

# Asociación genotípica y fenotípica del polimorfismo rs8192675 del transportador SLC2A2 con la hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la fundación DONUM

*GENOTYPIC AND PHENOTYPIC ASSOCIATION OF GLUT2 TRANSPORTER SLC2A2 GENE rs8192675 POLYMORPHISM WITH GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS OF THE DONUM FOUNDATION*

Nohela Arévalo Ramírez<sup>1</sup>, Noemi Cadmen Ochoa<sup>1</sup>, Fausto Zaruma Torres<sup>2</sup>, Maritza Ochoa Castro<sup>2</sup>, Inés Malo Cevallos<sup>3</sup>.

1 Profesional independiente, [nohela\\_arevalo@outlook.es](mailto:nohela_arevalo@outlook.es), [noemi.e26@hotmail.com](mailto:noemi.e26@hotmail.com)

2 Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Cuenca  
[fausto.zaruma@ucuenca.edu.ec](mailto:fausto.zaruma@ucuenca.edu.ec), [maritza.ochoac@ucuenca.edu.ec](mailto:maritza.ochoac@ucuenca.edu.ec)

3 Universidad Politécnica Salesiana Sede Cuenca, [imalo@ups.edu.ec](mailto:imalo@ups.edu.ec)

Recibido: 28-02-2018. Aceptado después de revisión: 30-05-2018.

---

**Resumen:** La diabetes mellitus es una patología con etiología diversa donde los polimorfismos genéticos juegan un rol determinante. Se desarrolló un estudio no experimental de tipo transversal en el que participaron 102 individuos. El objetivo fue asociar genotípica y fenotípicamente el polimorfismo rs8192675 del transportador *SLC2A2* con la hemoglobina glicosilada de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la fundación DONUM. Para ello se determinaron los valores de hemoglobina glicosilada y la detección del polimorfismo se desarrolló mediante la técnica de PCR en tiempo real. El análisis estadístico se trabajó con un nivel de confianza de 95% y  $p \leq 0.05$ . Se encontró la presencia del polimorfismo en cuatro pacientes de la población estudiada y una frecuencia genotípica y alélica de 4% ( $n=4$  y  $n=8$  respectivamente). El estudio no mostró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de la variante genética con los niveles de hemoglobina glicosilada. La asociación del polimorfismo con la compensación y descompensación de los pacientes no manifestó asociación significativa entre ambos parámetros, sugiriendo que el polimorfismo no es un factor de riesgo ni de protección.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicosilada, polimorfismo rs8192675 del transportador *SLC2A2*, tratamiento farmacológico.

**Abstract:** Diabetes mellitus is a disease with a diverse etiology where the genetic polymorphism play an important role. The current study encompasses a non-experimental cross-sectional study involving 102 individuals. The aim of the study was to carry out the genotypic and phenotypic association the rs8192675 polymorphism of the *SLC2A2* gene with the glycosylated hemoglobin and its relationship with metabolic decompensation in patients with type 2 diabetes mellitus of the DONUM Foundation. The value of glycosylated hemoglobin was determined, and real time PCR technique was used for the polymorphism detection. The statistical analysis was performed with 95% confidence level and  $p \leq 0.05$ . The polymorphism presence was found in four patients of the researched population and a genotypic and allelic frequency of 4% ( $n=4$  and  $n=8$  respectively). The results claim that there is no statistically significant relationship between the genetic variant presence and glycosylated hemoglobin levels. Additionally, the polymorphism association with the compensation and decompensation status of patients determined that there is not significant association between both parameters. Finally, the polymorphism did not prove to be a risk or protection factor.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, pharmacological treatment, *SLC2A2* transporter rs8192675 polymorphism.

## 1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida de las personas que la padecen, en este sentido, lograr un control de la enfermedad es primordial para evitar complicaciones [1, 2]. Clínicamente este control se refleja en los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), proteína eritrocitaria encargada del transporte de oxígeno a todas las células, además del almacén y transporte de glucosa [3-6]. Dicho control puede lograrse mediante la adherencia al tratamiento sea farmacológico o no farmacológico, dependiendo de la condición de cada paciente [7, 8]. Sin embargo, la respuesta que los individuos muestran hacia el tratamiento farmacológico puede estar condicionada por varios factores, entre ellos los de tipo genético [9, 10]. Así, en un estudio reciente desarrollado por Zhou et al. (2014, 2016) en la Universidad San Francisco-California concluyeron que el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs8192675 del gen *SLC2A2* codificante para el transportador de glucosa tipo 2 (GLUT-2), cuyo cambio de una timina por una citosina (T>C), modifica la respuesta farmacológica a la Metformina (MET), siendo ésta mucho mejor en los pacientes homocigotos para dicho polimorfismo. El estudio sugirió que la variante conduce a que el paciente simule un estado en el que estuviese recibiendo una cantidad extra de fármaco por día (250mg extra de MET), reflejándose este evento en la reducción de sus niveles de HbA1c. A su vez se ha evidenciado que este efecto es mucho mayor en pacientes obesos donde la dosis simulada es de 500 mg adicionales de medicamento [11]. Sumado a esto, otros autores han descrito la relación entre variantes genéticas en *SLC2A2* y MET, tales cambios se han asociado con la influencia sobre la vía AMP-Kinasa [12-14].

Los transportadores GLUT2 son un conjunto de proteínas facilitadoras del transporte de glucosa codificadas por la superfamilia de genes Solute Carrier (*SLC*) cuyo locus del gen codificante *SLC2A2* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, específicamente en 3q26.2 [15-17]. Pese a que la afinidad del transportador por la glucosa es relativamente baja, las funciones que desempeña en cuanto al transporte de la molécula son fundamentales. De esta manera no sólo ha sido reconocido como un transportador del carbohidrato sino también como un glucosensor que permite detectar cambios en las concentraciones extracelulares de glucosa (superiores a 70 mg/dl); desencadena una cascada metabólica de liberación de insulina en las células  $\beta$  pancreáticas, misma que es independiente de los niveles intracelulares de energía [18-20]. En el hígado ejerce un papel bidireccional pues frente a bajos niveles de glucemia, promueve la salida de glucosa de los hepatocitos o bien frena su salida cuando la glucemia se encuentra elevada [5, 15, 16, 21, 22].

El polimorfismo rs8192675 del gen *SCL2A2* es una variante intrónica, la presencia del alelo C conduce a una menor expresión del transportador GLUT-2 afectando su capacidad para regular la concentración de glucosa en la sangre. Los mecanismos por los cuales se produce este efecto aún no están esclarecidos, sin embargo, se debe considerar la gran influencia que tienen los efectos farmacológicos de la MET entre los cuales se destaca el aumento de la sensibilidad de las células hepáticas frente a la glucosa, disminución de la producción hepática de glucosa y reducción de la salida de glucosa de los hepatocitos [23-26].

En Ecuador, no se han reportado estudios que asocien las características genéticas de los pacientes diabéticos con la efectividad al tratamiento farmacológico. Por tanto, este estudio tuvo como objetivo determinar la asociación genotípica y fenotípica del polimorfismo rs8192675 del gen *SLC2A2* para el transportador GLUT2 con la hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la Fundación DONUM (Cuenca-Ecuador).

## 2. Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio transversal-descriptivo en el que participaron 102 pacientes diabéticos de la fundación DONUM (Cuenca-Ecuador) elegidos mediante muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple. Considerando que no se han encontrado estudios en el país en que se determine este polimorfismo en particular u otros similares, se adoptó una prevalencia del 50% para maximizar el tamaño de la muestra y un nivel de significancia de  $\alpha=0,05$  y precisión de 0,1. Se ajustó a un 10% el tamaño de muestra considerando posibles pérdidas. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo tomando en cuenta los criterios bioéticos consignados en la Declaración de Helsinki. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito, 2017-047E.

A partir de una muestra de sangre total obtenida por venopunción, se determinó el valor de HbA1c utilizando el test de inmunoensayo de i-chroma™ (Korea) y se realizó la extracción de ADN utilizando el método de columnas giratorias de Genomic PureLink® de INVITROGEN™ (EE-UU). La presencia del polimorfismo en estudio fue determinada por PCR tiempo real mediante sondas TaqMan™ de Applied Biosystems™ (California, EE-UU) en el equipo Ligth Cycler Nano® de Roche

Se obtuvo también la información pertinente de las características antropométricas y bioquímicas tales como: edad, sexo, procedencia, etnia, índice de masa corporal (IMC), HbA1c. Finalmente, se recolectó la variable relacionada con el tipo de tratamiento utilizado para controlar la enfermedad.

Los datos obtenidos en el estudio se analizaron con el programa estadístico SPSS 23, se establecieron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, las pruebas no paramétricas utilizadas fueron: 1) Kolmogorov-Smirnov (para comprobar la distribución normal de las variables cuantitativas); 2) Prueba de Levene (para determinar la igualdad de varianzas), 3) la comparación de medias se realizó con la prueba T de Student. Se utilizó el programa bioinformático SNPStats de la Universidad de Cataluña para determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de cada uno de los genotipos [27].

Para determinar la asociación entre variables dicotómicas se utilizó el Test Exacto de Probabilidades de Fisher (recuento esperado menor a 5), el resto de asociaciones entre variables cualitativas se realizó con el test de Chi cuadrado ( $X^2$ ). Se trabajó con un nivel de confianza del 95% y  $p \leq 0,05$ .

## 3. Resultados y Discusión

### 3.1 Resultados

#### 3.1.1 Características generales de la muestra

De los 102 individuos incluidos en el estudio, prevaleció el género femenino 68,6% (n=70), el grupo etario que predominó fue la tercera edad 52% (n=53), la etnia más frecuente 88,2% (n=90) fue la mestiza y el restante para la etnia indígena. Los participantes provienen de las regiones Costa y Sierra del país, predominando con 98% (n=100) la región Sierra (Figura 1).

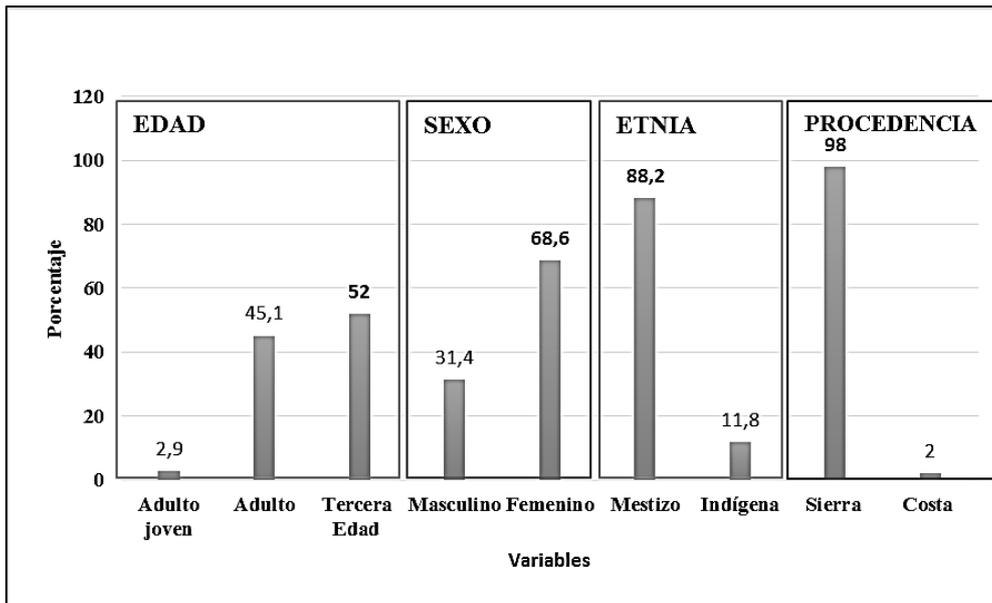


Figura 1. Características generales de la muestra

### 3.1.2 Medidas antropométricas y características clínicas de los participantes

La mayoría de individuos 46,1% (n=47) se encontraban dentro de la categoría de sobrepeso considerando la clasificación de  $IMC > 25$ . El 70,6% de la población fueron pacientes descompensados con respecto al estado de su enfermedad, mostrando valores de HbA1c severamente aumentados (37,3%). Para el control de la enfermedad el tratamiento dominante 34,3% (n= 35) correspondía al grupo de las Biguanidas (Figura 2).

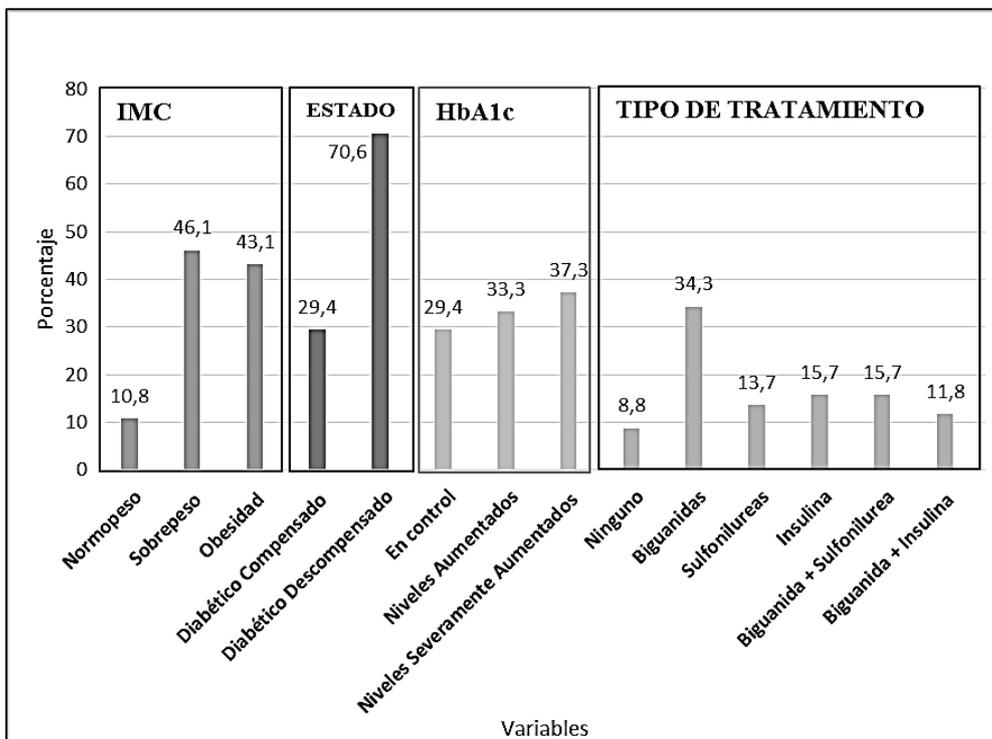


Figura 2. Características clínicas y medidas antropométricas

*3.1.3 Frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo rs8192675 del gen SLC2A2 para el transportador GLUT2 en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la fundación DONUM*

Las Tablas 1 y 2 muestran la presencia del alelo polimórfico encontrada en cuatro pacientes del total de la población estudiada. Se identificó que el alelo wild type (T) fue predominante. No se observó la presencia de heterocigotos.

*Tabla 1. Frecuencia Genotípica del polimorfismo rs8192675*

<b>Frecuencias Genotípicas n=102</b>		
<b>Genotipo</b>	<b>N</b>	<b>Proporción</b>
<b>T/T</b>	98	0,96
<b>C/C</b>	4	0,04

*Tabla 2. Frecuencia alélica del polimorfismo rs8192675*

<b>Frecuencias Alélicas n=102</b>		
<b>Alelo</b>	<b>N</b>	<b>Proporción</b>
<b>T</b>	196	0,96
<b>C</b>	8	0,04

*3.1.4 Asociación de la presencia o ausencia del polimorfismo rs8192675 de acuerdo con las variables cualitativas*

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia del polimorfismo y las variables cualitativas como se muestra en la Tabla 3.

*Tabla 3. Asociación de la presencia o ausencia del polimorfismo rs8192675 de acuerdo con las variables cualitativas*

<b>Variable</b>	<b>Polimorfismo rs8192675</b>		<b>Total</b> n=102	<b>Valor de p</b>
	<b>Presencia</b> n (%)	<b>Ausencia</b> n (%)		
Grupo de Edad				0,631
<b>Adulto joven</b>	0	3 (3,1%)	3	
<b>Adulto</b>	1 (25%)	45 (45,9%)	46	
<b>Tercera Edad</b>	3 (75%)	50 (51%)	53	
Sexo				0,588
<b>Masculino</b>	2 (50%)	30 (30,6%)	32	
<b>Femenino</b>	2 (50%)	68 (69,4%)	70	
Etnia				1,0
<b>Mestizo</b>	4(100%)	86 (87,8%)	90	
<b>Indígena</b>	0	12 (12,2%)	12	
Procedencia				1,0
<b>Sierra</b>	4 (100%)	96 (98%)	100	
<b>Costa</b>	0	2 (2%)	2	
IMC				0,188
<b>Normopeso</b>	1(25%)	10 (10,2%)	11	
<b>Sobrepeso</b>	3 (75%)	44 (44,9%)	47	
<b>Obesidad</b>	0	44 (44,9%)	44	
Tipo de Tratamiento				0,703
<b>Ninguno</b>	0	9 (9,2%)	9	
<b>Biguanidas</b>	2 (50%)	33 (33,7%)	35	
<b>Sulfonilureas</b>	1 (25%)	13 (13,3)	14	
<b>Insulina</b>	0	16 (16,3%)	16	
<b>Biguanida + Sulfonilurea</b>	0	16 (16,3%)	16	
<b>Biguanida + Insulina</b>	1 (25%)	11(11%)	12	

*3.1.5 Asociación de los valores de HbA1c con la presencia o ausencia del polimorfismo rs8192675 del gen SLC2A2 para el transportador GLUT2 en los pacientes con DM2 de la Fundación DONUM.*

La media de valor de HbA1c para los casos que presentaron el polimorfismo rs8192675 del gen SLC2A2 para el transportador GLUT2 fue de  $8,70 \pm 1,80$ ; mientras que la media de los valores de HbA1c para las muestras que no presentan el polimorfismo fue de  $9,55 \pm 2,62$ ; sin embargo, esta diferencia de medias no es estadísticamente significativa ( $p=0,520$ ).

*3.1.6 Análisis de la influencia del SLC2A2 (rs8192675) y el riesgo de descompensación de los pacientes*

La asociación se realizó a través del análisis estadístico de Odds Ratios (OR) con IC 95% y  $p \leq 0,05$ , los mismos no mostraron asociación estadísticamente significativa pues los valores de OR obtenidos fueron menores a la unidad y se encontraron dentro de sus intervalos de confianza superior e inferior; para el caso de aquellos individuos portadores del alelo wild type el análisis de OR no manifestó asociación, tal como se puede observar en la Tabla 4.

*Tabla 4. Análisis de la influencia del SLC2A2 (rs8192675) y el riesgo de descompensación de los pacientes.*

<b>Genotipo</b>	<b>Compensados</b>	<b>Descompensados</b>	<b>OR (CI 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>T/T</b>	28 (93,3%)	70 (97,2%)	1,00	0,38
<b>C/C</b>	2 (6,7%)	2 (2,8%)	0,40(0,05-2,98)	

*3.2 Discusión*

A pesar de que la población ecuatoriana es multiétnica, no se pudo determinar la distribución del alelo en los diferentes grupos, debido a que se contó con un solo conglomerado de pacientes mestizos. Sin embargo, Zhou et al. (2016) refirieron haber encontrado una alta prevalencia en la población afroamericana (49%) frente a la población caucásica (9%). Además, se conoce que la frecuencia del alelo C varía desde el 24% en poblaciones latinas hasta 70% en poblaciones afroamericanas, advirtiendo así que la prevalencia del alelo polimórfico difiere considerablemente en función de la etnia. Esto último indicaría, que posiblemente los rasgos genéticos de nuestra población correspondan a un origen caucásico.

Dentro de la evaluación clínica, el parámetro de HbA1c es de gran valor; pues permite obtener información relevante de la evolución del paciente en los últimos 90 días. Este parámetro a su vez permite valorar la respuesta al tratamiento instaurado. Por otra parte, según la literatura especializada aquellos individuos homocigotos para el alelo C responden mejor al tratamiento con MET, reflejándose este hecho en la reducción de los niveles de HbA1c [11]. En este estudio de los cuatro individuos que presentaron dos copias del alelo mutado, dos de ellos eran tratados con MET y sus valores de HbA1c se mantenía en niveles controlados, el tercer paciente se encontraba en tratamiento combinado de MET e Insulina y se determinó que su nivel de HbA1c fue considerablemente elevado; finalmente el último individuo quien era tratado con

sulfonilureas mostró niveles severamente aumentados de HbA1c (10,8%). Este hecho supone que aparentemente existe un mejor control de la enfermedad en aquellos pacientes portadores del polimorfismo y que han sido controlados con biguanidas en el debut de su tratamiento. Como se mencionó anteriormente, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia del polimorfismo y los niveles de HbA1c (Tabla 3), ya que posiblemente los niveles de HbA1c dependen de diversos factores tales como la adherencia que el paciente tenga al tratamiento no farmacológico y farmacológico, la duración del tratamiento que probablemente conduzca a desarrollar tolerancia al fármaco, los hábitos alimenticios, entre otros [23, 28-32]

El síndrome metabólico ha sido explicado de manera directamente proporcional con el grado de sobrepeso u obesidad de los pacientes. A su vez, este último desorden tiene un componente genético muy bien identificado donde participan varios genes como Lep, LEPR, GLUT1 2, etc [33-35]. Esta aseveración se respalda con las investigaciones realizadas por Piña Calva et al. (2011) y Le et al. (2013) los autores mencionan que el SNP rs8192675 no sólo está involucrado con trastornos asociados al metabolismo de carbohidratos sino además con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y tendencia a obesidad por influir sobre la disminución en la concentración de lipoproteínas de baja densidad. Como se puede apreciar en la Tabla 3, es evidente que tres de los cuatro pacientes que presentaron el SNP tienen una alteración en el IMC, aunque la asociación estadística haya indicado que no es relevante su asociación.

Por otro lado, al ser este polimorfismo modificable por la acción de la MET ejerciéndose un efecto positivo sobre el control de la enfermedad, puede considerarse que al asociar dicho SNP con el estado de compensación y descompensación de los pacientes lo más probable es que aquellos pacientes compensados sean portadores de dos copias del alelo C de rs8192675; sin embargo, esto no se plasma en los resultados obtenidos, es decir, no se obtuvo relación estadísticamente significativa del polimorfismo con la compensación de los pacientes en términos de HbA1c. Además, se encontró que tanto el alelo T y C no manifiestan ser factores de riesgo o protección (Tabla 4).

Este estudio no encontró asociación entre el SNP rs8192675 y el nivel de HbA1c, ni con el grado de descompensación de los pacientes. Dada la baja prevalencia del SNP (4 pacientes) en la población estudiada los resultados estadísticos obtenidos podrían no reflejar la realidad de la población. Sin embargo, estos resultados son una referencia para continuar las investigaciones sobre la implicancia de esta modificación genética particular.

#### 4. Conclusiones

La población estudiada mostró una frecuencia genotípica y alélica del 4% (n=4 y n=8 respectivamente) para el SNP rs8192675 evaluado, encontrándose todos en individuos mestizos.

No se encontró evidencia suficiente para establecer una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del polimorfismo y valores de HbA1c ( $p=0,50$ ), lo cual haría suponer que los individuos que poseen el alelo polimórfico no necesariamente llevan un mejor control de la enfermedad, supuesto que debería corroborarse con un estudio de mayor profundidad.

Actualmente el estudio farmacogenético y farmacogenómico se ha convertido en una herramienta estratégica para el manejo de tratamientos farmacológicos individualizados. Al conocer la composición genética de cada individuo y prescribir un tratamiento farmacológico en función de sus peculiaridades no solo se verá una mejor respuesta a

los tratamientos, sino que se tendrá un manejo más eficaz de reacciones adversas asociadas al medicamento.

### Agradecimientos

El eterno agradecimiento a tantas manos generosas sin cuya ayuda este estudio no hubiese llegado a su fin: Dr. Alfredo Campoverde, Dra. Sonia Cabrera Crespo, personal del Laboratorio H&M de la Clínica San Martín de la ciudad de Azogues, Dra. Maritza Martínez, personal de la Fundación DONUM, personal del Laboratorio Monte Sinaí, Universidad Politécnica Salesiana de Cuenca, Universidad Nacional de Loja, Universidad de Cuenca.

### Referencias

- [1] ADA. (2016). *Diabetes Tipo 2*. Disponible en: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement\\_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf)
- [2] R. González Tabares, I. Y. Aldama Leonard, L. Fernández Martínez, I. Ponce Baños, M. d. C. Rivero Hernández, y N. Jorin Castillo, "Hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de diabetes mellitus en exámenes médicos preventivos," *Revista Cubana de Medicina Militar*, vol. 44, pp. 50-62, 2015.
- [3] E. Angulo, M. Félix, A. Félix, L. Hernández, y G. Martínez, "Concentraciones de hemoglobina glucosilada A1c en diferentes tratamientos para la diabetes," *Revista de Especialidades Médicas Quirúrgicas*, vol. 19, pp. 17-22, 2014.
- [4] M. Bracho Nava, V. StepeNka Alvarez, M. Sindas VillaSMil, Y. RivaS de CASAL, M. Bozo de GoNzález, y A. Duran Mojica, "HEMOGLOBINA GLICOSILADA O HEMOGLOBINA GLICADA, ¿CUÁL DE LAS DOS?," *Saber*, vol. 27, pp. 521-529, 2015.
- [5] L. Rodríguez Amador, J. o. C. Sosa Pérez, E. F. Buchaca Faxas, F. Fernández Valdés, S. A. Bermúdez Rojas, y I. Mora, "Niveles de hemoglobina glucosilada y su correlación con las glucemias de ayuno y postprandial en un grupo de pacientes diabéticos," *Acta Médica de Cuba*, vol. 16, 2015.
- [6] E. A. Vargas Contreras, J. H. Gómez Moreno, y J. o. M. Conde Mercado, "Medición de la hemoglobina glucosilada capilar como tamizaje en diabetes mellitus tipo 2," *Medicina Interna de México*, vol. 30, pp. 538-545, 2014.
- [7] J. Castillo Barcias, "Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)," *Revista de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes and Metabolismo.*, pp. 12-17, 2011.
- [8] C. A. Carrera Boada y J. M. Martínez Moreno, "Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo "insulin resistance-secretion deficit"," *Nutrición Hospitalaria*, vol. 28, pp. 78-87, 2013.
- [9] K. Zhou *et al.*, "Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis.," *The Lancet Diabetes and Endocrinology* vol. 2, pp. 481-487, 2014.
- [10] M. G. García Escalante, V. M. Suárez Solís, M. T. d. J. López Ávila, D. d. C. Pinto Escalante, y H. Laviada Molina, "Efecto de los polimorfismos Gly972Arg del gen IRS1, SNP43 del gen CAPN10 y Pro12Ala del gen PPAR2 sobre la falla secundaria a sulfonilureas y metformina en pacientes con diabetes tipo 2 de Yucatán, México. ," *Revista de Investigación Clínica*, vol. 50, pp. 65-76, 2009.
- [11] K. Zhou *et al.*, "Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin.," *Nature Genetics*, vol. 49, pp. 1055-1059, 2016.

- [12] A. Brunetti, E. Chiefari, y D. P. Foti, "Pharmacogenetics in type 2 Diabetes: still a conundrum in clinical practice.," *Expert Reviv of Endocrinology y Metabolism*, vol. 12, pp. 155-158, 2017.
- [13] N. V. Leeuwen *et al.*, "A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and meta-analysis of five cohorts," *Diabetologia*, vol. 55, pp. 1971–1977, 2012.
- [14] G. Zhou *et al.*, "The Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 108, pp. 1167–1174, 2001.
- [15] V. Bermúdez *et al.*, "Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución," *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, vol. 26, pp. 76-86, 2007.
- [16] V. Castrejón, R. Carbó, y M. Martínez, "Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa," *Revista de Educación Bioquímica*, vol. 26, pp. 49-57, 2007.
- [17] L. He, K. Vasiliou, y D. Nebert, "Analysis and update of the human solute carrier (SLC) gene superfamily," *Human Genomics*, vol. 3, pp. 195-205, 2015.
- [18] A. Michau *et al.*, "Mutations in SLC2A2 gene reveal hGLUT2 function in pancreatic beta cell development," *The Journal of biological chemistry*, vol. 288, pp. 31080-30192, 2013.
- [19] O. Ramos López, C. Ojeda Granados, S. Román, y A. Panduro, "Influencia genética en las preferencias alimentarias," *Revista de Endocrinología y Nutrición*, vol. 21, pp. 74-83, 2013.
- [20] F. H. Sansbury *et al.*, "SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion.," *Diabetologia*, vol. 55, no. 9, pp. 2381–2385, 2012.
- [21] J. Anglas P. *et al.*, "IDENTIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE TRANSPORTADORES DE GLUCOSA SGLT1 Y GLUT2 Y LA INCRETINA GLP-1 EN INTESTINO DELGADO DE CUYES (*Cavia porcellus*)," *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, SGLT1; GLUT2; GLP-1; intestino delgado; cuyes vol. 23, no. 4, p. 7, 2012.
- [22] M. Eisenberg *et al.*, "Insulin Receptor (IR) and Glucose Transporter 2 (GLUT2) Proteins Form a Complex on the Rat Hepatocyte Membrane," *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 15, pp. 51-58, 2005.
- [23] P. Aschner M *et al.*, "Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults," *Colombia Médica*, vol. 47, pp. 109-130, 2016.
- [24] A. Dardano, G. Penno, S. Del Prato, y R. Miccoli, "Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge," *AGING*, vol. 6, 2014.
- [25] J. J. Marín Peñalver y F. J. Del Cañizo Gómez, "Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus," *World Journal of Diabetes*, vol. 7, pp. 354-395, 2016.
- [26] T. Reinehr, "Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents.," *World Journal Diabetes*, vol. 15, pp. 270-281, 2013.
- [27] UPC. (2017). *Bioconductor SNPStats*. Universidad de Catalunya. Disponible en: <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>
- [28] F. A. Reyes Sanamé, M. L. Pérez Álvarez, E. Alfonso Figueredo, M. Ramírez Estupiñan, y Y. Jiménez Rizo, "Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2," *Correo Científico Médico*, vol. 20, pp. 98-121, 2016.
- [29] A. Cámara Balda y J. L. Torres Baile. (2013). *Protocolo de Diabetes Mellitus del Área de Rioja*.
- [30] J. Márquez Arabia, G. Ramón Suárez, y J. Márquez Tróchez, "El ejercicio en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2," *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, vol. 49, pp. 203-2012, 2012.
- [31] D. Swain y C. Brawner, "ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription," *American College of Sport Medicine*, 2013.

- [32] S. Durán Agüero, E. Carrasco Piña, y M. Araya Pérez, "Alimentación y diabetes," *Nutrición Hospitalaria*, vol. 27, pp. 1031-1036, 2012.
- [33] P. P. Ferrari Paulo, Rivas Isabel, Zubaran Marcelo, "Obesity and Genetics," ***Hospital de Clínicas de Porto Alegre***, vol. 32, pp. 318-331, 2012.
- [34] A. Piña-Calva, I. Álvarez-González, y E. E. Eduardo Madrigal-Bujaidar, "Revisión de los Principales genes involucrados en la obesidad," *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 42, 2011.
- [35] M. Le *et al.*, "Impact of Genetic Polymorphisms of *SLC2A2*, *SLC2A5*, and *KHK* on Metabolic Phenotypes in Hypertensive Individuals," *PLOS ONE*, vol. 8, 2013.