología Dóswiadczalna i Kliniczna*, 7(2).
36. Scott L.J., Bonnycastle .LL., Willer C.J., Sprau A.G., Jackson A.U., Narisu N., Duren W.L., Chines P.S., Stringham H.M., Erdos M.R., Valle T.T., Tuomilehto J., Bergman R.N., Mohlke K.L., Collins F.S., Boehnke M. 2006 Association of Transcription Factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) Variants With Type 2 Diabetes in a Finnish Sample. *Diabetes*, 55(9): 2649-2643.
37. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., Del Guerra S., Orho-Melander M., Almgren P., Sjögren M., Ling C., Eriksson K.F., Lethagen A.L., Mancarella R., Berglund G., Tuomi T., Nilsson P., Del Prato S., Groop L. 2007. Mechanisms by which common variants in the *TCF7L2* gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(8):2155-2163.
38. Mayans S., Lackovic K., Lindgren P., Ruikka K., Agren A., Eliasson M., Holmberg D. 2007. *TCF7L2* polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *European Journal of Human Genetics*, 15(3): 342-346.
39. Sale M.M., Smith S.G., Mychaleckyj J.C., Keene K.L., Langefeld C.D., Leak T.S., Hicks P.J., Bowden D.W., Rich S.S., Freedman B.I. 2007. Variants of the Transcription Factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) Gene Are Associated With Type 2 Diabetes in an African-American Population Enriched for Nephropathy. *Diabetes*, 56(10):2638-2642.
40. Parra E.J., Cameron E., Simmonds L., Valladares A., McKeigue P., Shriver M., Wacher N., Kumate J., Kittles R., Cruz M. 2007. Association of *TCF7L2* polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clinical Genetics*, 71(4):359-366.
41. Damcott C.M., Hoppman N., Ott S.H., Reinhart L.J., Wang J., Pollin T.I., O'Connell J.R., Mitchell B.D., Shuldiner A.R. 2004. Polymorphisms in Both Promoters of Hepatocyte Nuclear Factor 4- are Associated with Type 2 Diabetes in the Amish. *Diabetes*, 53(12):3341-2004.
42. Vaxillaire M., Dechaume A., Vasseur-Delannoy V., Lahmudi S., Vatin V., Leprêtre F., Boutin P., Hercberg S., Charpentier G., Dina C., Froguel P. 2006. Genetic Analysis of *ADIPOR1* and *ADIPOR2* Candidate Polymorphisms for Type 2 Diabetes in the Caucasian Population. *Diabetes*, 55(3):856-851.
43. Illig T., Bongardt F., Schöpfer A., Müller-Scholze S., Rathmann W., Koenig W., Thorand B., Vollmert C., Holle R., Kolb H., Herder C. 2004, Significant Association of the Interleukin-6 Gene Polymorphisms C-174G and A-598G with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(10): 5053-5058.
44. Wolford J.K., Gruber J.D., Ossowski V.M., Vozarova B., Antonio Tataranni P., Bogardus C., Hanson R.L. 2002. A C- reactive protein promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Molecular Genetics and Metabolism*, 78(2):136-144.
45. Marín C., Pérez-Martínez P., Delgado-Lista J., Gómez P., Rodríguez F., Yubero-Serrano E.M., García-Ríos A., Camargo A., Pérez-Jiménez F., López-Miranda J. 2010. The insulin sensitivity response is determined by the interaction between the G972R polymorphism of the insulin receptor substrate 1 gene and dietary fat. *Molecular Nutrition and Food Research*. [en imprenta].
46. Huang Q., Yin J.Y., Dai X.P., Wu J., Chen X., Deng C.S., Yu M., Gong Z.C., Zhou H.H., Liu Z.Q. 2010. Association analysis of *SLC30A8* rs13266634 and rs16889462 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and repaglinide response in Chinese patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(12):1207-1215.
47. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Mastana S.S., Ralhan S., Joshi A., Tewari R. 2010. ENPP1/PC-1 K121Q polymorphism and genetic susceptibility to type 2 diabetes in North Indians. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 345(1-2):249-257.
48. Lin Y., Li P., Cai L., Zhang B., Tang X., Zhang X., Li Y., Xian Y., Yang Y., Wang L., Lu F., Liu X., Rao S., Chen M., Ma S., Shi Y., Bao M., Wu J., Yang Y., Yang J., Yang Z. 2010. Association study of genetic variants in eight genes/ loci with type 2 diabetes in a Han Chinese population. *BMC Medical Genetics*, 2010, 15(11):97.
49. Bressler J., Kao W.H., Pankow J.S., Boerwinkle E. 2010. Risk of Type 2 Diabetes and Obesity Is Differentially Associated with Variation in *FTO* in Whites and African-Americans in the ARIC Study. *PlosOne*, 20;5(5):e10521.
50. Heni M., Haupt A., Schäfer S.A., Ketterer C., Thamer C., Machicao F., Stefan N., Staiger H., Häring H.U., Fritzsche A. 2010. Association of obesity risk SNPs in *PCSK1* with insulin sensitivity and proinsulin conversion. *BMC Medical Genetics*, 9(11):86.

51. Wang T., Huang Y., Xiao X.H., Wang D.M., Diao C.M., Zhang F., Xu L.L., Zhang Y.B., Li W.H., Zhang L.L., Zhang Y., Sun X.F., Zhang Q. 2010. The association between common genetic variation in the FTO gene and metabolic syndrome in Han Chinese. *Chinese Medical Journal*, 123(14):1852-1858.
52. Müssig K., Machicao F., Machann J., Schick F., Claussen C.D., Stefan N., Fritzsche A., Häring H.U., Staiger H. 2010. No association between variation in the NR4A1 gene locus and metabolic traits in white subjects at increased risk for type 2 diabetes. *BMC Medical Genetics*, 4(11):84.
53. Bo K.K., Young M.C., Kuchan K., Jong-Young L., Bermseok O., Byung L. P., Hyun S. C., Hyoung D.S., Kyung S.K., Sang G. P., Hong K.L., Kyong S.P. 2010. Polymorphisms of the Reg1a gene and early onset Type 2 Diabetes in the Korean population. *Korean Diabetes Journal*, 34(4):229-236.
54. Ban H.J., Heo J.Y., Oh K.S., Park K.J. 2010. Identification of type 2 diabetes associated combination of SNPs using support Vector Machine. *BMC Genetics*, 23(11):26.