

Relación de variantes nucleares y mitocondriales con la diabetes tipo 2 y sus comorbilidades microvasculares en población de origen mexicano

Ricardo Muñoz-Gómez,¹  Eduardo Domínguez-de la Cruz,¹  Rubén Oropeza-Sánchez,¹ 
Juan E. Chacón-Hernández,¹  Normand García-Hernández²  y Ma. de Lourdes Muñoz¹ * 

¹Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional; ²Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía diabéticas constituyen los principales desafíos de la salud pública en México. Su naturaleza multifactorial, influida por factores ambientales y genéticos, resalta la complejidad de su patogénesis. Por lo tanto, es crucial diseñar nuevas estrategias preventivas que disminuyan la tasa de mortalidad y el impacto económico significativo que generan. Esta revisión aborda las variantes genéticas asociadas a estas patologías, con el objetivo de establecer perfiles genéticos que expliquen la predisposición en la población mexicana. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en bases de datos de publicaciones científicas, seleccionando estudios que analizan variantes genéticas del ADN nuclear y mitocondrial (ADNmt) asociadas a estas enfermedades en diversas poblaciones del mundo, con un enfoque particular en mexicanos. Se identificaron genes cuyas funciones moleculares son clave para el desarrollo y la progresión de estas patologías, así como variantes genéticas exclusivas de la población mexicana. Con base en este análisis, concluimos que es necesario incrementar los estudios de asociación genética para validar variantes previamente descritas y descubrir nuevas que puedan ser aplicadas como marcadores moleculares de predisposición y progresión en la población mexicana.

PALABRAS CLAVE: Complicaciones microvasculares. Indígena mexicano. Nefropatía diabética. Neuropatía diabética. Retinopatía diabética.

Relationship of nuclear and mitochondrial variants with type 2 diabetes and its microvascular comorbidities in a population of Mexican origin

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy represent significant public health challenges in Mexico. The multifactorial nature of these conditions, influenced by both environmental and genetic factors, underscores the complexity of their development. Therefore, it is essential to design new preventive strategies to reduce mortality rates and the substantial economic burden they impose. This review examines genetic variants associated with these pathologies, aiming to establish genetic profiles that explain predisposition in the Mexican population. An extensive search of scientific publications was conducted, selecting studies on nuclear DNA and mitochondrial DNA variants associated with these diseases in different global populations, with a focus on Mexico. Among these variants, genes with critical molecular mechanisms for disease development and progression were identified. Additionally, genetic variants unique to the Mexican population were found. Based on this review, we conclude that increasing genetic association studies is crucial to validate previously described variants and identify new ones, which could serve as molecular markers for predisposition and progression in the Mexican population.

KEYWORDS: Microvascular complications. Indigenous Mexican. Diabetic nephropathy. Diabetic neuropathy. Diabetic retinopathy.

*Correspondencia:

María de Lourdes Muñoz
E-mail: lmunoz@cinvestav.mx

Fecha de recepción: 27-08-2024

Fecha de aceptación: 19-11-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000294

Gac Med Mex. 2025;161:51-69

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

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/>).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad multifactorial con alta incidencia en el mundo. Aproximadamente 536.6 millones de personas experimentan este padecimiento en el mundo.¹ En México, la DMT2 tuvo una prevalencia de 18.3 % y una tasa de mortalidad promedio de 11.95 por cada 100 mil habitantes en 2022, con lo que constituyó la segunda causa de muerte y primera de discapacidad del país.²

Las causas de la DMT2 son alteraciones del metabolismo de la glucosa, alteraciones en la síntesis y secreción de insulina de las células β pancreáticas, elevada secreción de glucagón, insulinoresistencia o la combinación de las anteriores.³ La DMT2 puede desencadenar complicaciones crónicas divididas en dos grupos: macrovasculares y microvasculares. Las primeras se originan por daño a vasos sanguíneos grandes, por ejemplo, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.⁴ Las segundas ocurren por daño a vasos sanguíneos pequeños o neurofibrillas como la nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética (NfD, RD y NPD, respectivamente).⁵

Las variantes en el ADN nuclear y el ADN mitocondrial (ADNmt) se han identificado como factores genéticos de riesgo para el desarrollo de DMT2 en diversas poblaciones del mundo, incluyendo las mexicanas.^{6,7} Su estudio permitirá un mejor entendimiento de los mecanismos de la enfermedad, y revelará patrones genéticos que expliquen el origen y susceptibilidad en población mexicana. Consecuentemente, el objetivo de la revisión fue identificar las variantes en el ADN nuclear (Tabla 1, Figura 1) y ADNmt (Tabla 2, Figura 2) en pacientes mexicanos con DMT2; las complicaciones microvasculares y los desafíos y perspectivas genéticas se discuten para identificar biomarcadores de pronóstico y prevención.

Variantes genéticas en ADN nuclear asociadas a DMT2

Regulación del metabolismo energético

Las variantes en genes de regulación energética que participan en la alteración de las vías metabólicas (glucosa y lípidos), el estrés oxidativo y la actividad transcripcional, que afectan su expresión y función,⁶ son de gran importancia en el desarrollo de la DMT2. Las variantes de riesgo que se han identificado en

poblaciones mestiza mexicana son rs28362491 en *NF-kB*,⁸ que codifica para un factor de transcripción;⁹ y rs7903146 y rs12255372 en *TCF7L2*,¹⁰⁻¹² involucradas como factor de transcripción de moléculas que participan en las vías metabólicas.⁹ También se han identificado las variantes de protección rs4311394 en *ARL15*¹³ en población maya mexicana, cuya proteína modula los niveles de adiponectina; y rs3758391 y rs7896005 en *SIRT1*, variantes de riesgo y protección, respectivamente,^{11,14} aunque la variante rs7896005 fue de riesgo solamente en población indígena pima.¹⁵ Se ha descrito que cuando hay restricción calórica, *SIRT1* reduce el colesterol, la insulina y la glucosa.⁹

Regulación del metabolismo de la glucosa

Debido al papel de la glucosa en la fisiopatología de la DMT2, las variantes genéticas que alteran su metabolismo son de gran importancia. En población mestiza mexicana se detectó la variante rs146052672 en *HMGA1*, identificada también en síndrome metabólico;¹⁶ esta variante se asocia a la pérdida de la regulación de la transcripción de genes implicados en la transducción de señales de insulina y el metabolismo de la glucosa.⁹ La variante de riesgo rs149483638 en *IGF2*¹⁰ altera su procesamiento alternativo, disminuyendo la expresión de su isoforma 2, implicada en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.⁹ La variante de riesgo rs4402960 en *IGF2BP2*,¹⁰ cuya proteína regula la expresión de *IGF2*,⁹ consecuentemente está implicada en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. La proteína de las variantes de riesgo rs1800629 y rs361525 en *TGF α* ¹⁷⁻¹⁹ fosforila a los receptores de insulina, disminuyendo la expresión de GLUT4, lo que promueve la insulinoresistencia.⁹ Estas variantes detectadas en población mestiza mexicana^{17,19} también se han identificado en poblaciones de Estados Unidos, China e India.²⁰

En otros genes que regulan la homeostasis de la glucosa también se han reportado variantes en población mestiza mexicana, como la de riesgo rs1799999 en el gen *PPP1R3A*,²¹ que codifica para la fosfatasa 1 y participa en el metabolismo y en la síntesis de glucógeno,⁹ y el haplotipo protector TT, conformado por rs1260326 y rs780094 en *GCKR*,²² cuya proteína inhibe a la glucoquinasa que participa en el metabolismo de la glucosa.⁹

Regulación del metabolismo de la insulina

Las variantes en las proteínas que regulan la insulina y sus funciones desempeñan un papel clave en

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2										
	Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Riesgo	Miembro 1 de la subfamilia A del casete de unión de adenosin trifosfato (<i>ABCA1</i>)	Transporta colesterol y fosfolípidos al exterior de las células y participa en la formación de lipoproteínas HDL	rs9282541	Región codificante	T	2.29 (1.33-3.92), p = 0.003	429	Maya mexicana	Yucatán, Campeche, Quintana Roo	27
	Receptor alfa 2 adrenérgico (<i>ADRA2A</i>)	Participa en la secreción ineficiente de insulina	rs553668	3' UTR	A	3.66 (2.33-5.69), p = 1 × 10 ⁻⁴	831	Mestizo-mexicana	CDMX	14
	Receptor de angiotensina II tipo 2 (<i>AGTR2</i>)	Regula el ciclo celular, apoptosis y estrés oxidativo, provocando daño en células renales y corazón	rs1914711	Región intergénica	A	6.824 (ND), p = 1.448×10 ⁻⁹	92	Maya mexicana	Yucatán	13
	Apolipoproteína E (<i>ApoE</i>)	Realiza el transporte de moléculas lipídicas	rs429358	Región codificante	Genotipo e2e3	2.36 (1.28-4.34), p = 0.006	617	Mestizo-mexicana	Guadalajara	28
			rs7412		Genotipo e2	2.1 (1.20-3.79), p = 0.009				
	Proteína 1 asociada a la subunidad reguladora CDK5 1 (<i>CDKAL1</i>)	Participa en la modificación postraduccional y plegamiento adecuado de la insulina	rs7756992	Intrón	C	2.10 (1.05-4.17), p = 0.034	593	Pima	Sonora	23
	Inhibidor 2A de la quinasas dependiente de ciclina (<i>CDKN2A/2B</i>)	Regula el crecimiento celular al inhibir quinasas dependientes de ciclinas	rs10811661	Región intergénica	C	2.015 (1.01-4.02), p = 0.04	575	Maya mexicana	Yucatán, Campeche, Quintana Roo	33

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, A (HLA-A)	Participa en el sistema inmunológico y puede generar autoinmunidad	rs72498368	Intrón	A	1.36 (ND), p = 0.0002	8214	Mestizo-mexicana	CDMX	31
		rs199474578	Región codificante	A	1.27 (ND), p = 0.002				
		rs707910		A	1.24 (ND), p = 0.002				
		rs2571420	2KB río arriba*	G	1.21 (ND), p = 0.003				
Grupo de alta movilidad AT-Hook 1 (HMGAT)	Regula la transcripción de genes implicados en la transducción de señales de insulina y el metabolismo de la glucosa	rs146052672	Intrón	InsC	1.44 (1.09-1.90), p = 0.011	1144	México-americana	California	16
Proteína 2 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2BP2)	Asociada a la susceptibilidad a la diabetes	rs4402960	Intrón	T	1.45 (1.1-2), p = 1.4×10 ⁻²	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10
Interleucina 6 (IL-6)	Regula funciones hepáticas y la homeostasis de glucosa, participa en rutas inflamatorias y de respuesta inmune, importantes en el desarrollo de la DMT2	rs1800795	Intrón	C	6.31 (3.29-12.1), p = 0.001	412	Mestizo-mexicana	Morelos	8
		rs1800796	2KB río arriba*	C	2.60 (1.40-4.81), p = 0.002				
		rs1800797	2KB río arriba*	A	0.39 (0.23-0.64), p = 0.0002				
Factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2)	Participa en el metabolismo de glucosa y lípidos	rs149483638	Intrón	T	1.76 (1.3-2.4), p = 4.2×10 ⁻⁴	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1)	Participa en la cascada de señalización de la insulina y susceptibilidad a DMT2 y resistencia a insulina	rs1801278	Región codificante	A	2.44 (1.53-3.89), p = 0.0001	1465	Mestizo-mexicana	Guerrero CDMX	12
Miembro 1 de la subfamilia Q de canales de potasio dependientes de voltaje (KCNQ1)	Participa en la secreción de insulina	rs2237897	Intrón	T	2.17 (1.7-2.8), p = 5.4x10 ⁻⁹	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10
Lipoproteína lipasa (LPL)	Cataliza la hidrólisis de triglicéridos a partir de lipoproteínas LDL y participa en la progresión de DMT2 y sus comorbilidades	rs285	Intrón	T	2.51 (1.60-3.94), p = 0.0001	412	Mestizo-mexicana	Morelos	9
Receptor de melanocortina 4 (MC4R)	Participa en la señalización de la secreción de insulina.	rs79783591	Región codificante	T	2.63 (1.62-4.28), p = 9.3x10 ⁻⁵	6929	Mestizo-mexicana	CDMX	24
Subunidad 1 del factor nuclear kappa B (NF-kB)	Participa en inmunidad, inflamación, metabolismo, producción de energía y modula la insulinoresistencia	rs28362491	2KB río arriba*	Inserción/delección	2.20 (1.36-3.56), p = 0.001	412	Mestizo-mexicana	Morelos	8
				Delección/delección	4.32 (2.62-7.13), p = 0.0001				
Receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (PPARG)	Activa la transcripción de genes de regulación lipídica y homeostasis de glucosa	rs1801282	Región codificante	G	3.620 (1.77-7.43), p = 1 x 10 ⁻⁴	831	Mestizo-mexicana	CDMX	14 25
Subunidad reguladora 3A de la proteína fosfatasa 1 (PPP1R3A)	Participa en la síntesis de glucógeno	rs1799999	Región codificante	A	1.625 (1.10-2.38), p = 0.014	600	Maya mexicana	Yucatán	21

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Parálogo B de RAD51 (RAD51L1)	Participa en la reparación de ADN de doble cadena durante la recombinación homóloga	rs4902613	Intrón	G	2.41 (1.17-4.98), p = 0.01	593	Pima	Sonora	23
		rs4899250	Intrón	T	2.60 (1.24-5.44), p = 0.01				
Sirtuina 1 (SIRT1)	Homeostasis de glucosa propiciando la reducción de colesterol, insulina y glucosa al inducir la restricción calórica	rs3758391	2KB río arriba*	T	1.32 (ND), p = 0.031	1455	Mestizo-mexicana	CDMX	11
Miembro 16 de la familia de transportadores de solutos 30 (SLC30A8)	Transporta cinc en células β pancreáticas y promueve la liberación de insulina de las vesículas secretoras	rs3802177	3' UTR	A	1.61 (1.2-2.2), p = 3.6×10 ⁻³	2453	Mestizo-mexicana	CDMX	10
Proteína supresora de la señalización de citocinas 3 (SOCS3)	Interactúa con el receptor a insulina y suprime la señalización de la insulina	rs4969168 rs7221341 rs9914220	3' UTR, 3' UTR, Intrón	C ^a A ^a T ^b	^a 1.47 (1.08-2.00), p≤0.05	1923	Indígena mexicana ^f	México (Norte, Centro y Sur)	22
Factor de transcripción 7-tipo 2 (TCF7L2)	Regula el metabolismo de lípidos y glucosa	rs7903146	Intrón	T	1.87 (1.39-2.52), p = 0.0001	2453	Mestizo-mexicana	CDMX, Guerrero	10
					1.47 (1.2-1.8), p = 9.4×10 ⁻⁵	1465			11
					1.76 (ND), p = 0.001	1455			12
		rs12255372	Intrón	T	1.74 (1.34-2.26), p = 0.0001	1455	Mestizo-mexicana	CDMX, Guerrero	12

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)	Participa en inmunidad, inflamación, metabolismo, producción de energía y modula la resistencia a insulina	rs361525	Río arriba*	A	1.57 (1.07-2.29), p = 0.018	904	Mestizo-mexicana	Colima, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Morelos	17
					2.25 (1.36-3.72), p = 0.001	412			18
		rs1800629	Río arriba*	A/G	2.61 (1.45-4.57), p = 0.001	412	Mestizo-mexicana	León, Morelos	18
					5.80 (1.77-18.98), p = 0.0003	230			19
Protección	Factor de ribosilación ADP similar a la GTPasa 15 (ARL15)	rs4311394	Intrón	G	0.318 (ND), p = 0.001	92	Maya mexicana	Yucatán	13
	Receptor de estrógeno beta (Erβ)	rs1256031	Intrón	T	0.596 (0.458-0.776), p = 0.0001	1202	Mestizo-mexicana	CDMX	29
	Regulador de la glucoquinasa (GCKR)	rs1260326 rs780094	Región codificante Región codificante	T ^b T ^b	0.66 (0.52-0.84), p = ≤ 0.01	1923	Indígena mexicana ^a	México (Norte, Centro y Sur)	22
	Prepro péptido de grelina y obestatina (GHRL)	rs696217	Región codificante	T	0.40 (0.23-0.70), p = 0.001	284	Mestizo-mexicana	Jalisco	30

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2									
Gen (símbolo, por sus siglas en inglés)	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área geográfica	Referencia
Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, A (HLA-A)	Participa en el sistema inmunológico y puede generar autoinmunidad	rs199474485	Región codificante	G	0.894 (ND), p = 0.0009	8214	Mestizo-mexicana	CDMX	31
		rs45617033		T	0.759 (ND), p = 0.002				
		rs1136702		T	0.906 (ND), p = 0.002				
		rs9260124	Intrón	T	0.904 (ND), p = 0.002				
		rs9260145		G	0.901 (ND), p = 0.003				
		rs576213756		InsTCTCCAAGACCAA	0.908 (ND), p = 0.0036				
		rs2735114	5' UTR	A	0.911 (ND), p = 0.00394				
Complejo mayor de histocompatibilidad clase I, C (HLA-C)	Participa en el sistema inmunológico y puede generar autoinmunidad	rs17408553	Región codificante	T	1.11 (ND), p = 0.002	8214	Mestizo-mexicana	CDMX	31
		rs2308557		T	1.11 (ND), p = 0.002				
		rs1131115		T	1.14 (ND), p = 0.002				
		rs2001181	Intrón	T	1.14 (ND), p = 0.002				
		rs7383157	Intrón	G	1.13 (ND), p = 0.003				
Sirtuina 1 (SIRT1)	Participa en la reducción de colesterol, insulina y glucosa	rs1065711	3' UTR	A	1.14 (ND), p = 0.002	831	Mestizo-mexicana	CDMX	14
		rs7896005	Intrón	G	0.560 (0.450-0.690), p = 1 x 10 ⁻⁴				

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a nefropatía diabética									
Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia
Riesgo	Proteína 2 asociada a contactina (CNTNAP2)	rs731565	Intrón	T	1.58 (1.30-1.92), p = 4.06 × 10 ⁻⁶	1376	México-americana	California	47
	Defensina beta 1 (DEFB1)	rs11362	5' UTR	A	1.875 (1.031-3.409), p = 0.038	331	Mestizo-mexicana	Culiacán	44
	Interleucina 10 (IL-10)	rs1800896 rs1800871 rs1800872	Intrón, 5' UTR, 5' UTR	A ^d T ^a C ^d	3.686 (1.691-8.035), p = 0.0007 4.388 (1.168-16.480), p = 0.022	278	Mestizo-mexicana	Jalisco	47
	Subunidad 13L del complejo mediador (MED13L)	rs7975752	Intrón	G	1.76 (1.39-2.21), p = 1.67 × 10 ⁻⁶	13736	México-americana	California	47
	Factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-β1)	rs1982073 rs1800471	Región codificante	C C	1.818 (1.128-2.930), p = 0.016 4.073 (1.355-12.249), p = 0.008	438	Mestizo-mexicana	CDMX	46
	Factor de transcripción 11 de SRY-Box (SOX11)	rs4849965	Intrón	C	1.50 (1.26-1.79), p = 6.18 × 10 ⁻⁶	13736	México-americana	California, Estados Unidos	47

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a nefropatía diabética										
	Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia
Protección	Defensina beta 1 (<i>DEFB1</i>)	Participa en la eliminación de la infección por <i>Escherichia coli</i> uropatógena	rs1799946	5' UTR	T	0.307 (0.104-0.905), p = 0.026	331	Mestizo-mexicana	Culiacán	44
	NFE2 similar a factor de transcripción 2 BZIP (<i>NFE2L2</i>)	Participa en procesos del metabolismo antioxidante, lípidos, catabolismo de iones, proteostasis, y en la inhibición de la inflamación	rs35652124	5' UTR	A	0.5 (0.3-0.9), p = 0.04	651	Mestizo-mexicana	Jalisco	48
			rs2364723	Intrón	G	0.3 (0.1-0.8), p = 0.009				
Variantes asociadas a retinopatía diabética										
	Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia
Riesgo	Proteína estructural de filamentos granulados 2 (<i>BFSP2</i>)	Codifica la proteína faquína de los filamentos intermedios específicos del cristalino	rs1197310	Intrón	T	2.25 (1.45-3.51), p = 3.35 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52
	Contactina 5 (<i>CNTN5</i>)	Aumento de la presión arterial y de la hemoglobina glicosilada	rs10501943	Intrón	C	3.04 (1.68-5.52), p = 2.53 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52
	Histamina-N-metiltransferasa (<i>HNMT</i>)	Participa en la degradación de histamina y recluta células inmunes que causan daños en superficies oculares	rs763970	500B río abajo*	A	2.25 (1.44-3.52), p = 4 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52
	Proteína de unión 1 similar a SCY1 (<i>SCYL1BP1</i>)	Estabiliza a p53 acelerando el proceso de senescencia de las células endoteliales	rs6427247	Río arriba*	G	2.17 (1.41-3.35), p = 4.56 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52

(Continúa)

Tabla 1. Variantes nucleares asociadas a DMT2 y sus complicaciones microvasculares en poblaciones mexicanas (continuación)

Variantes asociadas a retinopatía diabética									
Gen	Función de su proteína	Número rs	Localización	Alelo asociado	RM (IC 95 %), p	n	Población	Área Geográfica	Referencia
Protección	Receptor de inmunoglobulina similar a células asesinas (KIR) con dos dominios Ig y cola citoplasmática corta 4 (<i>KIR2DS4</i>)	700 C>T	Región codificante	T	0.04 (0.001-0.36), p = 0.04	60	Mestizo-mexicana	CDMX	53
	Inhibidor de la apoptosis 5 (<i>API5</i>)	rs899036	Intrón	C	0.32 (0.17-0.59), p = 2.52 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	53
	Repeticiones similares a EGF y dominios 3 similares a discoidina (<i>EDIL3</i>)	rs1445754	Intrón	A	0.37 (0.22-0.64), p = 3.35 × 10 ⁻⁴	286	México-americana	Texas	52
	Formina 1 (<i>FMN1</i>)	rs10519765	Intrón	A	0.30 (0.16-0.54), p = 6.21 × 10 ⁻⁵	286	México-americana	Texas	52

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confianza; MLA: marco de lectura abierto; ND: no disponible; RD: retinopatía diabética; RM: razón de momios; *Haplotipo CAT; †Haplotipo TT; ‡Haplotipo GTA; †Indígena mexicano: chinanteco, chuj, huasteco, jakalteko, karjibol, kaqchikel, mam, maya, mayo, mazateco, mixe, mixteco, mocho, náhuatl, otomí, pame, popoloca de la sierra, seri, tarahumara, tojolobal, totonaco, yaqui, zapoteco; Norte, Centro y Sur de México: Sonora, Chihuahua, Nuevo León, Zacatecas, Oaxaca, Veracruz, Chiapas, Yucatán, CDMX, Morelos, Puebla, San Luis Potosí, Estado de México. *Con respecto al sitio de inicio de la transcripción.

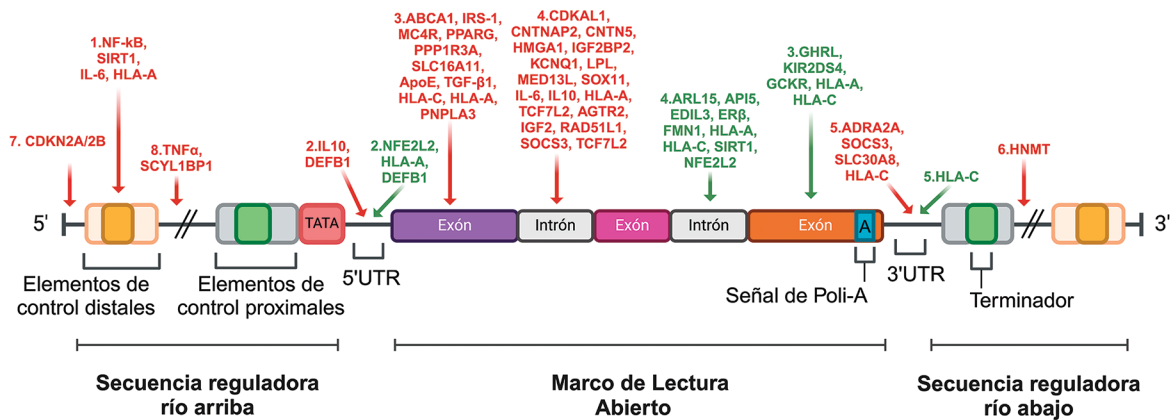


Figura 1. Esquema representativo de la localización de las variantes genéticas del ADN nuclear asociadas al riesgo o protección de la DMT2 y sus complicaciones microvasculares. Las variantes de riesgo (rojo) y de protección (verde) están distribuidas en diferentes regiones de la estructura genética, indicadas por las flechas que señalan las ubicaciones de estas variantes dentro del gen. 1: secuencia río arriba; 2: 5'UTR, región no traducida en el extremo 5'; 3: región codificante (exones); 4: región intrónica (intrones); 5: 3'UTR, región no traducida en el extremo 3'; 6: secuencia río abajo; 7: región intergénica (espacio entre genes); 8: región reguladora. La descripción de cada variante se muestra en detalle en la tabla 1. Elaboración en BioRender.

el desarrollo de la DMT2. Se detectaron las siguientes variantes de riesgo: rs1801278 en *IRS-1*,¹² que provoca un cambio de glicina por alanina en el residuo 972 de la proteína, asociado a la susceptibilidad a insulinoresistencia y DMT2⁹ en población mestiza mexicana; rs4969168, rs7221341 y rs9914220 en el haplotipo de riesgo CAT en *SOCS3* se identificaron en 27 etnias indígenas²² y su proteína suprime la señalización de insulina;⁹ y rs7756992 en *CDKAL1*,²³ cuya proteína participa en la modificación postraduccional y plegamiento adecuado de la insulina,⁹ que se identificó en población indígena pima.

Las variantes de riesgo implicadas en diferentes genes de importancia en la secreción de insulina incluyen rs3802177 en *SLC30A8*,¹⁰ cuya proteína promueve la liberación de insulina de las vesículas secretoras de las células β pancreáticas;⁹ rs2237897 en *KCNQ1*, que codifica para canales de potasio cuya inhibición estimula la secreción de insulina;¹⁰ rs79783591 en *MC4R*, que codifica para un receptor de melanocortina que señala la secreción de insulina, se asoció a DMT2 exclusivamente en pacientes masculinos;²⁴ y rs553668 en *ADRA2A*,¹⁴ cuya proteína es un receptor adrenérgico, se asoció a la secreción ineficiente de insulina.⁹

Regulación del metabolismo de lípidos

La regulación del metabolismo de lípidos es importante en la patogénesis de la DMT2, ya que es un

factor predictivo de la enfermedad, por lo que variantes que alteren estos procesos de regulación son relevantes en la progresión de la enfermedad. En población mestiza mexicana se reportaron las siguientes variantes de riesgo: rs1801282 en *PPARG*,^{14,25} que codifica para un receptor nuclear en adipocitos, además de que activa la transcripción de genes de regulación lipídica y homeostasis de glucosa,⁹ aunque en otras poblaciones tiene un papel protector;²⁶ rs9282541 en *ABCA1*,²⁷ cuya proteína transporta colesterol y fosfolípidos al exterior de las células y participa en la formación de HDL;⁹ rs429358 y rs7412 en *ApoE*,²⁸ cuya lipoproteína realiza el transporte de moléculas lipídicas;⁹ y rs285 en *LPL*,⁸ cuya proteína cataliza la hidrólisis de triglicéridos.⁹

Variantes de protección en genes cuyas proteínas participan en vías hormonales están implicadas en la regulación del metabolismo de lípidos: la activación de rs1256031 en *Erβ*²⁹ media funciones del metabolismo de lípidos y glucosa, así como la expresión y traslocación de GLUT4 a la membrana;⁹ la proteína grelina de rs696217 en *GHRL*³⁰ regula el apetito y la adipogénesis.⁹

Alteraciones de los procesos inmunológicos

Con relación a la fisiopatología de la DMT2, la inmunidad participa en procesos como inflamación o daño a los tejidos. En población mestiza mexicana se han identificado las variantes de riesgo rs72498368,

Tabla 2. Variantes y haplogrupos mitocondriales asociados a DMT2 y sus complicaciones microvasculares

Región génica	Función	Variante	Complicación	RM (IC 95 %), p	n	Población	País	Referencia
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	315_316insC	DMT2	6.13 (3.42-10.97), p = 1.97 × 10 ⁻⁶	1001	Mestizo-mexicana (CDMX)	México	7
		16362T>C		2.17 (1.57-3.00), p = 0.001				
		16519T>C		1.69 (1.23-2.33), p = 0.006				
		489T>C		1.45 (1.00-2.11), p = 0.006				
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	16189T>C	DMT2	2.27 (1.37-3.77), p = 0.002	778	Punjab, Jammu, Kashmir	India	36
Subunidad central 2 de la NADH oxidoreductasa (ND2)	Transporte de electrones	5178C>A	DMT2 NfD	1.49 (1.005-2.197), p < 0.05	1894	Han	China	37
Subunidad central 3 de la NADH oxidoreductasa (ND3)	Transporte de electrones	10398G>A	DMT2	2.67 (1.77-4.00), p = 0.001	236	Punjab, Jammu, Kashmir	India	35
Subunidad central 4 de la NADH oxidoreductasa (ND4)	Transporte de electrones	12026A>G	DMT2	5.81 (1.27-26.53), p = 0.01	236	Wuhan	China	35
Variantes mitocondriales asociadas a la protección contra el desarrollo de DMT2 y sus complicaciones								
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	16189T>C	DMT2	0.32 (0.14-0.71), p = 0.0045	132	Han	China	38
D-Loop	Regulación de la replicación y transcripción	16519T>C	DMT2	0.13 (0.05-0.33), p = 0.000	132	Han	China	38
Subunidad central 1 de la NADH oxidoreductasa (ND1)	Transporte de electrones	3394T>C	DMT2	0.07 (0.01-0.56), p = 0.0015	132	Han	China	38
Subunidad central 2 de la NADH oxidoreductasa (ND2)	Transporte de electrones	4491G>A	DMT2	0.07 (0.01-0.56), p = 0.0015	132	Han	China	38
Haplogrupos mitocondriales asociados al riesgo de desarrollar DMT2 y sus complicaciones								
Haplogrupo			Complicación	RM (IC 95 %), p	n	Población	País	Referencia
U3			NfD	3.75 (1.21-11.53), p = 0.04	904	Italiana	Italia	50
H			RD	2.0 (1.3-3.0), p = 0.0012	291	Estadounidense	Estados Unidos	39
T			RD	3.60 (1.02-12.68), p = 0.0046	714	Austriaca	Austria	40
Haplogrupos mitocondriales asociados a la protección contra el desarrollo de DMT2 y sus complicaciones								
N9a			DMT2	0.55 (0.40-0.75), p = 0.0002	286	Coreana, japonesa	Corea, Japón	52
Uk			RD	0.5 (0.3-0.8), p = 0.0049	291	Estadounidense	Estados Unidos	39

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confianza; NfD: nefropatía diabética; RD: retinopatía diabética; RM: razón de momios.

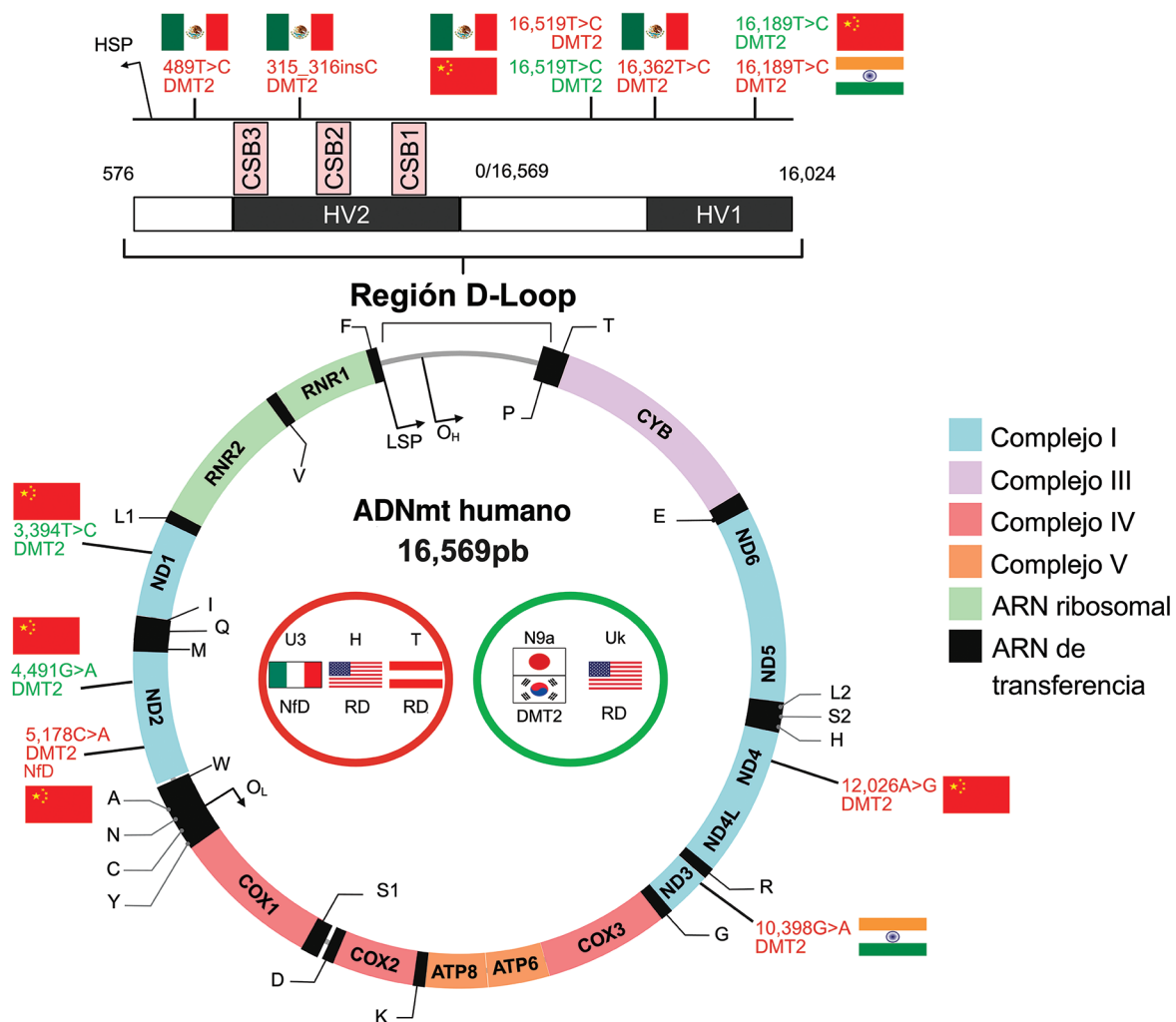


Figura 2. Variantes y haplogrupos del ADNmt humano asociados a DMT2 y sus complicaciones microvasculares. La distribución de las variantes se muestra a escala en el genoma completo del ADNmt; las letras indican que se trata de una variante de riesgo (rojo) o una variante de protección (verde); en los círculos en el centro del genoma del ADNmt se observan los haplogrupos mitocondriales de riesgo (rojo) y protección (verde) asociados a DMT2, NfD o RD; las banderas muestran el país de cada población estudiada. La descripción de cada variante se muestra a detalle en la Tabla 2. DMT2: diabetes mellitus tipo 2; NfD: nefropatía diabética; RD: retinopatía diabética. Elaborado en BioRender.

rs199474578, rs707910 y rs2571420 en *HLA-A*; y rs17408553, rs2308557, rs1131115, rs2001181, rs1065711 y rs7383157 en *HLA-C*; y las variantes de protección rs199474485, rs45617033, rs9260145, rs9260124, rs1136702, rs576213756, rs2735114 en *HLA-A*.³¹ Alteraciones en sus proteínas pueden ser causadas por la hiperglucemia, mediada por estrés oxidativo y glicación, provocando que las células T y dendríticas las reconozcan como extrañas.⁹ También se han identificado las variantes de riesgo rs1800795, rs1800796 y rs1800797 en *IL-6*,⁸ cuya proteína regula funciones hepáticas, el desarrollo de insulinoresistencia, la homeostasis de glucosa, además de que participa en rutas inflamatorias y en la respuesta

inmune.⁹ En otras poblaciones, la variante rs1800795 puede ser de riesgo o protección.³²

Variantes genéticas de funciones desconocidas en DMT2

Se han detectado variantes de riesgo en genes donde su asociación con los procesos fisiopatológicos en DMT2 no se comprende por completo, entre estas se han descrito rs1914711 en *AGTR2*,¹³ que codifica para un receptor de angiotensina II;⁹ rs10811661 en *CDKN2A/2B*,³³ cuya proteína regula el crecimiento celular al inhibir quinasas dependientes de ciclinas,⁹ ambas identificadas en población indígena maya de México; y

rs4899250 en *RAD51L1*,²³ cuya proteína participa en la reparación del ADN de doble cadena durante la recombinación homóloga⁹ en población indígena pima.

Variantes genéticas en ADNmt asociadas a DMT2

En la DMT2, la mitocondria participa en la producción de energía en forma de adenosín trifosfato, la fosforilación oxidativa, la oxidación de lípidos y en el proceso de la síntesis y secreción de insulina;³⁴ consecuentemente, las variantes del ADNmt alterarían sus funciones moleculares.³⁵⁻³⁷ Variantes de riesgo se han identificado en *ND2*, *ND3* y *ND4* en diversas poblaciones y de protección en *ND1* y *ND2*.³⁸

En población mestiza mexicana se han reportado las siguientes variantes de riesgo de DMT2: 315_316insC, 489T>C, 16362T>C, y 16519T>C, localizadas en la región hipervariable del ADNmt.⁷ En población china se identificaron las variantes de protección 16189T>C y 16519T>C en la región hipervariable.³⁸ Asimismo, se identificaron los haplogrupos mitocondriales de riesgo a DMT2 de protección: N9a en poblaciones de Corea y Japón.⁴² No se han reportado haplogrupos asociados a DMT2 en población mexicana.

Variantes genéticas asociadas a complicaciones microvasculares

NfD, RD y NPD están relacionadas con la hiperglucemia de manera causal,⁴ donde el componente genético desempeña un papel importante en su aparición y evolución clínica.⁵

Variantes genéticas asociadas a NfD

La NfD es una de las principales causas de enfermedad renal crónica y terminal en el mundo. Su desarrollo en la DMT2 se debe a la interacción de factores metabólicos, hemodinámicos, inflamatorios y fibróticos, causantes de daño en tejidos y células renales, provocando hiperfiltración y pérdida de la función renal. Los fenotipos de la NfD dificultan el diagnóstico; consecuentemente, las variantes genéticas podrían usarse como biomarcadores.⁴³

Variantes genéticas en el ADN nuclear

En mestizos mexicanos se reportaron las variantes rs11362 y rs1799946 en *DEFB1* que confieren riesgo y protección, respectivamente;⁴⁴ este gen expresado

en el túbulo distal y el sistema colector del riñón participa en la eliminación de la infección por *Escherichia coli* uropatógena;⁹ las variantes de riesgo rs1800896, rs1800871 y rs1800872 en *IL-10*,⁴⁵ cuya proteína modula la inflamación y la homeostasis celular, pueden reducir la infiltración del tejido renal y el grado de fibrosis intersticial, inhibiendo la proliferación de células mesangiales;⁹ y rs1982073 y rs1800471 en *TGFβ1*,⁴⁶ que incrementa su proteína en pacientes con NfD y otras enfermedades renales fibróticas,⁹ lo que estaría afectando la regulación del sistema inmune.

En mexicanoamericanos se identificaron las variantes de riesgo⁴⁷ rs7975752 en *MED13L*, cuya proteína es un coactivador transcripcional para genes transcritos por la RNA polimerasa II;⁹ rs731565 en *CNTNAP2*, donde la disminución de su proteína altera la migración y densidad en el córtex prefrontal medial y la agrupación de canales de potasio;⁹ y rs4849965 en *SOX11*, cuya proteína es un factor de transcripción que participa en el desarrollo embrionario del riñón y sus variantes genéticas incrementan la predisposición a anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario.⁹

En mestizos mexicanos se han identificado rs35652124 y rs2364723 en *NFE2L2*,⁴⁸ cuya proteína regula genes involucrados en procesos del metabolismo antioxidante, lípidos, catabolismo de iones, proteostasis e inhibición de la inflamación;⁹ por tanto, son variantes de protección a NfD.

Variantes genéticas en el ADNmt

En individuos con DMT2 y NfD, la hiperglucemia altera la energía mitocondrial, induciendo cambios en la cadena de transporte de electrones, aumento de ROS y disminución de adenosín trifosfato. Estas alteraciones incrementan la división mitocondrial, disminuyen los niveles de PGC1α, cambian la morfología mitocondrial y aumentan la apoptosis celular, agravando la NfD.⁴⁹

La variante de riesgo 5178C>A asociada a DMT2 en población china provoca mayor riesgo de complicaciones renales.³⁷ Asimismo, se ha asociado el haplogrupo mitocondrial U3 al riesgo a NfD en población italiana.⁵⁰ En población mexicana aún no existen estudios sobre variantes o haplogrupos mitocondriales asociados a NfD.

Variantes genéticas asociadas a RD

La RD se presenta en la tercera parte de las personas con DMT2 y es una de las principales causas

de pérdida de visión en personas > 40 años con evolución prolongada de DMT2 e hiperglucemia. Los mecanismos fisiopatológicos que causan la RD son mayor producción de radicales libres, productos de glicosilación avanzada, factores inflamatorios, factores genéticos y epigenéticos.⁵¹

Variantes genéticas en el ADN nuclear

Como factores de riesgo para RD, en población mexicanoamericana se ha asociado rs2300782 en *CAMK4*, cuya proteína es una quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina asociada a insulinoresistencia, a la inactivación de la señalización de la insulina y la captación de glucosa en células del trofoblasto;⁹ rs10501943 en *CNTN5*, cuyo producto participa en el desarrollo del sistema nervioso, el aumento de la presión arterial y de la hemoglobina glicosilada (las alteraciones en esta última sugieren una disminución en el transporte de oxígeno y, por tanto, la disminución de la producción de adenosín trifosfato en las mitocondrias afecta los tejidos oculares);⁹ rs1197310 en *BFSP2*, de la cual su proteína, faquinina, forma parte de los filamentos intermedios específicos del cristalino;⁹ rs763970 en *HNMT*, cuya proteína participa en la degradación de histamina y recluta células inmunes que causan daños en superficies oculares;⁹ y rs6427247 en *SCYL1BP1*,⁵² cuyo producto es un regulador que al unirse a la proteína Mdm2 promueve su ubiquitinación y estabiliza a p53, que a su vez acelera el proceso de senescencia de las células endoteliales.⁹

La variante 700 C>T en *KIR2DS4* de protección a RD⁵³ podría conferir protección a los tejidos oculares en población mestiza mexicana; su proteína participa en la regulación de la respuesta inmune; rs10519765 en *FMN*,⁵² cuya proteína interactúa con α -catenina en la producción de las uniones adherentes y polimerización de monómeros de actina;⁹ rs1445754 en *EDIL3*, cuya proteína, un factor proangiogénico, media la respuesta inmune y antiinflamatoria y regula la adhesión, proliferación, migración y angiogénesis de células endoteliales de la retina humana;⁹ rs899036 en *API*, cuya proteína es un regulador negativo de apoptosis en condiciones de estrés nutricional⁹; y rs599019 en *COLEC12*,⁵³ cuya proteína participa en la interiorización de la glucosa.⁹

Variantes genéticas en el ADNmt

Los cambios metabólicos de las células de la retina en condiciones de hiperglucemia pueden provocar

disfunción mitocondrial e inducir apoptosis, mitofagia y dinámica mitocondrial de forma adaptativa.⁵⁴ Hasta el momento, no se han identificado variantes en el ADNmt asociadas a RD, aunque en población caucásica (de Estados Unidos) se ha reportado la asociación de riesgo y protección de los haplogrupos H y U, respectivamente;³⁹ y en población caucásica europea se ha identificado el haplogrupo T como de riesgo.⁴⁰ En poblaciones mexicanas no existen estudios de asociación en el ADNmt.

Variantes genéticas asociadas a NPD

La NPD afecta a 20 % de las personas con DMT2, se caracteriza por el deterioro de la circulación sanguínea hacia los nervios periféricos y es causada por ROS, alteraciones neurovasculares, glicosilación proteica modificada, inmunomodulación, inflamación⁵⁵ y factores genéticos.

Variantes en el ADN nuclear

En poblaciones no mexicanas se han descrito variantes de riesgo para desarrollar NPD en los genes *ACE*, *MTHFR*, *GPx1*, *RMI2* y *MYBPHL* y variantes de protección en *CAT*, *MVB12B* y *RXRA*.^{56,57} En población mexicana no existen estudios de asociación con variantes nucleares para NPD.

Variantes en el ADNmt

En modelos animales y cultivos celulares se han observado alteraciones en el genoma mitocondrial que contribuyen al desarrollo y evolución de NPD, debido a que el potencial de la membrana mitocondrial se modifica, disminuyendo la actividad de la cadena respiratoria en neuronas sensoriales, donde un aumento en la concentración de glucosa incrementa la apoptosis.⁵⁸ No se identificaron estudios de asociación del genoma mitocondrial a NPD en la población mexicana u otras poblaciones.

Conclusiones

La fisiopatología de la DMT2 es causada principalmente por secreción insuficiente de insulina en las células β pancreáticas y pérdida de respuesta a la insulina en sus tejidos blanco. En esta revisión se describen variantes genéticas relacionadas con estas funciones, incluyendo las que alteran la expresión de

proteínas que participan en la regulación del metabolismo de la glucosa (*HMGA1*, *IGF2*, *IGF2BP2*, *TNF α* , *PPP1R3A* y *GCKR*), variantes genéticas que actúan en la regulación de la señalización de la insulina (*IRS-1*, *SOC3*, *CDKAL1* y *SLC30A8*) y genes que influyen en su secreción (*KCNQ1*, *MC4R* y *ADRA2A*).

También se describen variantes genéticas que alteran la regulación del metabolismo de lípidos (*PPARG*) y la regulación de lípidos por vías hormonales (*Er β* y *GHRL*), así como variantes genéticas que propician el aumento del transporte y síntesis de moléculas lipídicas (*ABCA1*, *ApoE* y *LPL*). Participan en la progresión de la DMT2 y propician la aparición de complicaciones macrovasculares por la acumulación de moléculas lipídicas, principalmente en arterias, así como en procesos inflamatorios. Se describen variantes genéticas en la DMT2 que participan en la inflamación (*IL-6*) y en la autoinmunidad (*HLA-A* y *HLA-C*). También se describen las variantes genéticas en *AGTR2*, *CDKN2A/2B* y *RAD51L1*, cuya función se desconoce en DMT2.

En relación con la NfD, se identificaron nueve variantes de riesgo y tres de protección en genes que participan en procesos de la respuesta inmune. En RD se identificaron cuatro variantes de riesgo y dos de protección en genes asociados a la estructura, proliferación, y senescencia de las células oculares.

Variantes genéticas asociadas a DMT2 se identificaron en el ADNmt, que podrían relacionarse con la producción de energía y la homeostasis de la glucosa que pueden afectar la función de la mitocondria, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, influyendo en la susceptibilidad a la enfermedad y sus complicaciones. En la región hipervariable que contiene sitios reguladores se encontraron cinco variantes de riesgo y dos de protección (Figura 2), lo que sugiere que estas variantes podrían alterar la regulación de la replicación y la transcripción, afectando al número de copias del ADNmt, aunque se desconoce su función directa en la DMT2. Variantes asociadas a DMT2 también se identificaron en los genes codificantes para subunidades del complejo I de la cadena de transporte de electrones, donde se observaron dos variantes de riesgo y dos de protección. En *ND2* se encontró una variante de riesgo asociada a DMT2 y NfD, la cual podría afectar los procesos de producción de energía.

Las variantes determinantes de los haplogrupos mitocondriales de protección N9a para DMT2 y Uk para RD, o los haplogrupos de riesgo U3 para NfD, H y T para RD, pueden estar participando en la

regulación del metabolismo de la mitocondria, por lo cual sugerimos realizar estudios con cíbridos mitocondriales para conocer su función.

La alta prevalencia y mortalidad asociadas a estas patologías destacan la importancia de la identificación de los factores genéticos que permitirán el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y la identificación de nuevos blancos terapéuticos. Pese a la relevancia clínica de este tema en poblaciones mexicanas, las investigaciones son escasas, lo que representa un área de oportunidad de estudio para comprender las bases genéticas de DMT2, aplicadas a la predisposición, pronóstico y progresión de esta enfermedad y sus complicaciones.

Agradecimientos

Al Cinvestav por el apoyo que ha recibido nuestro grupo de investigación del Departamento de Genética y Biología Molecular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento público ni privado.

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 obtenidos 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. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119

2. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65:s163-s168. DOI: 10.21149/14832
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer F, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(1):S19-S40. DOI: 10.2337/dc23-S002
4. Lyssenko V, Vaag A. Genetics of diabetes-associated microvascular complications. *Diabetologia.* 2023;66(9):1601-1613. DOI: 10.1007/s00125-023-05964-x
5. Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy. *Front Endocrinol.* 2022;13:816400. DOI: 10.3389/fendo.2022.816400
6. Goyal S, Rani J, Bhat MA, Vanita V. Genetics of diabetes. *World J Diabetes.* 2023;14(6):656-679. DOI: 10.4239/wjd.v14.i6.656
7. Santander-Lucio H, Totomoch-Serra A, Muñoz M de L, García-Hernández N, Pérez-Ramírez G, Valladares-Salgado A, et al. Variants in the control region of mitochondrial genome associated with type 2 diabetes in a cohort of Mexican mestizos. *Arch Med Res.* 2023;54(2):113-123. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.12.014
8. Martínez-Ramírez OC, Salazar-Piña DA, de Lorena RM, Castro-Hernández C, Casas-Ávila L, Portillo-Jacobo JA, et al. Association of NFκβ, TNFα, IL-6, IL-1β, and LPL polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and biochemical parameters in a Mexican population. *Biochem Genet.* 2021;59(4):940-965. DOI: 10.1007/s10528-021-10047-w
9. Stelzer G, Rosen N, Pläschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2016;54:1.30.1-1.30.33. DOI: 10.1002/cpbi.5
10. Berumen J, Orozco L, Betancourt-Cravioto M, Gallardo H, Zulueta M, Mendizabal L, et al. Influence of obesity, parental history of diabetes, and genes in type 2 diabetes: a case-control study. *Sci Rep.* 2019;9(1):2748. DOI: 10.1038/s41598-019-39145-x
11. Cruz M, Valladares-Salgado A, García-Mena J, et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(4):261-270. DOI: 10.1002/dmrr.1082
12. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet.* 2011;75(5):612-620. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x
13. Domínguez-Cruz MG, Muñoz ML, Totomoch-Serra A, García-Escalante MG, Burguenio J, Valadez-González N, et al. Pilot genome-wide association study identifying novel risk loci for type 2 diabetes in a Maya population. *Gene.* 2018;677:324-331. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.041
14. Totomoch-Serra A, Muñoz M de L, Burguenio J, Revilla-Monsalve MC, Pérez-Muñoz A, Diaz-Badillo Á. The ADRA2A rs553668 variant is associated with type 2 diabetes and five variants were associated at nominal significance levels in a population-based case-control study from Mexico City. *Gene.* 2018;669:28-34. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.078
15. Dong Y, Guo T, Traurig M, Mason CC, Kobes S, Perez J, et al. SIRT1 is associated with a decrease in acute insulin secretion and a sex specific increase in risk for type 2 diabetes in Pima Indians. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):661-665. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.001
16. Pullinger CR, Goldfine ID, Tanyolac S, Movsesyan I, Faynboym M, Durlach V, et al. Evidence that an HMGA1 gene variant associates with type 2 diabetes, body mass index, and high-density lipoprotein cholesterol in a Hispanic-American population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(1):25-30. DOI: 10.1089/met.2013.0086
17. Guzmán-Flores JM, Muñoz-Valle JF, Sánchez-Corona J, Cobián JG, Medina-Carrillo L, García-Zapién AG, et al. Tumor necrosis factor-α gene promoter-308G/A and-238G/A polymorphisms in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers.* 2011;30(1):19-24. DOI: 10.3233/DMA-2011-0759
18. Martínez-Ramírez OC, Salazar-Piña DA, Lorena R-GM de, et al. Association of NFκβ, TNFα, IL-6, IL-1β, and LPL polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and biochemical parameters in a Mexican population. *Biochem Genet.* 2021;59(4):940-965. DOI: 10.1007/s10528-021-10047-w
19. Pérez-Luque E, Malacara JM, Garay-Sevilla MAE, Fajardo ME. Association of the TNF-α -308G/A polymorphism with family history of type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Clin Biochem.* 2012;45(1-2):12-15. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.09.018
20. Guo X, Li C, Wu J, et al. The association of TNF-α -308G/A and -238G/A polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2019;39(12):BSR20191301. DOI: 10.1042/BSR20191301
21. Sánchez-Pozos K, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, de Los Angeles Granados-Silvestre M, Jiménez-Jacinto V, Verleyen J, et al. Whole-exome sequencing in Maya indigenous families: variant in PPP1R3A is associated with type 2 diabetes. *Mol Genet Genomics.* 2018;293(5):1205-1216. DOI: 10.1007/s00438-018-1453-2
22. Cid-Soto MA, Martínez-Hernández A, García-Ortiz H, Córdova EJ, Barajas-Olmos F, Centeno-Cruz F, et al. Gene variants in AKT1, GCKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and mestizos. *Gene.* 2018;679:160-171. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.076
23. Hsueh W, Bennett PH, Esparza-Romero J, Urquidez-Romero R, Valencia ME, Ravussin E, et al. Analysis of type 2 diabetes and obesity genetic variants in Mexican Pima Indians: marked allelic differentiation among Amerindians at HLA. *Ann Hum Genet.* 2018;82(5):287-299. DOI: 10.1111/ahg.12252
24. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Valladares-Salgado A, Sharma T, Wachter-Rodarte N, Cruz M, et al. Sex/gender modifies the association between the MC4R p.Ile269Asn mutation and type 2 diabetes in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e112-e117. DOI: 10.1210/clinem/dgaa726
25. Reza-López SA, González-Gurrola S, Morales-Morales OO, Moreno-González JG, Rivas-Gómez AM, González-Rodríguez E, et al. Metabolic biomarkers in adults with type 2 diabetes: the role of PPARG-γ2 and PPARG-β/δ polymorphisms. *Biomolecules.* 2023;13(12):1791. DOI: 10.3390/biom13121791
26. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, Hassani Doabsari M, Heshmatzad K, Rahbaran M, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):12764. DOI: 10.1038/s41598-020-69363-7
27. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vázquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population. *Diabetes.* 2007;56(7):1881-1887. DOI: 10.2337/db06-0905
28. González-Aldaco K, Roman S, Torres-Reyes LA, Panduro A. Association of apolipoprotein e2 allele with insulin resistance and risk of type 2 diabetes mellitus among an admixed population of Mexico. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3527-3534. DOI: 10.2147/DMSO.S268329
29. Herrera-López EE, Castelan-Martínez OD, Suárez-Sánchez F, Jaime H, Gómez-Zamudio JH, Peralta-Romero JJ, Cruz M, Valladares-Salgado A. The rs1256031 of estrogen receptor β gene is associated with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(5):631-633. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.018
30. Rivera-León EA, Llamas-Covarrubias MA, Sánchez-Enríquez S, Martínez-López E, González-Hita M, Llamas-Covarrubias IM. Leu72Met polymorphism of GHRL gene decreases susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):109. DOI: 10.1186/s12902-020-00596-3
31. Mendoza-Ramírez P, López-Olaiz MA, Morales-Fernández AL, Flores-Echiveste MI, Casillas-Navarro AJ, Pérez-Rodríguez MA, et al. Class I MHC polymorphisms associated with type 2 diabetes in the Mexican population. *Genes.* 2022;13(5):772. DOI: 10.3390/genes13050772
32. Cheng Z, Zhang C, Mi Y. IL-6 gene rs1800795 polymorphism and diabetes mellitus: a comprehensive analysis involving 42,150 participants from a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):95. DOI: 10.1186/s13098-022-00851-8
33. Lara-Riegos JC, Ortiz-López MG, Peña-Espinoza BI, Montúfar-Robles I, Peña-Rico MA, Sánchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4α, KCNJ11, PPARG, CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene.* 2015;565(1):68-75. DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.065
34. Blagov A, Nedosugova L, Kirichenko T, Sukhorukov V, Melnichenko A, Orekhov A. Mitochondrial dysfunction as a factor of energy metabolism disorders in type 2 diabetes mellitus. *Front Biosci (Schol Ed).* 2024;16(1):5. DOI: 10.31083/j.fbs1601005
35. Liu S-M, Zhou X, Zheng F, Lia X, Liub F, Zhanga H-M, Xie Y. Novel mutations found in mitochondrial diabetes in Chinese Han population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(3):425-435. DOI: 10.1016/j.diabetes.2006.09.032
36. Bhat A, Koul A, Sharma S, Rai E, Bukhari SI, Dhar MK, Bamezai RN. The possible role of 10398A and 16189C mtDNA variants in providing susceptibility to T2DM in two North Indian populations: a replicative study. *Hum Genet.* 2007;120(6):821-826. DOI: 10.1007/s00439-006-0272-4
37. Yang X, Zhang Y, Ma Y, Zhao Q, Lyu J. Effect of mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism on risks for type 2 diabetes mellitus and its complications. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015;32(6):855-860. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.06.023
38. Liao W-Q, Pang Y, Yu C-A, Wen J-Y, Zhang Y-G, Li X-H. Novel mutations of mitochondrial DNA associated with type 2 diabetes in Chinese Han population. *Tohoku J Exp Med.* 2008;215(4):377-384. DOI: 10.1620/tjem.215.377
39. Estopinal CB, Chocron IM, Parks MB, Wade EA, Roberson RM, Burgess LG, et al. Mitochondrial haplogroups are associated with severity of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(9):5589-5595. DOI: 10.1167/iovs.14-15149
40. Kofler B, Mueller EE, Eder W, Stanger O, Maier R, Weger M, et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study. *BMC Med Genet.* 2009;10(1):35. DOI: 10.1186/1471-2350-10-35

41. Pello R, Martín MA, Carelli V, Nijtmans LG, Achilli A, Pala M, et al. Mitochondrial DNA background modulates the assembly kinetics of OXPHOS complexes in a cellular model of mitochondrial disease. *Hum Mol Genet.* 2008;17(24):4001-4011. DOI: 10.1093/hmg/ddn303
42. Fuku N, Park KS, Yamada Y, Nishigaki Y, Cho YM, Matsuo H, et al. Mitochondrial haplogroup N9a confers resistance against type 2 diabetes in Asians. *Am J Human Genet.* 2007;80(3):407-415. DOI: 10.1086/512202
43. Chang D-Y, Li M-R, Yu X-J, Wang S-X, Chen M, Zhao M-H. Clinical and pathological characteristics of patients with nonproteinuric diabetic nephropathy. *Front Endocrinol.* 2021;12:761386. DOI: 10.3389/fendo.2021.761386.
44. Ochoa-Ramírez LA, Rodríguez-Millán J, Mendoza-Vázquez LF, Díaz-Camacho SP, Verdugo-Quirón S, Rojas-Herrera DC, et al. β -defensin 1 gene polymorphisms are associated with kidney disease in Northwestern Mexicans with type 2 diabetes. *Immunol Invest.* 2022;51(5):1398-1406. DOI: 10.1080/08820139.2021.1948564
45. Chavarría-Buenrostro LE, Hernández-Bello J, Muñoz-Valle JF, Macías-Barragán J, Hernández-Carrillo LB, Topete-Reyes JF, et al. IL10 haplotypes are associated with diabetic nephropathy susceptibility in patients from Western Mexico. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(2):e22691. DOI: 10.1002/jcla.22691
46. Valladares-Salgado A, Angeles-Martínez J, Rosas M, García-Mena J, Utrera-Barillas D, Gómez-Díaz R, et al. Association of polymorphisms within the transforming growth factor- β 1 gene with diabetic nephropathy and serum cholesterol and triglyceride concentrations. *Nephrology.* 2010;15(6):644-648. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2010.01302.x
47. Iyengar SK, Sedor JR, Freedman BI, Kao WH, Kretzler M, Keller BJ, et al. Genome-wide association and trans-ethnic meta-analysis for advanced diabetic kidney disease: family investigation of nephropathy and diabetes. *PLoS Genet.* 2015;11(8):e1005352. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005352
48. Gómez-García EF, Cortés-Sanabria L, Cueto-Manzano AM, Vidal-Martínez MA, Medina-Zavala RS, López-Leal J, et al. Association of variants of the NFE2L2 gene with metabolic and kidney function parameters in patients with diabetes and/or hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2022;26(7-8):382-390. DOI: 10.1089/gtmb.2022.0041
49. Zhang PN, Zhou MQ, Guo J, Zheng HJ, Tang J, Zhang C, et al. Mitochondrial dysfunction and diabetic nephropathy: nontraditional therapeutic opportunities. *J Diabetes Res.* 2021;2021:1010268. DOI: 10.1155/2021/1010268
50. Achilli A, Olivieri A, Pala M, Hooshyar Kashani B, Carossa V, Perego UA, et al. Mitochondrial DNA backgrounds might modulate diabetes complications rather than T2DM as a whole. *PLoS One.* 2011;6(6):e21029. DOI: 10.1371/journal.pone.0021029
51. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(4):195-206. DOI: 10.1038/s41574-020-00451-4
52. Fu YP, Hallman DM, Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hayes MG, et al. Identification of diabetic retinopathy genes through a genome-wide association study among Mexican-Americans from Starr County, Texas. *J Ophthalmol.* 2010;2010:861291. DOI: 10.1155/2010/861291
53. Zenteno JC, Chacón-Camacho OF, Ordoñez-Labastida V, Miranda-Duarte A, Del Castillo C, Nava J, et al. Identification of genetic variants for diabetic retinopathy risk applying exome sequencing in extreme phenotypes. *Biomed Res Int.* 2024;2024:2052766. DOI: 10.1155/2024/2052766
54. Wu Y, Zou H. Research progress on mitochondrial dysfunction in diabetic retinopathy. *Antioxidants.* 2022;11(11):2250. DOI: 10.3390/antiox11112250
55. Pathak R, Sachan N, Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: a review. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:113025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113025
56. Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(10):1996-2013. DOI: 10.1002/acn3.50892
57. Tordai DZ, Hajdú N, Rácz R, Istene I, Békeffy M, Vági OE, et al. Genetic factors associated with the development of neuropathy in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1815. DOI: 10.3390/ijms25031815
58. Jankovic M, Novakovic I, Nikolic D, Mitrovic Maksic J, Brankovic S, Petronic I, et al. Genetic and epigenomic modifiers of diabetic neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4887. DOI: 10.3390/ijms22094887