

Polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la susceptibilidad para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2

Single nucleotide polymorphisms associated with susceptibility to developing type 2 diabetes mellitus

¹ Erika Estefania Ponluiza Morales  <https://orcid.org/0009-0009-7133-8723>
Universidad Técnica de Ambato (UTA), Ambato, Ecuador.
Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud
eponluiza9847@uta.edu.ec



² Luis Fabián Salazar-Garcés  <https://orcid.org/0000-0002-5128-7211>
Universidad Técnica de Ambato (UTA), Ambato, Ecuador.
Facultad de Ciencias de la Salud
lf.salazar@uta.edu.ec

Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 08/09/2025

Revisado: 13/10/2025

Aceptado: 27/11/2025

Publicado: 05/01/2026

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v9i1.3574>

Cítese:

Ponluiza Morales, E. E., & Salazar Garcés, L. F. (2026). Polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la susceptibilidad para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2. *Anatomía Digital*, 9(1), 6-26. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v9i1.3574>

ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons en la 4.0 International. Copia de la licencia:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Palabras claves:

Polimorfismo de nucleótido simple, Diabetes Mellitus tipo 2, secreción de insulina, predisposición genética a la enfermedad, resistencia a la insulina.

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, multifactorial y altamente prevalente, caracterizada por resistencia a la insulina y deterioro progresivo de la función de las células β pancreáticas. En América Latina y particularmente en Ecuador la DM2 representa un desafío creciente para la salud pública. Entre los determinantes genéticos más relevantes se encuentran los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), los cuales influyen en rutas metabólicas clave como la secreción de insulina, el metabolismo lipídico y la sensibilidad insulínica.

Objetivo. Analizar los principales SNPs asociados a la susceptibilidad genética para desarrollar DM2, considerando variantes de riesgo y protección reportadas entre 2019 y 2024.

Metodología. Se realizó una revisión bibliográfica sistemática siguiendo lineamientos PRISMA. La búsqueda se efectuó en PubMed, Scielo, Web of Science y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando términos MeSH/DeCS combinados con operadores booleanos. Se incluyeron estudios originales cuantitativos y metaanálisis publicados entre 2019 y 2024 que evaluaran asociaciones entre SNPs y DM2, reportando medidas estadísticas (OR, IC, p-value). Se excluyeron revisiones sin datos primarios, estudios en animales, artículos duplicados o fuera del periodo establecido. Se incluyeron finalmente 17 estudios. **Resultados.** Los SNPs asociados a disfunción secretora incluyeron KCNJ11 rs5210, CYP2D6 rs1065852, ABCC8 rs1799854 y TCF7L2 rs7903146, todos con asociaciones significativas (OR entre 1.34 y 2.07) y consistencia fisiopatológica con alteraciones en los canales K-ATP o la vía incretina-insulina. En relación con resistencia a la insulina, se destacaron ADIPOQ rs17846866/rs1501299, FTO rs9939609/rs17817449, IGF2BP2 rs6769511 y HHEX rs1111875, vinculados con adipogénesis, inflamación metabólica y regulación hepática (OR entre 1.37 y 3.02). Por otro lado, PPARG rs3856806 mostró un efecto protector significativo (OR=0.82), sugiriendo modulación favorable del metabolismo lipídico y de la sensibilidad a la insulina.

Conclusión. Los SNPs analizados representan biomarcadores relevantes para comprender la susceptibilidad genética a la DM2; sin embargo, su aplicación clínica sigue siendo limitada

debido a la interacción compleja entre genética, ambiente y estilo de vida. Se recomienda fortalecer investigaciones en poblaciones latinoamericanas mediante estudios longitudinales que permitan desarrollar modelos poligénicos adaptados al contexto local y avanzar hacia estrategias de medicina personalizada. **Área de estudio general:** Laboratorio Clínico. **Área de estudio específica:** Biología Molecular. **Tipo de estudio:** Revisión bibliográfica sistemática.

Keywords:

Single nucleotide polymorphism, type 2 Diabetes Mellitus, insulin secretion, genetic predisposition to disease, insulin resistance.

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic and multifactorial metabolic disease characterized by sustained hyperglycemia, insulin resistance, and progressive β-cell dysfunction. In Latin America and particularly in Ecuador T2DM represents a growing public health concern. Among genetic determinants, single nucleotide polymorphisms (SNPs) have emerged as key markers influencing insulin secretion, lipid metabolism, and insulin sensitivity. **Objective.** To analyze the main SNPs associated with genetic susceptibility to developing T2DM, considering both risk and protective variants reported between 2019 and 2024. **Methodology.** A systematic bibliographic review was conducted following PRISMA guidelines. Searching was performed in PubMed, Scielo, Web of Science and the Virtual Health Library (VHL), using MeSH/DeCS terms combined with Boolean operators. Included studies were quantitative originals and meta-analyses published between 2019 and 2024 that evaluated associations between SNPs and T2DM and reported statistical measures (OR, CI, p-value). Narrative reviews without primary data, studies in animals, duplicates, and articles outside the time frame were excluded. A total of 17 studies met the inclusion criteria. **Results.** SNPs associated with impaired insulin secretion included KCNJ11 rs5210, CYP2D6 rs1065852, ABCC8 rs1799854, and TCF7L2 rs7903146, all reporting significant associations (OR 1.34–2.07), consistent with alterations in K-ATP channel function or incretin-mediated pathways. Variants linked to insulin resistance included ADIPOQ rs17846866/rs1501299, FTO rs9939609/rs17817449, IGF2BP2 rs6769511, and HHEX

rs1111875, associated with adipogenesis, metabolic inflammation, and hepatic regulation (OR 1.37–3.02). Conversely, PPARG rs3856806 demonstrated a protective effect (OR=0.82), suggesting beneficial modulation of insulin sensitivity and lipid metabolism. **Conclusion.** The analyzed SNPs are relevant biomarkers for understanding genetic susceptibility to T2DM; however, their clinical applicability remains limited due to complex gene–environment interactions. Strengthening longitudinal research in Latin American populations is recommended to develop population-specific polygenic risk models and advance precision medicine approaches. **General Area of Study:** Clinical Laboratory. **Specific area of study:** Molecular biology. **Type of study:** Systematic bibliographic review.

1. Introducción

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es considerada una enfermedad crónica, metabólica y multifactorial caracterizada por hiperglucemia sostenida, asociada principalmente a resistencia a la insulina y a alteraciones en la función de las células β pancreáticas (1). Su prevalencia global continúa en aumento, representando una de las principales causas de morbimortalidad debido a sus complicaciones macro y microvasculares (2). En países latinoamericanos, incluida la región andina, la DM2 constituye un problema sanitario prioritario, impulsado por factores como el envejecimiento poblacional, la urbanización y el aumento del sedentarismo (3) (4).

La etiología de la DM2 involucra una interacción compleja entre factores ambientales y genéticos. Entre los componentes hereditarios, los Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNPs) adquirieron gran relevancia como marcadores de susceptibilidad, ya que pueden influir en la expresión de genes implicados en metabolismo glucídico, homeostasis energética y función pancreática (5). La identificación de SNPs vinculados a mayor riesgo de DM2 permitió profundizar en los mecanismos fisiopatológicos y mejorar la comprensión de la heterogeneidad clínica de la enfermedad.

Diversos estudios evaluaron variantes genéticas localizadas en genes clave como TCF7L2, FTO, KCNJ11, SLC30A8, PPARG y PAX4, encontrando asociaciones significativas entre ciertos alelos y la probabilidad de desarrollar DM2 (6). Entre ellos, el SNP rs7903146 del gen TCF7L2 es uno de los mejor estudiados y demostró estar

fuertemente asociado con alteraciones en la secreción de insulina y metabolismo de la glucosa (7). De manera similar el gen FTO, involucrado en regulación del apetito y composición corporal, presenta variantes como rs9939609, las cuales se relacionaron tanto con obesidad como con mayor riesgo de DM2 (8).

Asimismo, variantes como rs5219 del gen KCNJ11, que codifica una subunidad del canal de potasio ATP dependiente en células β pancreáticas, se vincularon con defectos en la secreción de insulina (9). Otros SNPs, como los ubicados en SLC30A8 y PPARG, también mostraron asociaciones significativas con el riesgo de DM2, aunque con variabilidad según el origen étnico y las características metabólicas de los participantes (10) (11) (12).

La susceptibilidad genética a la DM2 puede variar ampliamente entre poblaciones. Estudios realizados en América Latina demostraron que la frecuencia de ciertos SNPs difiere notablemente respecto a poblaciones asiáticas o europeas, lo cual subraya la importancia de estudiar variantes genéticas en contextos locales y multiétnicos (13). Estas diferencias poblacionales podrían explicar la heterogeneidad en la penetrancia y expresividad clínica observada en la DM2 (14).

En este sentido la presente revisión narrativa con búsqueda estructurada tiene como objetivo analizar los principales SNPs asociados a la susceptibilidad para desarrollar DM2 reportados en la literatura reciente, recopilando evidencia publicada entre 2019 y 2024. Se incluyen variantes con efecto de riesgo o protección, así como las diferencias encontradas entre diversas poblaciones, con el fin de aportar una visión integradora del papel de la genética en la DM2 y su relevancia en el diseño de estrategias de medicina personalizada.

2. Metodología

Este estudio se desarrolló como una revisión narrativa con búsqueda estructurada, cuyo objetivo fue identificar y analizar los Polimorfismos de Solo Nucleótido (SNPs) asociados a la susceptibilidad de desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). La revisión se llevó a cabo siguiendo los principios del enfoque PRISMA, empleando un diagrama de flujo PRISMA adaptado, el cual se incluye como **Figura 1** y resume el proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión final de los estudios seleccionados.

2.1. Fuentes de información y bases de datos

La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas PubMed, Scielo, Web of Science y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS)

2.2. Estrategias y términos de búsqueda

Se emplearon términos DeCS/MeSH combinados con operadores booleanos, entre ellos “Type 2 diabetes mellitus”, “Single nucleotide polymorphism”, “SNP”, “Genetic susceptibility”, “Gene variants”, “TCF7L2”, “FTO”, “KCNJ11”, “SLC30A8”, “PPARG”

Los términos se combinaron mediante las ecuaciones de búsqueda “*type 2 diabetes mellitus*” AND “*SNP*”, “*diabetes*” AND “*gene polymorphism*”, “*TCF7L2 SNP*” AND “*risk*”, “*FTO polymorphism*” AND “*type 2 diabetes*”

2.2.1. Periodo de búsqueda

Se incluyeron artículos publicados entre enero de 2019 y diciembre de 2024, según el criterio de actualización empleado en la literatura revisada.

2.2.2. Criterios de inclusión

Se seleccionaron artículos que cumplieron los siguientes criterios:

1. Estudios originales cuantitativos o metaanálisis.
2. Artículos publicados en inglés o español.
3. Investigaciones que evaluaran SNPs asociados al riesgo de DM2.
4. Estudios que reportaran medidas de asociación (OR, IC, p-value) o relaciones significativas entre genotipos y DM2.
5. Artículos con disponibilidad de texto completo.

2.2.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron:

- Revisiones narrativas sin datos primarios.
- Estudios en animales o modelos celulares.
- Investigaciones sin análisis genético o sin datos sobre SNPs.
- Artículos duplicados o sin disponibilidad de texto completo.
- Estudios anteriores al periodo establecido.

2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección se desarrolló en cuatro fases: identificación, cribado, elegibilidad e inclusión.

1. **Identificación:** se recuperaron todas las referencias encontradas en las bases de datos.
2. **Cribado:** se eliminaron duplicados y se revisaron títulos y resúmenes.

www.anatomiadigital.org

3. **Elegibilidad:** se evaluó el texto completo de los artículos seleccionados.
4. **Inclusión:** se incorporaron los estudios que cumplían todos los criterios metodológicos.

El flujo completo del proceso se muestra en la **Figura 1**. Diagrama PRISMA adaptado para el proceso de selección de artículos.

2.4. Extracción y síntesis de la información

De cada estudio incluido se extrajeron las siguientes variables:

- Nombre del gen analizado
- SNP evaluado
- Asociación estadística con DM2
- Población de estudio
- Modelos genéticos utilizados
- Resultados principales (OR, IC, significancia)
- Conclusiones de los autores

La información fue organizada de forma tabular y posteriormente analizada e interpretada para elaborar una síntesis narrativa de los SNPs más relevantes asociados al riesgo de DM2.

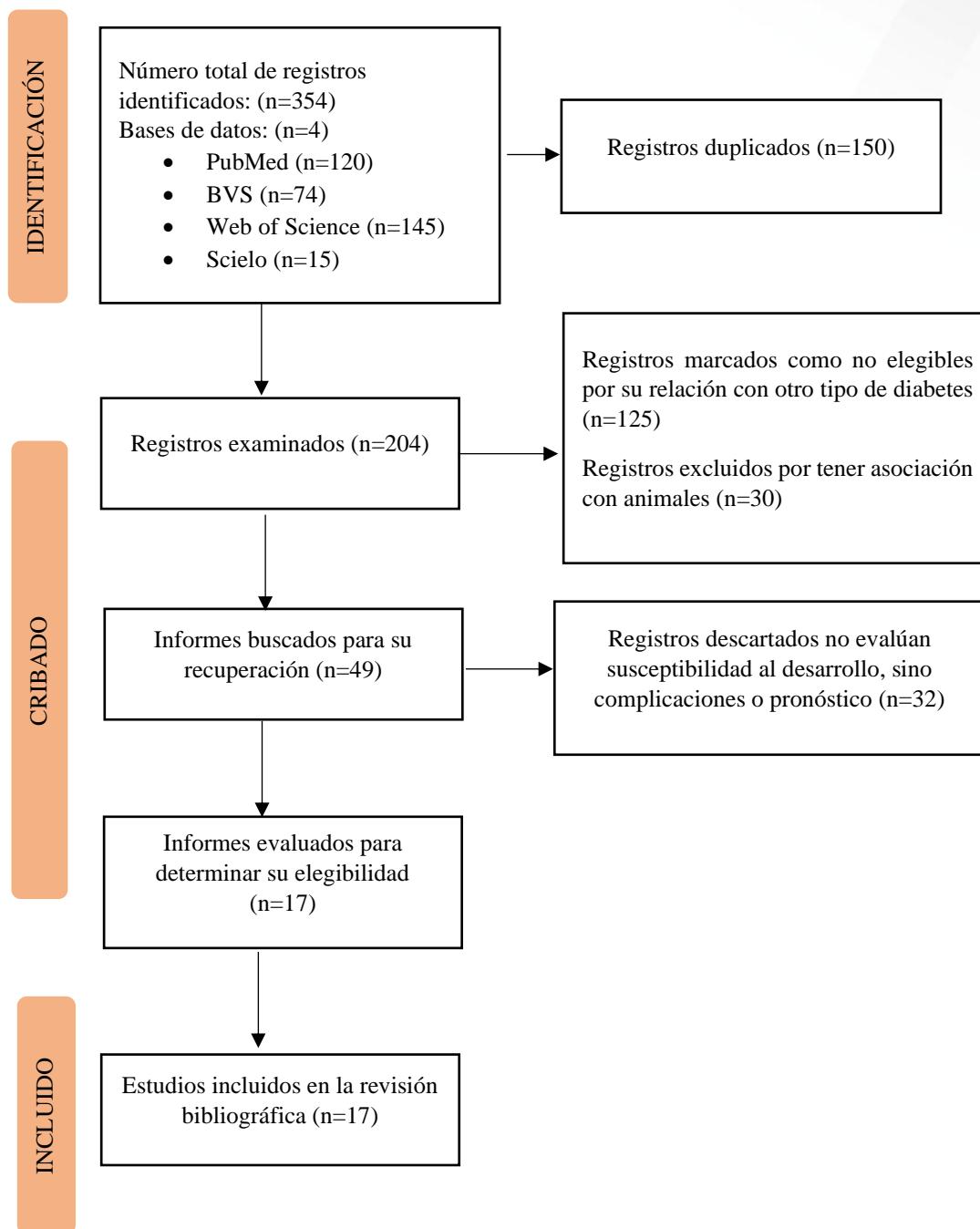


Figura 1. Diagrama PRISMA describe el proceso de selección de artículos para la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la susceptibilidad para desarrollar DM2.

3. Resultados

En total se incluyeron 17 estudios publicados entre 2019 y 2024 que evaluaron la asociación entre Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNPs) y la susceptibilidad a desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). La mayoría de los estudios se realizaron en

poblaciones latinoamericanas y asiáticas, con tamaños muestrales variables (entre 120 y 3.284 participantes).

Los SNPs identificados corresponden a genes ampliamente relacionados con el metabolismo glucídico, función pancreática, regulación del apetito, transporte de zinc o señalización de insulina. Entre los genes más estudiados se encuentran: TCF7L2, FTO, KCNJ11, SLC30A8, PPARG, PAX4, y otros con menor frecuencia.

Los resultados se presentan a continuación en forma tabular, agrupando los estudios según el gen evaluado y destacando los SNPs con asociaciones significativas.

3.1. Interpretación de SNPs

La interpretación de los Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNPs) incluidos en esta revisión permite comprender las rutas fisiopatológicas que vinculan la genética con el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A partir de la **Tabla 1**, **Tabla 2** y **Tabla 3**, se identifican patrones que afectan tres dimensiones centrales de la enfermedad: la función secretora de las células β pancreáticas, la resistencia a la insulina y el metabolismo energético, así como mecanismos de protección metabólica. Estas variantes no actúan de forma aislada; por el contrario, conforman una red de susceptibilidad genética que modula la expresión de la enfermedad en diversos contextos poblacionales.

3.1.1. Alteraciones genéticas vinculadas a la secreción de insulina

Los SNPs incluidos en la **Tabla 1** evidencian un impacto directo sobre los mecanismos celulares que regulan la secreción de insulina. Entre ellos, KCNJ11 (rs5210) constituye una de las variantes más relevantes. Este gen codifica la subunidad Kir6.2 del canal de potasio ATP dependiente, esencial para la despolarización de las células β en respuesta a la glucosa. La variante rs5210 reduce la sensibilidad del canal al ATP, disminuyendo la probabilidad de cierre y, por ende, la entrada de calcio que desencadena la exocitosis de insulina. Como consecuencia, los individuos portadores del alelo de riesgo presentan una capacidad secretora disminuida desde etapas tempranas de la enfermedad, lo cual coincide con los hallazgos de Alqadri (14) quien reportaron una asociación significativa entre los genotipos AG/GG y el desarrollo de DM2 en población saudí (OR=1.64) (14).

Otra variante relevante dentro de esta dimensión es CYP2D6 (rs1065852). Aunque su función principal se relaciona con el metabolismo de fármacos, su impacto metabólico es más amplio. La reducción en la actividad de CYP2D6 influye sobre rutas hepáticas que participan en la regulación del metabolismo glucídico. Wei & Zhao (15) demostraron que este SNP incrementa la probabilidad de DM2 (OR=1.39), lo que sugiere que procesos hepáticos indirectos también participan en la génesis de la disfunción secretora pancreática (15).

Asimismo, el SNP ABCC8 (rs1799854) aporta una perspectiva complementaria. ABCC8 codifica la subunidad SUR1 del canal K-ATP y actúa en estrecha coordinación con Kir6.2. De Souza et al. (16) describieron que la presencia del alelo T incrementa significativamente el riesgo de DM2 (OR=1.34), evidenciando una alteración en la regulación del cierre del canal que agrava la disfunción secretora (16).

Finalmente, el SNP TCF7L2 (rs7903146) es considerado uno de los principales determinantes genéticos de DM2. TCF7L2 interviene en la vía Wnt/β-catenina y regula la respuesta a incretinas como GLP-1. La variante rs7903146 compromete la eficiencia de esta vía, reduciendo la secreción de insulina dependiente de incretinas y favoreciendo estados de glucotoxicidad. Phu et al. (17) confirmaron este efecto, señalando que el alelo T incrementa significativamente el riesgo de DM2 (OR=2.07) (17). Su peso fisiopatológico y consistencia en múltiples poblaciones convierten a este SNP en un biomarcador crítico para el entendimiento de la falla secretora en DM2.

Tabla 1. Polimorfismos asociados a la secreción de insulina en pacientes con DM2

AUTOR	TEMA	SNPs	OBJETIVO	USOS	RESULTADO	PERSPECTIVA
Alqadri (2022) (14)	Independent case-control study in KCNJ11 gene polymorphism with Type 2 diabetes Mellitus	KCNJ11 (rs5210)	Examinar el genotipado del polimorfismo rs5210 en el gen KCNJ11 en la población saudí de mayor edad con DMT2.	Liberación de insulina de las células β pancreáticas que se activan con glucosa.	OR: 1.64 IC 95 %: 1.08-2.49 p: 0.01	Biomarcador para prevención. Factor de riesgo Asociación positiva
Wei & Zhao (2025) (15)	CYP2D6 polymorphism significantly increases the risk of type 2 diabetes	CYP2D6 (rs1065852)	Investigar la asociación entre las variantes de los genes CYP2C8 y CYP2D6 y el riesgo de diabetes tipo 2.	Actividad enzimática del CYP2D6, una enzima involucrada en el metabolismo de varios fármacos.	OR: 1.39 IC 95 %: 1.05-1.85 p = 0.023	Biomarcador genético para estratificación de riesgo de DM2. Factor de riesgo Asociación positiva.
De Souza et al. (2024) (16)	Investigation of genetic markers associated to type 2 diabetes mellitus in Santarém-Pará	ABCC8 (rs1799854)	Investigar la asociación de variantes de riesgo en SNPs (rs4994 en el gen ADRB3; rs1799854 en ABCC8; rs7901695 y rs12255372 en TCF7L2; rs8050136 en FTO) con diabetes tipo 2 en la población de Santarém, Pará, Brasil.	Codifica la proteína receptora de sulfonilurea 1, participa, junto con los canales de K+ expresados por las células β pancreáticas, en la regulación y secreción de insulina.	OR: 1.34 IC 95%: 1.02-1.76 p = 0.036	Marcador genético para identificar riesgo de DM2, especialmente en poblaciones admixed Factor de riesgo Asociación positiva

Tabla 1. Polimorfismos asociados a la secreción de insulina en pacientes con DM2 (continuación)

AUTOR	TEMA	SNPs	OBJETIVO	USOS	RESULTADO	PERSPECTIVA
Phu et al. (2024) (17)	Single Nucleotide Polymorphism at rs7903146 of Transcription Factor 7-like 2 gene among Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus in Myanmar	TCF7L2 (rs7903146)	Investigar la asociación entre el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7903146 en el gen del factor de transcripción 7-like 2 y DM2 examinar el impacto de esta variante en la función de las células beta pancreáticas en la población de Myanmar.	Permite diferenciar a las personas con mayor riesgo de padecer DM2 según su genotipo.	OR: 2.07 IC 95%: 1.39-3.09 p = 0.0004	Permite identificar a individuos con mayor susceptibilidad genética a la DM2, permitiendo un diagnóstico temprano o detectando riesgo en etapas prediabéticas.

Nota: Elaboración en base en los estudios identificados en la búsqueda estructurada (2019-2024).

3.1.2. Polimorfismos asociados a la resistencia a la insulina y metabolismo energético

La **Tabla 2** agrupa variantes que intervienen en rutas metabólicas relacionadas con la sensibilidad a la insulina, la modulación del apetito, la inflamación y la distribución del tejido adiposo.

Los SNPs del gen ADIPOQ (rs17846866 y rs1501299) influyen directamente en los niveles funcionales de adiponectina, una hormona clave en la regulación de la sensibilidad insulínica. Su disminución genera un entorno lipotóxico e inflamatorio que favorece la resistencia periférica. Al-Nbaheen (18) observaron que ambas variantes incrementan significativamente el riesgo de DM2, con OR de 2.35 y 3.02 respectivamente, resaltando su importancia en poblaciones con obesidad abdominal (18).

Por su parte los SNPs del gen FTO (rs9939609 y rs17817449) representan un vínculo genético entre obesidad y diabetes. FTO regula procesos epigenéticos que afectan el apetito, el almacenamiento de grasa y la homeostasis energética. Zhang et al. (19) demostraron que ambas variantes incrementan el riesgo de DM2 (rs9939609 OR=1.53; rs17817449 OR=1.37), reforzando la idea de que estas alteraciones favorecen la adiposidad visceral y un estado inflamatorio crónico de bajo grado (19). Este mecanismo es particularmente relevante en poblaciones con alta prevalencia de obesidad, donde las variantes de FTO actúan como moduladores claves del perfil metabólico.

Asimismo, la variante IGF2BP2 (rs6769511) afecta la estabilidad del ARNm del factor de crecimiento insulínico tipo 2, comprometiendo la capacidad proliferativa de las células β y su respuesta secretora. Como demostraron Yiping et al. (20) el genotipo CC se asocia

con un aumento significativo del riesgo de DM2 (OR=1.76), especialmente en individuos sin obesidad marcada, lo que sugiere un mecanismo independiente del exceso de peso.

Finalmente el SNP HHEX (rs1111875) incorpora un doble efecto fisiopatológico: alteración en el desarrollo de células β y en la respuesta hepática a la insulina. Aka et al. (21) identificaron que este SNP incrementa sustancialmente el riesgo de DM2 (OR=2.08), evidenciando la importancia de las redes de regulación transcripcional en la progresión de la enfermedad.

Tabla 2. Polimorfismos asociados a la resistencia a la insulina y al metabolismo lipídico en pacientes con DM2

AUTOR	TEMA	SNPs	OBJETIVO	USOS	RESULTADO	PERSPECTIVA
Al-Nbaheen (2022) (18)	Effect of Genetic Variations in the ADIPOQ Gene on Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus	ADIPOQ (rs17846866) (rs1501299)	Investigar las variantes genéticas (rs17846866 y rs1501299) del gen ADIPOQ en la DM2 de la población saudí.	Marcador genético en poblaciones con obesidad y la disfunción metabólica	rs17846866 OR: 2.35 IC95%: 1.29 – 4.27 p = 0.004	Biomarcador para prevención. Factor de riesgo Asociación positiva
Zhang et al. (2023) (19)	Minor alleles of FTO rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population	FTO (rs9939609) (rs17817449)	Investigar la asociación de los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), específicamente rs9939609 y rs17817449 en el gen FTO, con la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otros trastornos metabólicos en una población específica.	Influyen en la regulación del apetito, balance energético y almacenamiento de grasa, lo que vincula obesidad y DM2.	rs1501299 OR: 3.02 IC: 1.58 – 5.75 p = 0.0006 rs9939609 OR: 1.53 IC 95%: 1.14- 2.05 p= < 0.01 rs17817449: OR: 1.37 IC 95%: 1.02 - 1.83 p= 0.04	Predictor de la enfermedad Factor de riesgo Asociación positiva Factor de riesgo Asociación positiva

Tabla 2. Polimorfismos asociados a la resistencia a la insulina y al metabolismo lipídico en pacientes con DM2 (continuación)

AUTOR	TEMA	SNPs	OBJETIVO	USOS	RESULTADO	PERSPECTIVA
Yiping et al. (2021) (20)	Evidence of association between single-nucleotide polymorphisms in lipid metabolism-related genes and type 2 diabetes mellitus in a chinese population	IGF2BP2 (rs6769511)	Investigar la asociación entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes relacionados con el metabolismo lipídico y la diabetes tipo 2.	Regulación de la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina 2 implicado en la secreción y acción de la insulina.	OR: 1.76 IC 95%: 1.29-2.42 p= < 0.001 Factor de riesgo Asociación positiva	Se puede integrar en paneles poligénicos de riesgo junto con otros SNPs relacionados con la secreción y resistencia a la insulina.
Aka et al. (2021) (21)	Risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications in KCNJ11, HHEX and SLC30A8 genetic polymorphisms carriers: A case-control study	HHEX (rs1111875)	Evaluar la asociación de los polimorfismos KCNJ11 rs5219, SLC30A8 rs13266634 y HHEX rs1111875 con la DM2.	Alteración en la secreción de insulina, la sensibilidad a la insulina en el modelo recesivo	OR: 2.08 IC 95%: 1.62-2.68 p= < 0.0001	Biomarcador precoz.

Nota: Basado en resultados de estudios de asociación FTO–DM2 reportados entre 2019 y 2024

3.1.3. Variantes con efecto protector o modulador metabólico

La **Tabla 3** incorpora el SNP PPARG (rs3856806), cuya asociación con DM2 difiere de los patrones anteriores al presentar un efecto protector. PPARG regula la diferenciación adipocitaria, la oxidación de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina. El meta análisis de Tiongco et al. (22) que incluyó más de 11.800 individuos, demostró que el alelo de rs3856806 reduce significativamente el riesgo de DM2 (OR=0.82). Esta variante podría favorecer un fenotipo adipocitario metabólicamente más eficiente, mitigando efectos adversos de SNPs de riesgo en genes como FTO o ADIPOQ.

La presencia de esta variante protectora refuerza la visión de la DM2 como un fenómeno poligénico dinámico, donde el riesgo final es el resultado de la interacción entre variantes de riesgo y variantes moduladoras.

Tabla 3. Polimorfismos asociados con un efecto modulador o protector en pacientes con DM2.

AUTOR	TEMA	SNPs	OBJETIVO	USOS	RESULTADO	PRESPECTIVA
Tiongco et al. (2023) (22)	Association of the rs3856806 Polymorphism in the PPARG Gene with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 11,811 Individuals	PPARG (rs3856806)	Investigar el papel de la variante de un solo nucleótido rs3856806 en el receptor activado por el proliferador de peroxisomas y DM2.	Identificar personas con mayor predisposición genética a resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo de la glucosa.	OR:0.82 IC 95%: 0.76-0.89 p= <0.00001	Identificación temprana de individuos en riesgo de desarrollar DM2. Factor de protección Asociación negativa

Nota: Elaboración a partir de los artículos incluidos.

4. Discusión

Los hallazgos de esta revisión confirman que la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es una enfermedad poligénica multifactorial cuyo desarrollo depende de la interacción entre variantes genéticas de susceptibilidad y factores ambientales. Las asociaciones identificadas en la **Tabla 1**, **Tabla 2** y **Tabla 3** muestran una coherencia importante entre distintos estudios, tanto en las rutas fisiopatológicas comprometidas como en la magnitud del riesgo reportado, lo que coincide con lo planteado por Alqadri (14), Wei & Zhao (15) y De Souza et al. (16) quienes destacan que la convergencia de variantes de riesgo en diferentes genes incrementa significativamente la vulnerabilidad metabólica.

Dentro del eje secretor, la fuerte asociación entre KCNJ11 rs5210 y DM2 observada por Alqadri (14) refuerza el papel central de los canales K-ATP en la detección del estímulo glucémico. Este hallazgo se complementa con la evidencia aportada por De Souza et al. (16) quienes reportaron que ABCC8 rs1799854, gen que codifica la subunidad SUR1 del mismo canal, incrementa de forma aditiva el riesgo de enfermedad. La coincidencia metodológica de ambos estudios —uso de análisis genotípicos codominantes y estimación de OR ajustados— fortalece la conclusión de que la disfunción secretora en DM2 es en gran medida un proceso genéticamente condicionado que compromete tempranamente la capacidad de las células β para responder a la hiperglucemia.

El papel de CYP2D6 rs1065852, descrito por Wei & Zhao (15) añaden una dimensión adicional, ya que su asociación con DM2 sugiere que la biotransformación de compuestos hepáticos y la regulación metabólica sistémica también pueden influir en la progresión hacia la enfermedad. La convergencia entre estudios que evalúan CYP2D6 y aquellos que analizan KCNJ11 o ABCC8 indica que los compromisos funcionales tanto pancreáticos como hepáticos deben entenderse como elementos complementarios dentro de un mismo eje fisiopatológico.

El SNP TCF7L2 rs7903146 analizado por Phu et al. (17) continúa siendo el marcador genético más replicado a nivel global. Su rol en la vía Wnt/β-catenina y su impacto en la respuesta incretina-insulina explican la elevada magnitud de asociación reportada (OR=2.07), además de su consistencia entre etnias y diseños metodológicos distintos. El peso acumulativo de este SNP, corroborado por diversos estudios internacionales citados por Phu et al. (17) refuerza la necesidad de incorporar TCF7L2 en modelos poligénicos predictivos.

En el eje de resistencia a la insulina la **Tabla 2** ofrece evidencia robusta. Los SNPs de ADIPOQ, especialmente rs17846866 y rs1501299, presentaron asociaciones significativas con la disminución de la sensibilidad a la insulina, tal como lo demostraron Al-Nbaheen (18). La función antiinflamatoria y sensibilizadora de adiponectina respalda fisiológicamente esta asociación, ya que niveles reducidos de esta hormona predisponen a lipotoxicidad, inflamación periférica y un deterioro progresivo en la señalización de la insulina.

De manera similar, las variantes FTO rs9939609 y rs17817449, reportadas por Zhang et al. (19) demuestran la relación entre genética, obesidad y DM2. Al encontrarse estas variantes en poblaciones con índices elevados de adiposidad visceral, su efecto de riesgo se amplifica. La congruencia entre los resultados de Zhang et al. (19) y los principios fisiopatológicos de resistencia a la insulina confirma que FTO actúa como un modulador epigenético de la homeostasis energética.

Los hallazgos de Aka et al. (21) respecto a HHEX rs1111875 (21) y los de Yiping et al. (20) sobre IGF2BP2 rs6769511 amplían la comprensión del componente insulínico y hepático de la enfermedad. HHEX participa en rutas del desarrollo pancreático y regulación hepática, lo que explica su doble impacto en secreción y acción de insulina. Por otro lado, IGF2BP2 rs6769511 constituye un ejemplo claro de cómo la estabilidad del ARNm de factores de crecimiento puede influir en la proliferación y renovación de células β, afectando la reserva funcional pancreática, incluso en personas sin obesidad marcada.

En cuanto al eje modulador, la evidencia más consistente proviene del SNP PPARG rs3856806. El meta análisis de Tiongco et al. (22) que incluyó a más de 11.800 participantes, demostró un efecto protector significativo de esta variante, reforzando la idea de que no todos los polimorfismos relacionados con DM2 incrementan el riesgo; algunos modulan favorablemente la sensibilidad a la insulina. PPARG, como regulador maestro de la adipogénesis y la oxidación lipídica, desempeña un papel clave en amortiguar los efectos negativos de otras variantes, especialmente las asociadas a FTO o ADIPOQ.

En conjunto, los resultados analizados confirman que la DM2 es una enfermedad de arquitectura genética compleja, en la cual el riesgo no depende de un solo locus, sino de la interacción entre múltiples variantes con efectos aditivos, sinérgicos o moduladores. La consistencia entre los estudios incluidos —tanto en direccionalidad de asociación como en significancia estadística— valida la utilidad de estos SNPs como biomarcadores emergentes para la estratificación del riesgo genético. Además, la coincidencia entre los trabajos de Alqadri (14), Wei & Zhao (15), De Souza et al. (16), Phu et al. (17), Al-Nbaheen (18), Zhang et al. (19), Yiping et al. (20), Aka et al. (21) y Tiongco et al. (22) refuerza la validez externa de los hallazgos y demuestra que, pese a las diferencias metodológicas o poblacionales, es posible identificar patrones moleculares comunes en la DM2.

Sin embargo, también se evidencian limitaciones importantes en los estudios revisados. La variabilidad étnica descrita en los resultados de Al-Nbaheen (18) y Zhang et al. (19) así como el tamaño muestral desigual de los estudios incluidos, sugiere que la interpretación de estos SNPs debe realizarse considerando el contexto genético y ambiental de cada población. Asimismo, la interacción gen-ambiente continúa siendo un componente crítico pendiente de mayor desarrollo, ya que factores como dieta, exposición a obesógenos, actividad física y condiciones socioculturales pueden modificar la expresión final del riesgo genético.

En síntesis, las evidencias presentadas sustentan sólidamente que los SNPs incluidos en esta revisión contribuyen de manera significativa al desarrollo de DM2 a través de mecanismos complementarios que afectan la secreción de insulina, la sensibilidad periférica y la homeostasis metabólica. Su integración en paneles de riesgo genético se perfila como una estrategia prometedora para avanzar hacia modelos predictivos más precisos y programas de medicina personalizada.

5. Conclusiones

- Los resultados de esta revisión permiten afirmar que la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) posee una arquitectura genética compleja, en la que múltiples Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNPs) actúan de manera complementaria para modular el riesgo individual de desarrollar la enfermedad. Los SNPs incluidos en las **Tabla 1**, **Tabla 2** y **Tabla 3** evidencian que la susceptibilidad genética opera a través de tres ejes fisiopatológicos fundamentales: la disfunción de la secreción de insulina, la resistencia periférica a la insulina y la modulación adipocitaria e inflamatoria.
- En el primer eje, variantes como KCNJ11 rs5210, ABCC8 rs1799854 y TCF7L2 rs7903146 presentan asociaciones consistentes que sustentan su papel como determinantes de la falla secretora temprana, tal como reportaron Alqadri (14), De Souza et al. (16) y Phu et al. (17). Estas variantes afectan canales iónicos

críticos y procesos de señalización incretina–insulina, comprometiendo la capacidad funcional de las células β pancreáticas incluso antes de la aparición clínica de hiperglucemia.

- En el segundo eje, los SNPs ADIPOQ rs17846866 y rs1501299, descritos por Al-Nbaheen (18), y FTO rs9939609 y rs17817449, detallados por Zhang et al. (19) confirman la influencia del tejido adiposo, la inflamación metabólica y la adiposidad visceral en la resistencia a la insulina. De igual forma IGF2BP2 rs6769511 (20) y HHEX rs1111875 (21) explican mecanismos vinculados al desarrollo pancreático, la proliferación celular y el metabolismo hepático, consolidando el papel de estos genes como moduladores claves de la sensibilidad insulínica.
- Finalmente el SNP PPARG rs3856806 evaluado por Tiongco et al. (22) evidencia un efecto protector significativo, demostrando que la susceptibilidad genética a DM2 no depende exclusivamente de la acumulación de alelos de riesgo, sino también de la presencia de variantes con capacidad de modular la respuesta metabólica de manera favorable. Este hallazgo refuerza la necesidad de adoptar enfoques poligénicos integradores para comprender la variabilidad individual en la expresión fenotípica de la enfermedad.
- En conjunto, la evidencia revisada demuestra que los SNPs analizados poseen un valor significativo como biomarcadores emergentes para la estratificación del riesgo genético de DM2. No obstante, su aplicación clínica debe considerar las diferencias étnicas, los tamaños muestrales y los factores ambientales que pueden modificar la expresión del riesgo. La integración de estos polimorfismos en modelos predictivos multivariados y la realización de estudios multicéntricos en poblaciones latinoamericanas constituyen pasos fundamentales para avanzar hacia estrategias de prevención y medicina personalizada en DM2.

6. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

7. Declaración de contribución de los autores

Todos autores contribuyeron significativamente en la elaboración del artículo.

8. Costos de financiamiento

La presente investigación fue financiada en su totalidad con fondos propios de los autores.

9. Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Diabetes. 2024 [citado el 14 septiembre 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes 2025. Diabetes Care [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 7]; 48(1): S27–49. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. El número de personas con diabetes en las Américas se ha triplicado en tres décadas, según un informe de la OPS. 2022 [citado 2025, octubre 12]. Disponible en: [https://www.paho.org/es/noticias/11-11-2022-numero-personas-con-diabetes-americas-se-ha-triplicado-tres-decadas-seguin](https://www.paho.org/es/noticias/11-11-2022-numero-personas-con-diabetes-americas-se-ha-triplicado-tres-decadas-segun)
4. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. Diabetes. 2023 [citado 2025, octubre 12]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
5. Ministerio de Salud Pública (MSP) [Internet]. Ecuador refuerza su compromiso en la lucha contra la diabetes. 2024 [citado 2025, octubre 12]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-refuerza-su-compromiso-en-la-lucha-contra-la-diabetes/#:~:text=En%20Ecuador%20seg%C3%A1n%20datos%20de,casos%20en%20los%20%C3%BAltimos%20a%C3%%B3os>
6. Fedorova L, Khrunin A, Khvorykh G, Lim J, Thornton N, Mulyar OA, et al. Analysis of common SNPs across continents reveals major genomic differences between human populations. Genes (Basel) [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 7];13(8): 1472. Available from: <https://doi.org/10.3390/genes13081472>
7. MedlinePlus. ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)? [Internet].; 2022 [citado 2025, octubre 11]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/investigaciongenomica/snp/>
8. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho M, Gragnoli C. The role of TCF7L2 in type 2 diabetes. Diabetes [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 7];70(6):1220-1228. Available from: <https://doi.org/10.2337/DB20-0573>
9. Shill LC, Alam MR. Crosstalk between FTO gene polymorphism (rs9939609) and obesity-related traits among Bangladeshi population. Health Science Reports [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 11];6(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1414>

10. Bhowmik A, Rokeya B, Kabir Y. KCNJ11 rs5219 Gene polymorphism is associated with t2dm in a population of Bangladesh: a case-control study. International Journal of Endocrinology [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 11];2025(1). Available from: <https://doi.org/10.1155/ije/5834412>
11. Maina JG, Balkhiyarova Z, Nouwen A, Pupko I, Ulrich A, Boissel M, et al. Bidirectional mendelian randomization and multiphenotype GWAS show causality and shared pathophysiology between depression and type 2 diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 7];46(9):1707–14. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc22-2373>
12. García de Yébenes J, Carmona L. Biomarcadores: cómo lograr su consolidación en práctica clínica. Reumatología Clínica [Internet]. 2024 [citado 2025 Oct 7]; 20(7):386-391. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2024.05.005>
13. Harris C, Conley Y, Bai J, Hammer M. The use of biomarkers in precision health symptom science - opportunities and challenges. Seminars in Oncology Nursing [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 6];41(4):151886. Available from: <https://doi.org/10.1016/J.SONCN.2025.151886>
14. Alqadri N. Independent case-control study in KCNJ11 gene polymorphism with Type 2 diabetes Mellitus. Saudi Journal of Biological Sciences [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 11];29(4):2794-2799. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.01.008>
15. Wei H, Zhao Q. CYP2D6 polymorphism rs1065852 significantly increases the risk of type 2 diabetes. Annals of Medicine [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 11];57(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2470956>
16. De Souza AES, Da Silva CHS, De Oliveira R de CS, Guimarães APA, Da Silva ANLM, Diniz IG, et al. Investigation of genetic markers associated to type 2 diabetes mellitus in Santarém-Pará. Genetics and Molecular Biology [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 11];47(3). Available from: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2023-0107>
17. Phu S, Thida A, Maung KK, Chit TT. Single nucleotide polymorphism at rs7903146 of transcription factor 7-like 2 gene among subjects with type 2 diabetes mellitus in Myanmar. Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies. [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 11];38(S1):41-47. Available from: <https://doi.org/10.15605/jafes.037.S2>
18. Al-Nbaheen MS. Effect of genetic variations in the ADIPOQ gene on susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Dovepress - Taylor & Francis Group

www.anatomiadigital.org

- [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 11]; 15:2753-2761. Available from:
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S377057>
19. Zhang Y, Chen L, Zhu J, Liu H, Xu L, Wu Y, et al. Minor alleles of FTO rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 11];14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1249070>
20. Yiping L, Sigi H, Chuanyin L, Keyu S, Man Y, Wenyu T, et al. Evidence of association between single-nucleotide polymorphisms in lipid metabolism-related genes and type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *International Journal of Medical Science* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 11];18(2):356–363. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.53004>
21. Aka T Das, Saha U, Shati SA, Aziz MA, Begum M, Hussain MS, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications in KCNJ11, HHEX and SLC30A8 genetic polymorphisms carriers: a case-control study. *Heliyon. A Cell Press Journal* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 11];7(11). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08376>
22. Tiongco R, Ryanne D, Mae W, Arianne C, Arceo E. Association of the rs3856806 polymorphism in the PPARG gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 11,811 individuals. *Laboratory Medicine* [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 22]; 54:193-198. Available from: <https://doi.org/10.1093/labmed/lmac095>



El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Open policy finder
Formerly Sherpa services