



Polimorfismo (cag) del gen atxn2 como factor de riesgo relacionado con diabetes mellitus tipo 2

Polymorphism (cag) of the atxn2 gene as a risk factor related to type 2 diabetes mellitus

Polimorfismo (cag) do gene atxn2 como fator de risco relacionado ao diabetes mellitus tipo 2

ARTÍCULO DE REVISIÓN



Escanea en tu dispositivo móvil
o revisa este artículo en:

<https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.228>

Christian José Cabrera Beltrán 

motion.artes@hotmail.com

Freddy Damián Castillo Solano 

neitop53@hotmail.com

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Artículo recibido el 18 de noviembre 2022 / Aceptado el 15 de diciembre 2022 / Publicado el 14 de febrero 2023

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las patologías con más prevalencia a nivel mundial, se estima que alrededor de 425 millones de habitantes viven actualmente con DM2 según la OMS, la importancia de realizar pruebas moleculares que permitan realizar un diagnóstico temprano conlleva el análisis de varios grupos de genes implicados en el fenotipo diabético con una marcada resistencia a la insulina y en la mayoría de los casos obesidad, entre los cuales están el polimorfismo de CAG(n) en el ATXN2 gen encontrado en el cromosoma 12q24. **Objetivo.** Conocer el estado actual del gen ATXN2 en relación al número variable de repeticiones en tándem (VNTR) del trinucleótido CAG(n) y su posible asociación con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. **Metodología.** Se llevó a cabo una revisión sistemática mediante la búsqueda de información en las bases de datos de PubMed, Google Scholar y Elsevier. Para ello, se combinaron palabras clave relevantes, como "diabetes mellitus tipo 2", "polimorfismo CAG" y "ATXN2 gen", junto con "Epigenética de la DM2". Se seleccionaron artículos originales y estudios experimentales publicados en revistas de alto impacto utilizando Scimago Journal Ranks para garantizar la calidad de la literatura revisada. **Conclusión.** Se determinó la relación entre el ATXN2 y el VNTR CAG(n) y la actividad transcripcional del gen en la DM2 y otras patologías neurodegenerativas es evidente. Sin embargo, para profundizar en este tema, es necesario ampliar el campo de estudio en Ecuador y en otros países latinoamericanos, a fin de analizar la variabilidad genética y su posible relación con la DM2 en esta población.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Epigenómica; Polimorfismo Genético

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is one of the most prevalent pathologies worldwide, it is estimated that about 425 million inhabitants currently live with DM2 according to WHO, the importance of molecular tests that allow early diagnosis involves the analysis of several groups of genes involved in the diabetic phenotype with marked insulin resistance and in most cases obesity, among which are the CAG(n) polymorphism in the ATXN2 gene found on chromosome 12q24. **Objective.** To know the current status of the ATXN2 gene in relation to the variable number of tandem repeats (VNTR) of the CAG(n) trinucleotide and its possible association with the development of type 2 diabetes mellitus. **Methodology.** A systematic review was carried out by searching for information in PubMed, Google Scholar and Elsevier databases. For this purpose, relevant keywords, such as "type 2 diabetes mellitus", "CAG polymorphism" and "ATXN2 gene" were combined with "Epigenetics of DM2". Original articles and experimental studies published in high impact journals were selected using Scimago Journal Ranks to ensure the quality of the reviewed literature. **Conclusion.** The relationship between ATXN2 and VNTR CAG(n) was determined and the transcriptional activity of the gene in DM2 and other neurodegenerative pathologies is evident. However, in order to go deeper into this topic, it is necessary to expand the field of study in Ecuador and in other Latin American countries, in order to analyze the genetic variability and its possible relationship with DM2 in this population.

Key words: Diabetes Mellitus, Type; Epigenomics; Polymorphism; Genetic

RESUMO

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una de las patologías con más prevalencia a nivel mundial, se estima que alrededor de 425 millones de habitantes viven actualmente con DM2 según la OMS, la importancia de realizar pruebas moleculares que permitan realizar un diagnóstico temprano conlleva el análisis de varios grupos de genes implicados en el fenotipo diabético con una marcada resistencia a la insulina y en la mayoría de los casos obesidad, entre los cuales están el polimorfismo de CAG(n) en el ATXN2 gen encontrado en el cromosoma 12q24. **Objetivo.** Conocer el estado actual del gen ATXN2 en relación al número variable de repeticiones en tándem (VNTR) del trinucleótido CAG(n) y su posible asociación con el desarrollo de la diabetes *mellitus* tipo 2. **Metodología.** Se llevó a cabo una revisión sistemática mediante la búsqueda de información en las bases de datos de PubMed, Google Scholar y Elsevier. Para ello, se combinaron palabras clave relevantes, como "diabetes mellitus tipo 2", "polimorfismo CAG" y "ATXN2 gen", junto con "Epigenética de la DM2". Se seleccionaron artículos originales y estudios experimentales publicados en revistas de alto impacto utilizando Scimago Journal Ranks para garantizar la calidad de la literatura revisada. **Conclusión.** Se determinó la relación entre el ATXN2 y el VNTR CAG(n) y la actividad transcripcional del gen en la DM2 y otras patologías neurodegenerativas es evidente. Sin embargo, para profundizar en este tema, es necesario ampliar el campo de estudio en Ecuador y en otros países latinoamericanos, a fin de analizar la variabilidad genética y su posible relación con la DM2 en esta población.

Palabras-chave: Diabetes *Mellitus* Tipo 2; Epigenética; Polimorfismo Genético

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una de las patologías que afecta a un gran porcentaje a nivel mundial, su prevalencia se ha reportado con aproximadamente 425 millones de adultos viven con DM2 según un meta análisis de 2018, donde, se afirma que para el año 2045 habrán 693 millones de adultos diabéticos tipo 2, dicho fenómeno se atribuye a los cambios nutricionales, el crecimiento urbano, factores socio culturales y hábitos de la comunidad global, siendo el principal factor de riesgo parcialmente modificable la obesidad (1,2).

Existen subclasificaciones de la diabetes, como la Diabetes tipo 1, la Diabetes Gestacional, las Diabetes MODY, y variables

infantojuveniles, sin embargo, a lo largo de éste documento será destacado únicamente en la DM2, los criterios diagnósticos se han tomado de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) los cuales manejan los siguientes parámetros: Glucosa en ayunas igual o mayor a 126mg/dl, refiriéndose al ayuno como al menos 8 horas sin ingesta calórica; glucosa post prandial posterior a 2 horas tras una ingesta de 75g disuelta en agua, en el cual el valor de glucosa será igual o mayor de 200mg/dl; o una hemoglobina glucosilada HbA1C de igual o mayor de 6,5%, y una prueba de glucosa tomada al azar en la cual el resultado sea igual o mayor a 200 mg/dl (3,4).

Por su parte, los casos de personas que padecen de Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) aumentan constantemente con cada año de manera paralela al riesgo de mortalidad, no existe una condición genética única y documentada que revele que es una enfermedad heredo familiar, aunque se tienen la certeza que algunas anomalías genéticas conllevan a un fenotipo diabético que predispone a ciertos grupos familiares (5), según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los últimos estudios realizados entre 2000 y 2019 las tasas de mortalidad han aumentado de manera constante en 3%, y se ha reportado un aumento de 13% en países en vías de desarrollo que dan como resultado 1,7 millones de muertes anuales en 2019, la prevalencia de la enfermedad se reporta de 8,8% lo cual estima que 425 millones de adultos viven con DM2 en nivel mundial (6,7). En los últimos años se ha estudiado varios

posibles agentes genéticos en el desarrollo de un fenotipo diabético, uno de los estudios de vanguardia es la relación del ATXN2 gen como blanco para algunas enfermedades metabólicas y dentro de ellas la DM2 como principal causa del aumento de riesgo cardiovascular (8).

Sin embargo, el VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) CAG(n) del ATXN2 gen es poco estudiado a nivel latinoamericano con respecto a la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), el último artículo publicado sobre dichos estudios establece que, mediante un análisis del VNTR CAG(n) en ATXN2 en pacientes diabéticos tipo 2, tomando muestras de un grupo de enfermos y comparándolos con un grupo control de personas sanas, se demostró que existía significancia estadística no debida al azar en pacientes diabéticos que presentaban el polimorfismo puro de CAG(n) el cual presentaba repeticiones que no estaban dentro del rango analizado inicialmente para patologías neurodegenerativas, y que más tarde se relacionarían con una actividad disminuida del gen ATXN2 (9,10).

En este sentido, el polimorfismo (CAG) del gen ATXN2 se ha identificado como un posible factor de riesgo relacionado con la diabetes *mellitus* tipo 2 (10). La presencia de un mayor número de repeticiones del trinucleótido CAG en este gen se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, por lo tanto, el objetivo de esta investigación es conocer el estado actual del gen ATXN2 en relación al número variable de repeticiones en tándem (VNTR) del trinucleótido CAG(n) y su

posible asociación con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, lo que permitiría implementar medidas preventivas y de intervención temprana. Además, un mayor conocimiento sobre el papel del gen ATXN2 en la diabetes *mellitus* tipo 2 puede contribuir a un mejor entendimiento de la patogenia de la enfermedad, lo que a su vez puede guiar el desarrollo de nuevas terapias.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de la presente revisión sistemática, se realizó una búsqueda de información, tomando como referencia el protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), donde se desarrolló la búsqueda de estudios y trabajos referentes al tema "Polimorfismo (CAG) DEL GEN ATXN2 como factor de riesgo relacionado con diabetes *mellitus* tipo 2", utilizando motores de búsqueda y la base de datos PubMed de NCBI, ELSEVIER, ADA (Asociación Americana de la Diabetes) y Scielo, para ello se dispone del uso de palabras clave o descriptores DeCS (Centro Latinoamericano y del Caribe de información en Ciencias de Salud), "Diabetes Mellitus Tipo 2" "Epigenómica" "Polimorfismo Genético". De igual forma se utilizó operadores booleanos "AND", "OR" para delimitar la búsqueda dando como resultado el siguiente algoritmo ("Polimorfismo CAG" OR "VNTR CAG" OR "número de repeticiones CAG" OR "repetición CAG" OR "polimorfismo

ATXN2") AND ("gen ATXN2" OR "ataxina 2" OR "ATXN2 gene") AND ("diabetes mellitus tipo 2" OR "diabetes tipo 2" OR "DM2" OR "diabetes mellitus no insulino dependiente")

Se determinaron los criterios de inclusión para la adecuada búsqueda y obtención de información, estos incluyeron los estudios indexados, publicados y con un mínimo de impacto de Q1- Q4 según Scimago Journal Ranks para los artículos encontrados en la búsqueda, artículos originales que aporten información en cuanto a la temática tratada, además de ser publicados entre el año 2017 hasta el 2022, que estén redactados en inglés, español y portugués. Por otro lado, los criterios de exclusión contemplados fueron principalmente estudios, artículos o revisiones bibliográficas que no tengan relación alguna con el tema, artículos que exigían un pago para su visualización y estudios que hayan puesto en práctica su investigación en niños y ancianos.

Para la selección y organización de los artículos se llevó a cabo una revisión detallada de cada uno de ellos, seguida de la creación de una matriz que se ajustara a los criterios

de inclusión y exclusión establecidos para el estudio. Estos criterios incluyeron información sobre el autor, año y país de publicación, así como los principales hallazgos específicos de cada estudio relacionados con los temas de interés. El proceso de selección de los estudios se detalla en la Figura 1, de acuerdo a las recomendaciones de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-PRISMA.

Luego de una exhaustiva búsqueda de estudios, se obtuvieron un total de 61 artículos identificados en las bases de datos electrónicas: PubMed; 34, Elsevier 10, Scielo; 11, ADA; 6. Una vez establecida el proceso de sistematización, se procede a ejecutarla según sus criterios, por ello, se eliminaron 15 artículos duplicados, 19 artículos eliminados por tipo de investigación no correspondiente a los criterios de inclusión y 18 Artículos eliminados por análisis del texto completo, dando un total de 9 artículos para análisis, los cuales serán incluidos en el estudio (Figura 1).

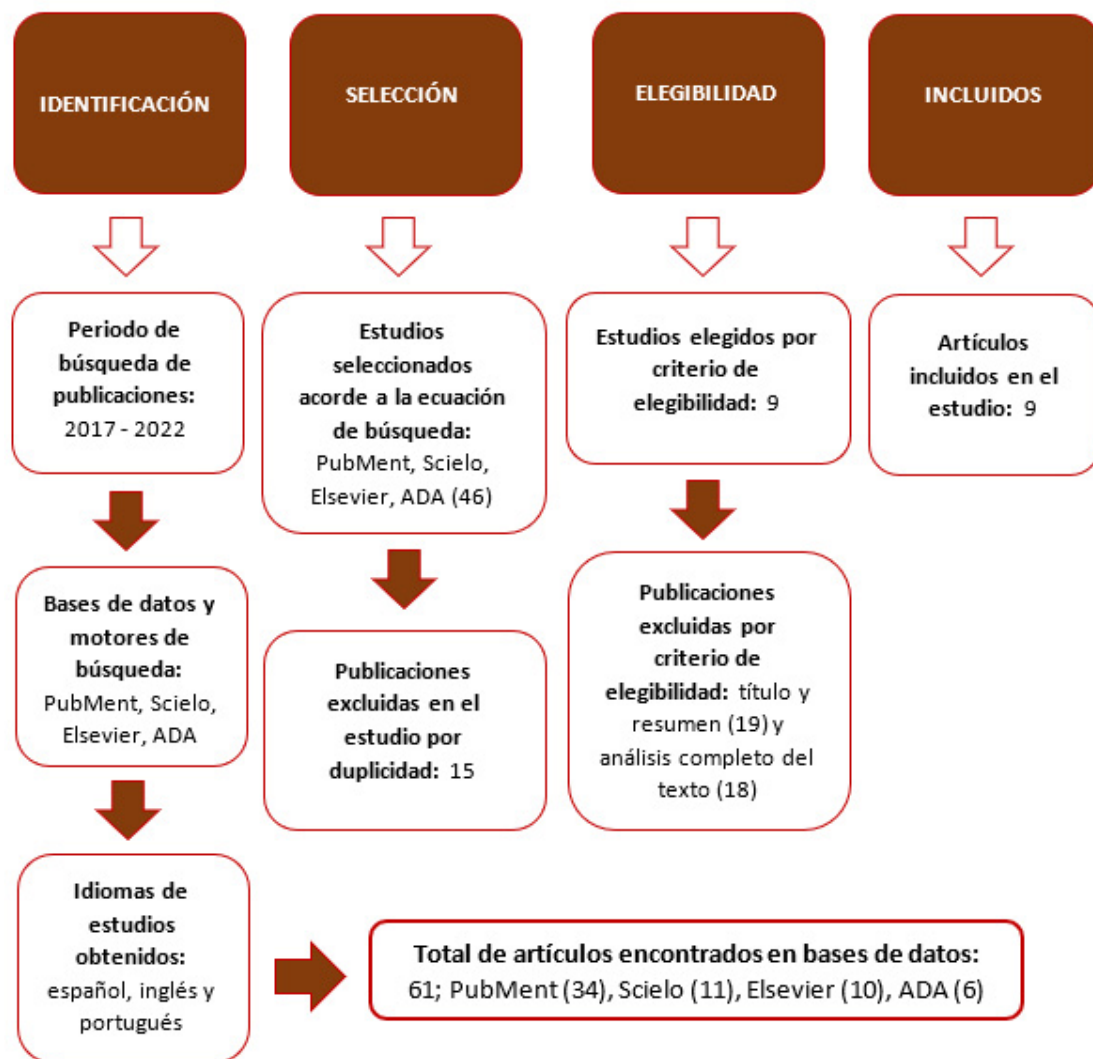


Figura 1. Diagrama de flujo que resume el proceso para la identificación de estudios elegibles.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El presente estudio sobre Polimorfismo (CAG) DEL GEN ATXN2 como factor de riesgo relacionado con diabetes *mellitus* tipo 2, tuvo como propósito dar a conocer el estado actual del ATXN2 gen, asociado a la DM2 con referencia al número variable de repeticiones

en tándem (VNTR) del trinucleótido CAG(n) con el desarrollo de diabetes *mellitus*. Con la aplicación de selectividad de los criterios establecidos para la obtención de información detallados en la metodología, se elaboró una síntesis de dicha información receptada (Tabla 1), la cual demuestra los resultados encontrados durante la presente revisión sistemática.

Bases moleculares de la Diabetes Mellitus Tipo 2

En la actualidad la diabetes *mellitus* tipo 2 es una de las enfermedades más prevalentes y con un alto grado de comorbilidades y complicaciones a nivel mundial y pese a que se consideraba como una patología exclusiva del adulto, la cifra de prevalencia en un rango de edades entre 22 a 80 años es del 8% de la población mundial sin registrar a los pacientes con la condición subclínica que implica el pre diabético, resistente a la insulina, glucosa elevada en sangre sin manifestaciones clínicas (11,12).

La relación de la DM2 con la neuropatía diabética, deterioro cognitivo y un estado más grave de demencias sugiere una relación moleculares debido a alteraciones genéticas que se correlacionen entre sí, a pesar de que no existe un solo método de cribaje genético para realizar una determinación de una mutación o un desorden genético específico para la DM2 (12) pero el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el mapeo de genes realizado por secuenciación y nano tecnología nos permiten realizar investigaciones apropiadas para determinar las diversas alteraciones genéticas que conlleva la complejidad genética de la DM2 (13,14).

La DM2 está caracterizada por varios efectos metabólicos los cuales cursan con una resistencia marcada de la insulina por los receptores de las células musculares GLUT-4 y en las proteínas de canal de ingreso de glucosa

transmembrana SGLT que cumplen la función de absorción celular de glucosa estimulados por la insulina (12,13) en cuyos efectos se ha tratado de buscar alteraciones genéticas que predispongan a dichos cambios fisiopatológicos para poder determinar un posible fenotipo determinado por causas poli genéticas como posibles factores de riesgo para el desarrollo de la DM2, sin embargo, la solución al problema no está detallada en las alteraciones de las proteínas antes mencionadas (15,16).

Estudios genéticos de la DM2

Cuando se trata de estudiar las posibles etiologías de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2 es imposible olvidar los factores genéticos asociados, sin embargo, hasta la actualidad se han descubierto más de 243 genes relacionados con un posible fenotipo diabético según un meta análisis con 74.000 individuos con DM2 y 824.000 controles, de los cuales se han determinado alrededor de 400 diferentes vías de señalización, otro estudio de secuenciación de genoma completo (GWAS) que analiza un grupo de 21.000 diabéticos con 24.000 controles en los cuales se detectó un defecto el gen SLC30A8 el cual tiene su actividad en las 7 células secretoras de insulina (Células Beta) tipo 1 de los islotes de Langerhans (17) con lo cual se determinó que las alteraciones a nivel de este Loci confieren al individuo de un aumento de la probabilidad para padecer DM2, por lo que se determina que dicha patología es genéticamente compleja, multifactorial y

poligénica, hecho que ha dificultado su estudio sin detener los esfuerzos científicos para descubrir nuevas anomalías genéticas asociadas (18).

El estudio realizado por Mamtani et al. (19) analizan la posibilidad de la heredabilidad de la DM2 en familias endogámicas, pudiendo esclarecer el factor de herencia de la DM2, comparan únicamente características fenotípicas como la circunferencia abdominal, el ancho del pliegue cutáneo, el radio del tríceps, entre otras características del llamado fenotipo diabético en los cuales obtienen una relación directa entre dichos factores y la Diabetes *Mellitus* Tipo 2 en la progenie (20). Pese a que la Diabetes *Mellitus* Tipo 2 era considerada como una enfermedad de la adultez o del adulto mayor, se ha determinado que las personas jóvenes son afectadas y cada vez de manera más frecuente.

Por su parte, Todd et al. (21) recopila varios estudios desde el año 2009 en los que se realizan análisis de la relación de posibles genes implicados como factores de riesgo para la aparición de Diabetes *Mellitus* Tipo 2, en los cuales se identificaron los genes MTNRB1 el cual codifica para el mediador que actúa en el

receptor de melatonina los islotes pancreáticos teniendo actividad inhibitoria de la melatonina sobre la secreción de insulina, con lo cual, una sobre expresión del MTNRB1 inhibe la secreción insulina aumentando los niveles de glucosa en sangre, G6PC2, GCK, y SLC30A del cual ya se ha encontrado relación en adultos que padecen de la enfermedad y ya se ha reportado en los párrafos anteriores, estos estudios fueron realizados en niños europeos y los resultados muestran las expresiones preponderantes para Diabetes *Mellitus* Tipo 2 en dicho grupo etario.

Por ende, las diversas técnicas de análisis de ácidos nucleicos han podido determinar los diferentes genes relacionados con la actividad de la célula beta pancreática y cuáles de ellos se ha detectado alguna anomalía o actividad transcripcional mediada por metilación, se tiene una idea de los genes que se sobre expresan y los que disminuyen su actividad en un proceso patológico de DM2, de todos los genes detectado por Illuminia Arrays aparece el PARK2 asociado a demencia tipo Parkinson con lo que se empieza a sospechar de una asociación con las células del SNC (22-24).

Tabla 1. Recopilación de estudios que relacionan al VNTR CAG(n) con el padecimiento de Diabetes Mellitus Tipo 2 y otras patologías neurodegenerativas.

Autor	País	Año	Título	Principales Hallazgos
Evans et al. (25)	México	2021	The initial diagnosis and management of Parkinson's disease	Se estudió una muestra de 148 diabéticos puros donde encontraron el VNTR CAG 22/29 con más frecuencia.
Meigs et al. (26)	USA	2019	The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation	Más de 400 variantes genómicas asociadas con T2D y sus rasgos cuantitativos relacionados. Los puntajes genéticos que comprenden docenas a millones de variantes asociadas pueden predecir incidentes de T2D.
Canet et al. (27)	USA	2019	In Human and Mouse Spino-Cerebellar Tissue, Ataxin-2 Expansion Affects Ceramide-Sphingomyelin Metabolism	Hallazgo del polimorfismo CAG del ATXN2 gen en el metabolismo de la poli glutamina estudiado en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa (SCA).
Stanworth RD et al. (28)	Reino Unido	2021	2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021	Encuentran una relación de la poca actividad transcripcional del ATXN2 con el desarrollo de obesidad y disminución de testosterona en el varón
Laffita-Mesa et al. (29)	Cuba	2019	Herencia epigenética (metilación del ácido desoxirribonucleico): contexto clínico en neurodegeneraciones y gen ATXN2	Los procesos epigenéticos desempeñan un rol primordial en la patogénesis de varias enfermedades humanas y en varias neurodegeneraciones.
Moon, (30)	USA	2018	Screening of Genetic Factor in the Interaction Between Periodontitis and Metabolic Traits Using Candidate Gene Association Study (CGAS)	Relacionan la actividad del ATXN2 con neurodegeneración y la inactividad con pérdida de la capacidad de biosíntesis de colesterol llevando a dislipidemias y trastornos metabólicos.
Ramírez et al. (31)	México	2019	[Ataxina-2, nuevo blanco en enfermedades genéticas complejas]	El gen ATXN2 tiene un VNTR en el exón 1, cuya expansión por encima de las 30 repeticiones provoca al desarrollo de ataxia espinocerebelosa tipo 2.

Autor	País	Año	Título	Principales Hallazgos
Tinajero et al. (32)	Canadá	2021	An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective	Para promover dietas y estilos de vida saludables, la alfabetización en salud debe incorporarse en la práctica clínica. Práctica, o los pacientes deben ser dirigidos a dietistas para la educación de alfabetización en salud.
Cooper et al. (33)	USA	2017	Type 1 diabetes genome-wide association analysis with imputation identifies five new risk regions	Los genes candidatos para los nuevos loci incluían ITGB3BP, FASLG, RGS1, AFF3 y CD5/CD6. Una mayor priorización de genes causales y variantes causales requerirá estudios detallados de expresión de ARN y proteínas.
Lanigan et al. (34)	USA	2020	Principles of Genetic Engineering	Idealmente, la inserción de ADNc informadores en el genoma da como resultado inserciones transgénicas de una sola copia en loci definidos de tal manera que los genes endógenos no se interrumpen y los reporteros estén bajo el control de promotores endógenos específicos.

Existen varios indicios previos que muestran una relación del ATXN2 con enfermedades metabólicas y el desarrollo de un fenotipo propio de la inactividad transcripcional del loci del gen, se considera entonces al polimorfismo trinucleótido CAG(n) del exón 1 como un indicador de actividad del gen, Evans et al. (25) detalla sobre la cascada molecular que conlleva algunas de las vías moleculares implicadas en el desarrollo de varios procesos patológicos que llevan a padecer un fenotipo diabético, aunque se desconoce en su totalidad todas las vías de producción de proteínas o señalizaciones dentro del ciclo celular en las cuales interviene el exón 1 del ATXN2, los estudios de Meigs et al. (26) realizados en ratones de laboratorio mutantes a los cuales se les provocó una delección de todo el gen, se pudo determinar que dicho loci sintetiza la proteína ataxina-2 la cual actúa sobre la formación de N-Acetil-aspartato (NNA) en las mitocondrias de las células neuronales el cual es aprovechado por los oligodendrocitos para producir mielina axonal, dicho metabolito es detectable si se realiza una resonancia magnética nuclear por espectroscopía, en cuyo caso los sujetos experimentales que presentaban una disminución de dicha sustancia desarrollaban ELA (27).

Los resultados anteriores son indicativos de la hipótesis de que bloqueo del ATXN2 gen debería reducir los efectos neurodegenerativos de la ELA, pero al momento en que se realizó

el experimento los sujetos desarrollaban resistencia a la insulina, acumulación lipídica hepática, obesidad mórbida, aumento del riesgo cardiovascular y dislipidemia (28), poco después se relaciona a la ataxina-2 como una proteína reguladora del consumo y gasto energético activando varias vías metabólicas activando el segundo mensajero GRB2, el cual sensibiliza el receptor de insulina del miocito activando de esta manera la afinidad de la célula con respecto a la absorción y almacenamiento de la glucosa muscular en los cuales los ratones mutantes presentan una polifagia severa, y de la misma manera actuando a nivel hepático con la disminución de las enzimas para sintetizar ácidos grasos los cuales crean colecciones lipídicas hepáticas transformándolo en hígados estatóricos, favoreciendo de esta manera al desarrollo de dislipidemias, aumento del riesgo cardiovascular y problemas ateroscleróticos (29-31).

Ha consecuencia de la carencia de estudios genéticos realizados en Latinoamérica se tienen pocos datos relacionados a la etnia, el estudio del gen ATXN2 relacionado con la biosíntesis del colesterol es fundamental para descubrir otro posible factor de riesgo, Tinajero (32) menciona un estudio experimental mediante la delección de todo el gen ATXN2 con polimorfismo CAG de más de 100 repeticiones inducida a ratones de laboratorio, con lo cual ha demostrado que la falta de expresión del gen induce a obesidad, resistencia a la insulina.

Gracias a las investigaciones del ATXN2 gen (CAG)_n se han realizado actualizaciones en pacientes relacionados con enfermedades metabólicas, se ha demostrado una relación del número de repeticiones 22/29 para los dos alelos con significancia en la expresión de factores que alteran el metabolismo lipídico, lo que se puede relacionar a la obesidad progresiva como uno de los factores de riesgo principales para padecer de DM2 con el VNTR (número de repeticiones en tándem) no solo al ATXN2 (CAG)_n sino otros polimorfismos actualmente aún en estudio como el TJP1 y el polimorfismo rs2291166 estudiado en poblaciones de diversas etnias como la latinoamericana asiática y europea (33,34).

Por lo tanto, la aproximación de estudios del ATXN2 gen en poblaciones latinoamericanas se ha realizado únicamente en México, dada la similitud fenotípica para los países del norte de América del Sur podría ser representativa la muestra de dichos estudios, se ha establecido que las VNTR 22/29 y 22/22 son los más frecuentes y están estadísticamente involucrados en el desarrollo de la resistencia a la insulina y al factor de riesgo de obesidad que caracteriza a la diabetes *mellitus* tipo 2, el estudio fue realizado utilizando muestras sanguíneas de 304 pacientes diagnosticados de DM2 independiente de las comorbilidades como sobrepeso u obesidad (34,35).

CONCLUSIÓN

Actualmente los antecedentes teóricos y publicaciones de estudios experimentales establecen una relación entre el número de

repeticiones del trinucleótido CAG(n) del gen ATXN2 y la Diabetes *Mellitus* Tipo 2, según los antecedentes teóricos y estudios experimentales previos. Por lo tanto, resulta fundamental llevar a cabo un estudio genético en la población latinoamericana y ecuatoriana, con el fin de comparar los resultados con investigaciones previas y determinar la sensibilidad y especificidad del marcador molecular VNTR CAG(n) para el diagnóstico temprano en poblaciones con riesgo hereditario. Asimismo, este estudio permitirá analizar la respuesta al tratamiento y la expresión génica frente a la exposición farmacológica. En consecuencia, es imperativo ampliar el campo de estudio en Ecuador y comparar las muestras a nivel latinoamericano, para evaluar la variabilidad genética y su relación con la diabetes *mellitus* tipo 2.

CONFLICTO DE INTERESES. Ninguno declarado por el autor

FINANCIAMIENTO. Ninguno declarado por el autor

AGRADECIMIENTOS. Ninguno declarado por el autor

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes *Mellitus*: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1987. doi:10.3390/molecules25081987
2. Dávalos-Rodríguez NO, Rincón-Sánchez AR, Madrigal Ruiz PM, et al. VNTR (CAG)_n polymorphism of the ATXN2 gene and metabolic parameters of cardiovascular risk associated with the degree of obesity in the Amerindian population of Oaxaca. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(1):15-24. doi: 10.1016/j.endien.2021.04.001

3. Scoles DR, Pulst SM. Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1049:175-195. doi:10.1007/978-3-319-71779-1_8
4. Nkiliza A, Chartier-Harlin MC. ATXN2 a culprit with multiple facets. *Oncotarget.* 2017;8(21):34028-34029. doi:10.18632/oncotarget.17112
5. Flores-Alvarado LJ, Dávalos-Rodríguez NO, García-Cruz D, et al. El polimorfismo (CAG)_n del gen ATXN2, nuevo marcador de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2 [(CAG)_n polymorphism of the ATXN2 gene, a new marker of susceptibility for type 2 diabetes mellitus]. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(5):318-324. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/rpsp/2016.v40n5/318-324>
6. Kaiser Amy Bradshaw K, Zhang N, Der Pluijm WV. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028). *Diabetes.* 2018; 67:202. doi: 10.2337/db18-202-LB.
7. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ.* 2019;366: l2368. Published 2019 Jul 3. doi:10.1136/bmj. l2368
8. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):377-390. doi:10.1038/s41581-020-0278-5
9. Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol Metab.* 2019;27S(Suppl): S139-S146. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.016
10. Lin L, Li X, Pan C, et al. ATXN2L upregulated by epidermal growth factor promotes gastric cancer cell invasiveness and oxaliplatin resistance. *Cell Death Dis.* 2019;10(3):173. Published 2019 Feb 20. doi:10.1038/s41419-019-1362-2
11. Lastres-Becker I, Nonis D, Nowock J, Auburger G. New alternative splicing variants of the ATXN2 transcript. *Neurol Res Pract.* 2019; 1:22. Published 2019 Jul 3. doi:10.1186/s42466-019-0025-1
12. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1028-1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009
13. Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Dyslipidaemia is associated with testosterone, oestradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(5):624-630. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.03969.x
14. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017 Jun 3;389(10085):2239-2251. doi:10.1016/S0140-6736(17)30058-2. Epub 2017 Erratum in: *Lancet.* 2017;389(10085):2192. PMID: 28190580.
15. Ali A, Rashid Z, Zhou J, et al. Evaluating antibody response pattern in asymptomatic virus infected pregnant females: Human well-being study. *J King Saud Univ Sci.* 2021;33(1):101255. doi: 10.1016/j.jksus.2020.101255
16. Heald AH, Yadegar Far G, Livingston M, et al. Androgen receptor-reduced sensitivity is associated with increased mortality and poorer glycaemia in men with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;10(1):37-44. Published 2020 Aug 18. doi:10.1097/XCE.0000000000000230
17. Sen NE, Canet-Pons J, Halbach MV, et al. Generation of an Atxn2-CAG100 knock-in mouse reveals N-acetylaspartate production deficit due to early Nat8l dysregulation. *Neurobiol Dis.* 2019; 132:104559. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104559
18. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(3):e3109. doi:10.1002/dmrr.3109
19. Mamtani M, Jaisinghani MT, Jaiswal SG, Pipal KV, Patel AA, Kulkarni H. Genetic association of anthropometric traits with type 2 diabetes in ethnically endogamous Sindhi families. *PLoS One.* 2021;16(9): e0257390. Published 2021 Sep 10. doi: 10.1371/journal.pone.0257390
20. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):546. Published 2019 Aug 29. doi:10.3390/medicina55090546
21. Todd JN, Srinivasan S, Pollin TI. Advances in the Genetics of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018;18(8):57. Published 2018 Jun 22. doi:10.1007/s11892-018-1025-1

- 22.** Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet.* 2009;41(1):77-81. doi:10.1038/ng.290
- 23.** Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels GJ. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):535-545. doi:10.1016/S2213-8587(20)30118-2
- 24.** Waller S, Williams L, Morales-Briceño H, Fung VS. The initial diagnosis and management of Parkinson's disease. *Aust J Gen Pract.* 2021;50(11):793-800. doi:10.31128/AJGP-07-21-6087
- 25.** Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, Witzak CA. Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training. *Nutrients.* 2019;11(10):2432. Published 2019 Oct 12. doi:10.3390/nu11102432
- 26.** Meigs JB. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep.* 2019;19(8):62. Published 2019 Jul 22. doi:10.1007/s11892-019-1173-y
- 27.** Canet-Pons J, Sen NE, Arsović A, et al. Atxn2-CAG100-KnockIn mouse spinal cord shows progressive TDP43 pathology associated with cholesterol biosynthesis suppression. *Neurobiol Dis.* 2021; 152:105289. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105289
- 28.** American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [published correction appears in *Diabetes Care.* 2021 Sep;44(9):2182]. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1): S15-S33. doi:10.2337/dc21-S002
- 29.** Laffita-Mesa JM, Bauer P. Herencia epigenética (metilación del ácido desoxirribonucleico): contexto clínico en neurodegenerations' y gen ATXN2 [Epigenetic heredity (deoxyribonucleic acid methylation): Clinical context in neurodegenerative disorders and ATXN2 gene]. *Med Clin (Barc).* 2014;143(8):360-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.025
- 30.** Moon KH. Screening of Genetic Factor in the Interaction Between Periodontitis and Metabolic Traits Using Candidate Gene Association Study (CGAS). *Biochem Genet.* 2019;57(3):466-474. doi:10.1007/s10528-018-9899-9
- 31.** Ramírez-García SA, Sánchez-Corona J, Ortega-Pacheco D, Ramírez-Bohórquez E, García-Cruz D. *Gac Med Mex.* 2019;155(1):58-62. doi:10.24875/GMM.18003473
- 32.** Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337-355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013
- 33.** Cooper NJ, Wallace C, Burren O, Cutler A, Walker N, Todd JA. Type 1 diabetes genome-wide association analysis with imputation identifies five new risk regions. *bioRxiv.* 2017;120022. doi:10.1101/120022
- 34.** Lanigan TM, Kopera HC, Saunders TL. Principles of Genetic Engineering. *Genes (Basel).* 2020;11(3):291. Published 2020 Mar 10. doi:10.3390/genes11030291
- 35.** Becker LA, Huang B, Bieri G, et al. Therapeutic reduction of ataxin-2 extends lifespan and reduces pathology in TDP-43 mice. *Nature.* 2017;544(7650):367-371. doi:10.1038/nature22038

ACERCA DE LOS AUTORES

Christian José Cabrera Beltrán. Médico Interno, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Freddy Damián Castillo Solano. Magister en Biotecnología Molecular, Universidad Estatal de Guayaquil. Título Universitario en Genética Médica y Molecular, Universidad de Murcia. Docente e investigador de la cátedra de Biología Molecular, Universidad Católica de Cuenca, experiencia laboral en laboratorios médicos y genéticos, Ecuador.