

# Variantes de un solo nucleótido del gen *SLC2A2* en población de origen mexicano

Christopher A. Gutiérrez-García,<sup>1</sup> Martín R. Gutiérrez-Jiménez,<sup>1</sup> Roberto de J. Sandoval-Muñoz<sup>2</sup>  y Raúl C. Baptista-Rosas<sup>1,3,\*</sup> 

<sup>1</sup>Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Región Sanitaria XI Tonalá Capacitación, Secretaría de Salud Jalisco; <sup>3</sup>Hospital General de Occidente. Guadalajara, Jalisco, México

## Resumen

**Antecedentes:** La diabetes, causada por factores ambientales y genéticos, tiene alta prevalencia mundial (10.5 %). Algunas variantes de un solo nucleótido (SNV) modifican la función de glucotransportadores como GLUT2, que tiene un papel importante en la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa. **Objetivo:** Analizar las SNV asociadas a diabetes tipo 2 (DT2) en población mexicana. **Material y métodos:** Se utilizaron bases de datos de referencia para las SNV registradas para *SLC2A2* asociadas a DT2 en población mexicana. **Resultados:** Se analizaron 83 SNV, entre las cuales se identificaron tres relevantes en población mexicana asociadas a DT2: rs5404, rs5406 y rs5398; la última es una variante patogénica (RM >1.0 y p < 0.05). **Conclusiones:** Es necesario un análisis y mapeo genético detallado junto con estudios de función para identificar el mecanismo por el cual las variantes de GLUT2 influyen en el desarrollo de diabetes.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes tipo 2. Población mexicana. Polimorfismos de un solo nucleótido. Transportador de glucosa tipo 2. Variantes de un solo nucleótido.

## Single nucleotide variants of the *SLC2A2* gene in Mexican-origin population

## Abstract

**Background:** Diabetes, which is caused by environmental and genetic factors, has a high global prevalence (10.5%). Some single nucleotide variants (SNVs) modify the activity of glucose transporters such as GLUT2, which plays a significant role in insulin secretion and glucose metabolism. **Objective:** To analyze the SNVs associated with type 2 diabetes (T2D) in the Mexican population. **Material and methods:** Reference databases for SNVs registered for *SLC2A2* gen associated with T2D in the Mexican population. **Results.** 83 SNVs were analyzed, identifying 3 relevant variants in Mexican population associated with T2D: rs5404, rs5406 and rs5398, a pathogenic variant with RM >1.0 and p value < 0.05. **Conclusions:** Detailed genetic analysis and mapping coupled with functional studies are needed to identify the mechanism by which GLUT2 variants influence diabetes development.

**KEYWORDS:** Type 2 Diabetes mellitus. Mexican people. Single nucleotide polymorphisms. Glucose transporter type 2. Single nucleotide variants.

### \*Correspondencia:

Raúl C. Baptista-Rosas

E-mail: raul.baptista@academicos.udg.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-08-2024

Fecha de aceptación: 24-10-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000293

Gac Med Mex. 2025;161:108-115

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es un grupo de enfermedades de etiología multifactorial que presentan alteración del metabolismo de glucosa, disminución de la actividad de la insulina y/o destrucción total o parcial de las células  $\beta$  pancreáticas, lo cual provoca un estado de hiperglucemia crónica.<sup>1,2</sup> Actualmente, el incremento de la prevalencia de DM en el mundo, alrededor de 536 millones de personas (10.5 % de la población), posiciona a esta enfermedad como una de las principales causas de discapacidad y mortalidad.<sup>3</sup> La DM se clasifica en tipo 1 (de 5 a 10 % de los casos reportados) y tipo 2 (DT2, aproximadamente 90 % del total de casos informados).<sup>4</sup>

La DT2 es una enfermedad crónica no transmisible, compleja y multifactorial, que se presenta debido a factores genéticos y adquiridos (ambientales), lo que resulta en alteración o disminución en la biosíntesis y/o secreción de insulina en las células  $\beta$  pancreáticas, así como en la sensibilidad tisular a la insulina.<sup>1,2</sup> Estas alteraciones metabólicas conllevan a hiperglucemia y complicaciones como retinopatía, nefropatía, neuropatía, alteraciones sexuales e incremento del riesgo cardiovascular.<sup>1-3</sup>

## Metabolismo de la glucosa

La glucosa aporta la mitad de energía al cuerpo. Este requerimiento energético se rige por diversos mecanismos que monitorean y regulan la concentración sérica de glucosa y liberación de insulina para mantener la homeostasis metabólica.<sup>5</sup> Tras la incorporación de la glucosa en las células  $\beta$  mediante el glucotransportador 2 (GLUT2), esta es fosforilada (glucosa-6-fosfato, G6-P) por la glucocinasa, proceso determinante para la glucólisis y subsecuentes vías oxidativas que incrementan la relación adenosín trifosfato/adenosín difosfato citosólico. Finalmente, el cierre de canales de potasio sensibles a adenosín trifosfato despolariza la célula, incrementando el potencial de membrana y la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje tipo L. Este aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico favorece la fusión de vesículas secretoras con la membrana celular y la secreción de insulina al torrente sanguíneo.<sup>5,6</sup>

## GLUT2

Los glucotransportadores (GLUT) son moléculas encargadas de transportar monosacáridos al interior

de las células. Los GLUT poseen una conformación glucoproteica (de 45 a 55 kDa) similar entre ellos. Cada isoforma de los GLUT tiene su propia ubicación y características cinéticas adaptadas a las necesidades metabólicas tisulares.<sup>7,8</sup>

En 1988, se describieron clones de ADN complementario en tejidos hepático y renal humanos, que codifican una proteína similar a un GLUT, con una extensión de 524 aminoácidos y homología de 55.5 % con GLUT1. Además, se identificaron transcritos de ARN mensajero en tejidos hepático, renal y de intestino delgado; a este gen se le denominó *GLUT2*.<sup>8,9</sup>

Posteriormente, se clonó y expresó ADN complementario de islotes pancreáticos humanos para GLUT. El análisis de esta secuencia de ADN demostró que el transportador de islotes es idéntico al polipéptido transportador de glucosa ubicado en tejido hepático humano. Se sugirió que estos clones de ADN complementario pueden ayudar a estudiar la expresión génica y la posible relación con DT2 debido a su influencia en la secreción de insulina mediada por glucosa.<sup>10</sup>

GLUT2 es una proteína de 524 aminoácidos, codificada por el gen *SLC2A2*, ubicada en el brazo largo del cromosoma 3 (3q26.1-3q26.3) en una región de 30 kilobases. *GLUT2* se expresa en hepatocitos, membrana basolateral de intestino delgado, células tubulares renales y  $\beta$  del páncreas.<sup>8,11,12</sup> Su principal función es regular la secreción de insulina mediada por el transporte intracelular de glucosa, es decir, cuando la concentración sérica de glucosa alcanza el umbral de afinidad como sustrato para GLUT2 ( $> 70 \text{ mg/dL}$ ) se estimula la biosíntesis y la secreción de insulina.<sup>8,13,14</sup>

GLUT2 posee un alto valor de coeficiente de Michaelis-Menten, por lo que es muy sensible a cambios de concentración sérica de glucosa; su actividad aumenta en condiciones de hiperglucemia. Estas características permiten estimular la secreción de insulina en las células  $\beta$  pancreáticas y la gluconeogénesis en hígado.<sup>14</sup>

## Variantes de un solo nucleótido de GLUT2

En humanos, la mayoría de las variantes de un solo nucleótido del gen *GLUT2* se asocian al síndrome de Fanconi-Bickel (MIM 227810), trastorno del metabolismo de los carbohidratos con herencia autosómica recesiva y penetrancia variable.<sup>13,15-18</sup> El síndrome de Fanconi-Bickel se caracteriza por hepatoesplenomegalia, nefropatía, hipoglucemia en

ayuno, intolerancia a carbohidratos simples, retraso del crecimiento<sup>19</sup> y acumulación hepatorenal de glucógeno. Algunas mutaciones de *GLUT2* inhiben el transporte de glucosa en pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel, por lo cual los pacientes no toleran la ingesta de azúcares simples, aunque asimilan almidón de maíz conformado por glucosa altamente ramificada.<sup>20</sup>

Por otro lado, variantes como *rs8192675* y *rs8192676* favorecen el efecto hipoglucemiante de metformina en pacientes diabéticos<sup>21,22</sup> y *rs1499821* incrementa el riesgo de desarrollar caries dental.<sup>23</sup>

Aunque el papel central de *GLUT2* en las células  $\beta$  en modelos *in vitro* y animales de experimentación se encuentra establecido, varios estudios han sugerido que otros *GLUT*, concretamente *GLUT1* y *GLUT3*, pueden intervenir en el transporte de glucosa a las células  $\beta$  pancreáticas humanas, además de *GLUT2*.<sup>24</sup>

## Material y métodos

Se realizó búsqueda de SNV en el *locus* 3q26.2 de *SLC2A2* entre las coordenadas genómicas 170,996,347 y 171,026,743 con el motor de búsqueda de GeneCards (<https://www.genecards.org/>) y UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu/>), empleando la versión del genoma humano GRCh38/hg38. A partir de las variantes identificadas, se realizó una búsqueda detallada en la base de datos NCBI dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) para clasificarlas como variante patogénica/no patogénica, incierta o sin asociación, determinar su trascendencia clínica y la literatura asociada al polimorfismo. La base de datos NCBI dbSNP contiene el registro de las SNV en el humano, microsatélites, inserciones, microdelecciones, literatura asociada, frecuencias poblacionales, consecuencias moleculares e información de mapeo genómico, tanto para variaciones comunes como para mutaciones de importancia y trascendencia clínica. También se exploró la presencia de variantes asociadas a DT2 con la sintaxis en la cadena de búsqueda *SLC2A2 [gene] AND pathogenic [Clinical significance]*, y de igual forma en las etiquetas empleadas en la clasificación de las variantes (*unknown/untested/non-pathogenic/probable-non-pathogenic/probable-pathogenic/pathogenic/drug-response/histocompatibility/other*).

Finalmente, se identificó la totalidad de variantes conocidas en ese *locus* para filtrar solo variantes asociadas a DT2 en las bases de datos mencionadas.

Para identificar la frecuencia de estas SNV en población mexicana, se consultó la base de datos

GWAS SIGMA sobre DT2 (<https://kp4cd.org/sigma>) disponible en: <http://www.type2diabetesgenetics.org/>. La información se utilizó para explorar la frecuencia de polimorfismos en población mexicana mediante el buscador de variantes en módulos de análisis, especificando múltiples criterios de búsqueda para encontrar variantes genéticas que cumplieran con esos criterios.

Los criterios de selección fueron variantes DT2 en fenotipo o rasgo con  $p < 0.05$  y razón de momios (RM)  $> 1$  en los *locus* de *SLC2A2*. Se identificaron frecuencias alélicas y proporción de homo/heterocigotos en la población de origen mexicano del proyecto 1000 Genomas (<http://www.internationalgenome.org/home>), empleando el navegador genómico Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>). Las muestras recolectadas corresponden a población de ascendencia mexicana residente en Los Ángeles para el proyecto 1000 Genomas; sin embargo, no se especifican otros criterios de inclusión de la población en estudio. Los resultados e información obtenida se organizaron en tablas con conteos, proporciones y estadística inferencial entre las frecuencias alélicas en población mexicana y población general, mediante la prueba exacta de Fisher y de asociación de Cramer, con un valor de  $\alpha \leq 0.05$ . Para el análisis estadístico descriptivo se empleó el lenguaje de programación R versión 4.2.1 (<https://cran.r-project.org/>).

## Resultados

Se identificaron 11 643 SNV en la base de datos NCBI dbSNP, de las cuales 140 SNV fueron asociadas al *locus* 3q26.2 del gen *SLC2A2*. De estas 140 variantes, se identificaron de manera inicial 96 polimorfismos clasificados como benignos y 27 patogénicos. Sin embargo, al revisar los metadatos de cada una de las variantes, numerosas SNV se han reclasificado, obteniendo al final del proceso 83 variantes, de las cuales 22 % (18/83) no se asoció a patologías y 78 % (65/81) se relacionó a enfermedades (Tabla 1). El 63 % (52/83) de los polimorfismos se clasificó como benigno, 1 % (1/83) como significado incierto, 1 % (1/83) probablemente benigno y 35 % (29/83) como patogénico. Sin embargo, solo cinco variantes se relacionaron con DT2, las variantes *rs5404* y *rs5406* clasificadas como benignas, *rs5398* de significado incierto (Tabla 1), y las variantes patogénicas *rs371977235* y *rs773581866* asociadas exclusivamente a DT2.

**Tabla 1.** Variantes de un solo nucleótido en el gen *SLC2A2* asociadas a diferentes patologías obtenidas de la base de datos NCBI dbSNP

Significado clínico de las variantes (clasificación)	Variantes asociadas n (%)	NCBI dbSNP ID			
		Variantes asociadas a patologías			Variantes no asociadas a patologías
		Diabetes tipo 2	Diabetes monogénica	Síndrome de Fanconi-Bickel	
Benignas	52 (62.7 %)	<b>rs5404*</b> <b>rs5406*</b>	<b>rs1800572*</b> , <b>rs7637863*</b> , (rs52802841), <b>rs147959014*</b>	<b>rs5393</b> , <b>rs5394</b> , <b>rs5396</b> (rs386598555), <b>rs5398*</b> (rs60237383, rs16855630, rs7620326 y rs2229609), <b>rs5400</b> (rs61638260 y rs52828515), <b>rs5402</b> (rs58766022), <b>rs5404*</b> (rs60724509 y rs58830824), <b>rs5405</b> , <b>rs5406*</b> (rs58894707), <b>rs5407</b> , <b>rs1800572*</b> (rs52789415), <b>rs7637863*</b> , <b>rs7610064</b> , <b>rs55679742</b> (rs61791067), <b>rs55989805</b> (rs61791068), <b>rs56204521</b> (rs62623679), <b>rs75975646</b> , <b>rs77733690</b> , <b>rs79424762</b> , <b>rs79770697</b> , <b>rs112957674</b> , <b>rs114710971</b> , <b>rs139231189</b> , <b>rs140138702</b> , <b>rs147959014*</b> <b>rs189551647</b> , <b>rs189555280</b> , <b>rs573575421</b> (rs1403191356 y rs764176766), <b>rs1499821</b>	<b>rs1499821</b> (rs60776220 y rs17289682), <b>rs2292620</b> , <b>rs2292621</b> , <b>rs2292622</b> , <b>rs3138708</b> (rs66463967), rs3215234 (rs377163739, rs377163739, rs372595008 y rs144404551), <b>rs7356034</b> , <b>rs8192675</b> (rs61326577 y rs56441670), <b>rs10513689</b> (rs61265295 y rs57026357), <b>rs11917504</b> , <b>rs12488694</b> , <b>rs55690653</b> (rs62621009), <b>rs55828606</b> (rs372038800, rs146950703, rs62619888 y rs58422754), <b>rs55851905</b> (rs62627121), <b>rs61169219</b> (rs61791072), <b>rs71176588</b> (rs1454705484, rs1412946877, rs1365158488, rs1359759423, rs1333764630, rs1319130358, rs1272246601, rs1229813513, rs879199937, rs763695669, rs373165390 y rs369506780), <b>rs112230776</b> (rs138469833), <b>rs756251758</b>
Probablemente benigna	1 (1.2 %)	-	-	<b>rs746295534</b>	-
Significado incierto	1 (1.2 %)	<b>rs5398*</b>	-	-	-
Patogénicas	29 (34.9 %)	<b>rs371977 35*</b> <b>rs773581866*</b>	-	<b>rs28928874</b> , <b>rs121909742</b> , <b>rs121909743</b> , <b>rs121909745</b> , <b>rs121909746</b> , <b>rs121909747</b> , <b>rs371977235*</b> , <b>rs753980727</b> , <b>rs756874949</b> , <b>rs769888108</b> , <b>rs771477447</b> , <b>rs780067980</b> , <b>rs1114167428</b> , <b>rs1294679246</b> , <b>rs1318756243</b> , <b>rs1386374799</b> , <b>rs1447936042</b> , <b>rs1553784980</b> , <b>rs1553785722</b> , <b>rs1553786361</b> , <b>rs1560033414</b> , <b>rs1560035336</b> , <b>rs1576838294</b> , <b>rs1715390589</b> , <b>rs1716716102</b> , <b>rs2108256953</b> . <b>rs773581866*</b>	-
Total (%)	83 (100 %)	5 (6.0 %)	3 (3.6 %)	57 (68.7 %)	18 (21.7 %)

\*La variante se encuentra asociada a ambas patologías (DT2 y síndrome de Fanconi-Bickel). Las variantes contabilizadas se señalan con negritas.

Los identificadores entre paréntesis se han fusionado en la variante fuera del paréntesis.

No se obtuvieron resultados después de filtrar la base de datos con las clasificaciones probable patogénica, probable no patogénica, no patogénica y desconocida.

De las SNV identificadas en la base de datos Genecards, 29 polimorfismos se asociaron a DT2 (Tabla 2). Se agregaron tres polimorfismos más como patogénicos relacionados con DT2 y síndrome de

Fanconi-Bickel, no identificados inicialmente y confirmados al consultar NCBI ClinVar: *rs121909742*, *rs121909743* y *rs756874949* (Tabla 1). Otro hallazgo fue la variante *rs5400*, que si bien no se asoció

directamente a DT2 es altamente prevalente en población.

Las variantes con mayor frecuencia asociadas a DT2 e identificadas en población mexicana fueron *rs5398* (de 21.5 a 34.4 %), *rs5404* (de 6 a 12.5 %) y *rs5406* (de 11.5 a 19.5 %) en las bases de datos de referencia consultadas. Es importante resaltar que las frecuencias de *rs5398* y *rs5406* en población mexicana son menores que la frecuencia media general en comparación con todas las poblaciones disponibles en las bases de datos 1000 Genomes y GnomAD: *rs5398* muestra una frecuencia promedio de 37.3 a 38.4 % y *rs5406*, 19.9 a 21.5 %. La única variante en población de ascendencia mexicana con frecuencia mayor a la media fue *rs5404* (media general de 15.02 a 15.7 %).

La variante *rs5398* se hereda con un patrón autosómico dominante, ocasiona una mutación sinónima del aminoácido fenilalanina en la posición 479 de la proteína, por lo que se clasifica como patogénica y de importancia incierta.<sup>25</sup> Por otro lado, la variante *rs5404*, que ocasiona una mutación sinónima del aminoácido treonina en la posición 198 del polipéptido,<sup>26,27</sup> y el polimorfismo intrónico *rs5406* se clasifican como benignos.<sup>28</sup>

Con el motor de búsqueda Type 2 Diabetes Knowledge Portal, en la base de datos GWAS SIGMA, se identificó un tamaño de muestra de 8214 individuos mexicanos, entre los cuales se detectaron 3848 con DT2 y 4366 controles, mientras que en la cohorte *AMP T2D-GENES T2D exome sequence analysis: Hispanic ancestry* se estudiaron 14 464 individuos, 7143 con DT2 y 7321 individuos de control. A partir de esta información, solo tres variantes identificadas tuvieron  $RM > 1.0$ , y el polimorfismo *rs5398* único con diferencia significativa y valor de  $p < 0.05$  (Tabla 3).

Otros estudios en población señalan que *rs5393*, *rs5394*, *rs5400* y *rs5404* en individuos con obesidad con intolerancia a carbohidratos favorecen el desarrollo de diabetes.<sup>29-31</sup> La variante *rs5393* con genotipo homocigoto AA incrementa tres veces el riesgo de DT2 con una  $RM = 3.04$  (IC 95 % = 1.34-6.88,  $p = 0.008$ ). El riesgo de DT2 en portadores del genotipo AA en esta variante se incrementó en el grupo control (5.56 [1.78-17.39],  $p = 0.003$ ), pero no en el grupo de intervención, con lo que se concluyó que los SNV de *SLC2A2* predicen la conversión a diabetes en sujetos con obesidad e intolerancia a la glucosa, lo que sustenta la alteración en la secreción de insulina como un defecto fundamental para la enfermedad.

Finalmente, al realizar una prueba exacta de Fisher entre el número de SNV de *SLC2A2* asociadas a DT2 y los conteos de variantes no asociadas a patologías identificadas en nuestro análisis para demostrar diferencias significativas entre ellas, se encontró un valor de  $p < 0.05$  con evidencia de asociación relativamente fuerte y se estimó un riesgo relativo de 10.0 (intervalo de confianza de 95 % de 2.69-37.24) cuando están presentes estos polimorfismos en el genotipo (Tabla 4).

## Discusión

La expresión de *SLC2A2* es altamente plausible para posicionarse como un gen candidato en la patogénesis de DT2 al regular la entrada de glucosa en las células  $\beta$  pancreáticas, iniciando así la cascada de eventos que conducen a la secreción de insulina. *GLUT2* se expresa de manera muy importante en hígado, donde participa en la regulación de la captación y síntesis de glucosa. Los alelos asociados a mayor riesgo de diabetes también lo fueron a niveles más bajos de insulina en ayuno, lo que sugiere que pueden influir en la secreción de insulina basal. Sin embargo, la interpretación es compleja, ya que la insulina en ayuno está fuertemente influida por la sensibilidad a la insulina y los alelos de riesgo potencial no se asocian a deterioro de la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa.<sup>30</sup> Claramente será necesario un mapeo genético más detallado combinado con estudios funcionales (lo que representará un desafío en humanos debido a la inaccesibilidad de la célula  $\beta$  pancreática) para identificar el mecanismo por el cual las variantes de este gen influyen en el riesgo de diabetes.

Los polimorfismos en *GLUT2* han proporcionado resultados contradictorios respecto a su asociación con el riesgo de DT2 en población general.<sup>29,30,32</sup> La SNV *rs5400*, común en *GLUT2*, identificada al inicio del año 1994, conduce a una mutación en el dominio transmembrana 2 con un cambio de treonina por isoleucina en el aminoácido 110 del polipéptido<sup>33</sup> (Tabla 3). La variante *rs5400* no ha demostrado disminución en el transporte de glucosa,<sup>34</sup> si bien se asocia a un mayor consumo de carbohidratos simples (14 % más de glucosa que la cohorte de referencia).<sup>35</sup> Tanto *rs5400* como *rs1499821* son ejemplos representativos de cómo algunos polimorfismos de *GLUT2* están relacionados con la preferencia de alimentos y en la regulación central de la ingesta de alimentos



**Tabla 2.** Frecuencias alélicas en población mexicana de variantes de un solo nucleótido en el gen *SLC2A2* asociadas a diabetes tipo 2

Posición	NCBI dbSNP ID	NCBI ClinVar ID	Alélo de referencia/ variante	Consecuencia	Mutación	Clasificación	Frecuencia alélica en población mexicana	Referencias
171005284	rs371977235	444008	C>T	Variante donante de empalme	c. 963+1G>A	Patogénica	1.0 (C)*	10, 13
171006036	rs773581866	1686207	G>A/G>C/ G>T	Parada ganada	c. 682C>T (p.Arg228Ter)	Patogénica	1.0 (G)*	10, 14
170998041	rs5398	130348	G>A/G>T	Variante sin sentido	c. 1437C>T (p.Phe479=)	Significado incierto	0.656 (G)/0.344 (A/T) 0.715 (G)/0.215 (A) <sup>†</sup>	17, 18 19, 20
171007166	rs5404	130351	C>G/C>T	Variante sinónima	c. 594G>A (p.Thr198=)	Benigna	0.875 (C) 7 0.125(T) 0.932 (C)/0 0.068 (T) <sup>†</sup>	17, 24, 25, 26
171005487	rs5406	255900	G>A/G>T	Variante del tracto de polipirimidina de empalme	c. 776-15C>T	Benigna	0.805 (G)/0.195 (A/T) 0.885 (G)/0.115 (A/T) <sup>†</sup>	17, 27

\*GnomAD v 4.1.0 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>).<sup>†</sup>1000 Genomes Project (<https://www.internationalgenome.org/>).NCBI ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).**Tabla 3.** Razón de momios para las variantes de un solo nucleótido del gen *SLC2A2* más frecuentemente identificadas en población de origen mexicano

Variante	Razón de momios	p
rs5398	1.0454 <sup>†</sup>	0.2059
	1.0171 <sup>‡</sup>	0.01404*
rs5400	0.9609 <sup>†</sup>	0.4268
	1.0171 <sup>‡</sup>	0.08708
rs5404	1.0368 <sup>‡</sup>	0.1605
rs5406	0.9762 <sup>†</sup>	0.6367
	1.0185 <sup>‡</sup>	0.07558

\*p &lt; 0.05.

La información fue obtenida de las bases de datos GWAS SIGMA<sup>†</sup> y AMP T2D-GENES T2D Exome Sequence Analysis: Hispanic Ancestry<sup>‡</sup>, consultadas mediante el motor de búsqueda Type 2 Diabetes Knowledge Portal (<https://t2d.hugeamp.org/>)**Tabla 4.** Prueba exacta de Fisher entre variantes de un solo nucleótido del gen *SLC2A2* asociadas a diabetes tipo 2 y no asociadas a patologías

Clasificación de las variantes	Variantes asociadas a diabetes tipo 2		Variantes no asociadas a patologías		Total	
	n	%	n	%	n	%
Patogénicas	2	9.0	0	0	2	9.0
Benignas	2	9.0	18	81.0	20	90.0
Total	4	18.0	18	81.0	22	100

Se encontró diferencia significativa con un valor de p &lt; 0.05 (p = 0.02597) con estadístico V Cramer igual a 0.47 que se interpreta como una asociación relativamente fuerte. Se estimó así mismo un riesgo relativo de 10 con intervalo de confianza de 95 % = 2.69-37.24.

con sabor dulce, usualmente relacionados con carbohidratos simples.<sup>13</sup>

Respecto a la variante *rs773581866*, clasificada como patogénica y asociada a DT2 en NCBI SNP y a DT2 y síndrome de Fanconi-Bickel en ClinVar, con una frecuencia de 0.000007634 en población caucásica no finlandesa (base de datos gnomAD), ausente en individuos de origen latinoamericano y en el resto de poblaciones analizadas. Los algoritmos desarrollados para

predecir el efecto en cambios de secuencia en el empalme del ARN sugieren que esta variante puede crear o fortalecer un sitio de empalme. Esta señal de parada traslacional prematura se observa en pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel.<sup>36</sup> Esta variante es muy poco frecuente (0.006 % en gnomAD). Este cambio de secuencia crea una señal de parada prematura de la traducción (p.Arg228\*) en *SLC2A2*, lo que probablemente ocasiona un producto proteico alterado o ausente. Las variantes de pérdida de función en *SLC2A2* son patogénicas.<sup>20</sup> De acuerdo con la base de

datos AMP T2D-GENES T2D exome sequence analysis: trans-ancestry (disponible en <https://t2d.hugeamp.org/>), la presencia de esta variante se asocia a individuos con incremento en la circunferencia de cadera y cintura (RM = 2.4796 y 29.5300, valores de p estimados en 0.005426 y 0.006898, respectivamente). Para individuos con DT2, la presencia de esta misma variante se relaciona con una RM = 1.6568 y p = 0.313. Algunas variantes benignas como *rs1499821* se identificaron no relacionadas a las enfermedades de interés (DT2 o síndrome de Fanconi-Bickel); sin embargo, se asocian a percepción de sabor dulce, ingesta de carbohidratos y caries dental.<sup>37</sup>

En la diabetes monogénica, entendida como diabetes pediátrica neonatal, transitoria o permanente, en la que se han asociado estas variantes y se han excluido otras causas genéticas comunes de la diabetes pediátrica neonatal,<sup>38</sup> solo se identificaron tres formas: *rs1800572*, *rs7637863* y *rs147959014*. De igual forma que en DT2, no son exclusivas de esta condición clínica, ya que se han descrito en síndrome de Fanconi-Bickel (Tabla 1). Las diversas formas de diabetes monogénica son trastornos heterogéneos raros, que incluyen diabetes pediátrica neonatal, diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes y algunos otros síndromes poco frecuentes asociados a diabetes.<sup>39-41</sup> Los polimorfismos en *SLC2A2* hasta el momento no se asocian a otras formas de diabetes monogénica, aunque existe evidencia experimental de disminución de niveles de expresión de *GLUT2* con diabetes tipos MODY1 y MODY3.<sup>42,43</sup>

El riesgo relativo estimado cuando están presentes las variantes patogénicas es 10 veces mayor (Tabla 4). No obstante que el número de SNV del gen *SLC2A2* asociadas a DT2 y el conteo de variantes no asociadas a patologías identificadas en nuestro análisis demostraron diferencias significativas y evidencia de asociación relativamente fuerte (Tabla 4), su frecuencia en población mexicana es relativamente baja. El siguiente nivel de análisis deberá enfocarse a la identificación de haplotipos que “sumen” varias de estas variantes, tanto de la misma región genómica como de otros genes y regiones no codificantes, para encontrar patrones asociados a la presencia o ausencia del fenotipo diabético. En teoría, cuanto mayor sea el número de variantes patológicas, mayor deberá ser el riesgo de desarrollo de esta importante enfermedad metabólica.

## Conclusiones

De cara al futuro, las bases de datos genómicas se centran en completar el análisis genético de DT2 y

traducir este conocimiento en nuevos enfoques más eficaces para la prevención y el tratamiento. El acceso a recursos libres que contienen datos genéticos de proyectos internacionales, junto con datos de otros estudios genómicos y funcionales sobre DT2 y fenotipos asociados a esta enfermedad, permitirá de manera colaborativa y multidisciplinaria una mejor comprensión de la fisiopatología y el papel que desempeñan haplotipos con diferentes variantes asociadas al desarrollo de esta importante enfermedad metabólica.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos adquiridos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Firdos, Pramanik T, Verma P, Mittal A. (Re-)viewing role of intracellular glucose beyond extracellular regulation of glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic cells. *ACS Omega*. 2024;9(10):11755-11768. DOI: 10.1021/acsomega.3c09171
2. Ozougwu J, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acad J*. 2013;4:46-57. DOI: 10.5897/JPAP2013.0001
3. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Camalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública México*. 2023;65:s163-s168. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/14832>
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee; ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and classification of diabetes: DOI: 10.2337/dc24-S002
5. Leyva-Montero MA, Moldón YR, Duque RR, Escofet SN. Mecanismos moleculares de la secreción de insulina. *Correo Científico Med*. 2020;24(2). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3547>

6. Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr.* 2013;(2013). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=49222>
7. Díaz-Hernández DP, Burgos-Herrera LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *Iatreia.* 2002. Disponible en: <https://revistas.udel.edu.co/index.php/iatreia/article/view/3957>
8. Sandoval-Muñoz R J, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado LJ, Gurrola-Díaz CM. Glucotransportadores (GLUT): aspectos clínicos, moleculares y genéticos. *Gac Med Mex.* 2016;152(4):547-557. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/bgmm/2016/4/GMM\\_152\\_2016\\_4\\_547-557.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/2016/4/GMM_152_2016_4_547-557.pdf)
9. Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Eddy RL, Fukushima Y, et al. Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85(15):5434-5438. DOI: 10.1073/pnas.85.15.5434
10. Permutt MA, Koranyi L, Keller K, Lacy PE, Scharp DW, Mueckler M. Cloning and functional expression of a human pancreatic islet glucose-transporter cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(22):8688-8692. DOI: 10.1073/pnas.86.22.8688
11. Sun B, Chen H, Xue J, Li P, Fu X. The role of GLUT2 in glucose metabolism in multiple organs and tissues. *Mol Biol Rep.* 2023;50(8):6963-6974. DOI: 10.1007/s11033-023-08535-w
12. Sharari S, Abou-Alloul M, Hussain K, Ahmad Khan F. Fanconi-Bickel Syndrome: a review of the mechanisms that lead to dysglycaemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6286. DOI: 10.3390/ijms21176286
13. Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(5):E985-E992. DOI: 10.1152/ajpendo.00004.2009
14. Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia.* 2015;58(2):221-232. DOI: 10.1007/s00125-014-3451-1
15. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Götz H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet.* 1997;17(3):324-326. DOI: 10.1038/ng1197-324
16. Grünert SC, Schumann A, Baronio F, Tsiakas K, Murko S, Spiekerkoetter U, et al. Evidence for a genotype-phenotype correlation in patients with pathogenic GLUT2 (SLC2A2) variants. *Genes.* 2021;12(11):1785. DOI: 10.3390/genes12111785
17. Batool H, Zubaida B, Hashmi MA, Naeem M. Genetic testing of two Pakistani patients affected with rare autosomal recessive Fanconi-Bickel syndrome and identification of a novel SLC2A2 splice site variant. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2019;32(11):1229-1233. DOI: 10.1515/jpem-2019-0235
18. Enogieru OJ, Ung PMU, Yee SW, Schlessinger A, Giacomini KM. Functional and structural analysis of rare SLC2A2 variants associated with Fanconi-Bickel syndrome and metabolic traits. *Hum Mutat.* 2019;40(7):983-995. DOI: 10.1002/humu.23758
19. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome--a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):213-227. DOI: 10.2174/1566524024605743
20. Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, et al. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet.* 2002;110(1):21-29. DOI: 10.1007/s00439-001-0638-6
21. Rathmann W, Strassburger K, Bongaerts B, Kuss O, Müssig K, Burkart V, et al. A variant of the glucose transporter gene SLC2A2 modifies the glycaemic response to metformin therapy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019;62(2):286-291. DOI: 10.1007/s00125-018-4759-z
22. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, van Leeuwen N, Tavendale R, Bennett AJ, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet.* 2016;48(9):1055-1059. DOI: 10.1038/ng.3632
23. Liu L, Ma F, Liu Q, Yu X, Zeng X. Association between the SLC2A2 Gene rs1499821 Polymorphism and caries susceptibility. *Genet Test Mol Biomark.* 2023;27(5):149-156. DOI: 10.1089/gtmb.2022.0201
24. van de Bunt M, Gloy AL. A tale of two glucose transporters: how GLUT2 re-emerged as a contender for glucose transport into the human beta cell. *Diabetologia.* 2012;55(9):2312-2315. DOI: 10.1007/s00125-012-2612-3
25. Sun X, Sui W, Wang X, Hou X, Ou M, Dai Y, et al. Whole-genome re-sequencing for the identification of high contribution susceptibility gene variants in patients with type 2 diabetes. *Mol Med Rep.* 2016;13(5):3735-3746. DOI: 10.3892/mmr.2016.5014
26. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, Laukkanen O, Lindström J, Eriksson JG, et al. Physical activity modifies the effect of SNPs in the SLC2A2 (GLUT2) and ABCC8 (SUR1) genes on the risk of developing type 2 diabetes. *Physiol Genomics.* 2007;31(2):264-272. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00036.2007
27. Bhoir M, Rastogi V, Tungare K, Marar T. A review on interplay between obesity, lipoprotein profile and nutrigenetics with selected candidate marker genes of type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep.* 2022;49(1):687-703. DOI: 10.1007/s11033-021-06837-5
28. Kaul N, Ali S. Genes, genetics, and environment in type 2 diabetes: implication in personalized medicine. *DNA Cell Biol.* 2016;35(1):1-12. DOI: 10.1089/dna.2015.2883
29. Laukkanen O, Lindström J, Eriksson J, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(7):2256-2260. DOI: 10.2337/diabetes.54.7.2256
30. Barroso I, Luan J, Middelberg RPS, Harding AH, Franks PW, Jakes RW, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action. *PLoS Biol.* 2003;1(1):E20. DOI: 10.1371/journal.pbio.0000020
31. Barroso I, Luan J, Middelberg RPS, Harding AH, Jakes RW, Clayton D, et al. Correction: candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in  $\beta$ -cell function as well as insulin action. *PLOS Biol.* 2003;1(3):E20. DOI: 10.1371/journal.pbio.0000020
32. Willer CJ, Bonnycastle LL, Conneely KN, Duren WL, Jackson AU, Scott LJ, et al. Screening of 134 Single nucleotide polymorphisms (SNPs) previously associated with type 2 diabetes replicates association with 12 SNPs in nine genes. *Diabetes.* 2007;56(1):256-264. DOI: 10.2337/db06-0461
33. Tanizawa Y, Riggs AC, Chiu KC, Janssen RC, Bell DS, Go RP, et al. Variability of the pancreatic islet beta cell/liver (GLUT 2) glucose transporter gene in NIDDM patients. *Diabetologia.* 1994;37(4):420-427. DOI: 10.1007/BF00408481
34. Mueckler M, Kruse M, Strube M, Riggs AC, Chiu KC, Permutt MA. A mutation in the Glut2 glucose transporter gene of a diabetic patient abolishes transport activity. *J Biol Chem.* 1994;269(27):17765-17767.
35. Eny KM, Wolever TMS, Fontaine-Bisson B, El-Sohemy A. Genetic variant in the glucose transporter type 2 is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics.* 2008;33(3):355-360. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00148.2007
36. Su Z, Du ML, Chen HS, Chen QL, Yu CS, Mal HM. Two cases of Fanconi-Bickel syndrome: first report from China with novel mutations of SLC2A2 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2011;24(9-10):749-753.
37. Robino A, Bevilacqua L, Pirastu N, Situlin R, Di Lenarda R, Gasparini P, et al. Polymorphisms in sweet taste genes (TAS1R2 and GLUT2), sweet liking, and dental caries prevalence in an adult Italian population. *Genes Nutr.* 2015;10(5):485. DOI: 10.1007/s12263-015-0485-z
38. Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JAL, Shuixian Shen FL, Al-Senani AMS, Habeb AM, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion. *Diabetologia.* 2012;55(9):2381-2385. DOI: 10.1007/s00125-012-2595-0
39. Harris A, Naylor RN. Pediatric monogenic diabetes: a unique challenge and opportunity. *Pediatr Ann.* 2019;48(8):e31-9-e325. DOI: 10.3928/19382359-20190730-02
40. Alkorta-Aranburu G, Carmody D, Cheng YW, Nelakuditi V, Ma L, Dickens JT, et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes: the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach. *Mol Genet Metab.* 2014;113(4):315-320. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.09.007
41. Cheon CK, Lee YJ, Yoo S, Lee JH, Kim HJ, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum, including candidate genes, of monogenic diabetes: a multicenter study in South Korea. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(12):1539-1550. DOI: 10.1515/jpem-2020-0336
42. Low BSJ, Lim CS, Ding SSL, Tan YS, Ng NHJ, Krishnan VG, et al. Decreased GLUT2 and glucose uptake contribute to insulin secretion defects in MODY3/HNF1A hiPSC-derived mutant  $\beta$  cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):3133. DOI: 10.1038/s41467-021-22843-4
43. Stancu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD. Novel Presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E2026 E2030. DOI: 10.1210/jc.2012.1356