PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE BIOLOGÍA

VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SU RELACIÓN CON LOS PROCESOS MOLECULARES Y CELULARES DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

MONOGRAFÍA PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE: BIÓLOGO

ESTEBAN SANTIAGO QUINZO CAIMINAGUA

QUITO, 2026

CERTIFICACIÓN

Certifico que la monografía de Licenciado en Ciencias Biológicas del Sr. ESTEBAN SANTIAGO QUINZO CAIMINAGUA ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas. Por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Firmado por:
ANA MARIA TROYA ZULETA
26/06/2026 21:11:49 -0500

Sellado de tiempo
uanatacca

Mgtr. Ana María Troya Zuleta

Quito, 26 de junio del 2026

DEDICATORIA

Dedico esta monografía a mis padres y a mi hermana, quienes, aun desde la distancia, han sido mi apoyo constante durante este camino. Ser estudiante foráneo no siempre ha sido fácil, pero su amor, confianza y palabras de aliento me han dado fuerza para continuar incluso en los momentos de cansancio o duda.

A mi abuela, por la alegría que siento cada vez que regreso a mi pueblo natal y puedo verla. Su presencia me recuerda mis raíces, mi hogar y las razones por las que vale la pena seguir adelante. También dedico este trabajo a mi perrita, quien me ha acompañado en tantas noches de estudio y cuya compañía, incluso desde el recuerdo, me ha dado calma y felicidad cada vez que vuelvo a verla.

A mi profesora, Ana María Troya Zuleta, por su guía, paciencia y dedicación en la elaboración de esta monografía. Gracias por ayudarme a construir un trabajo sobre un tema que aprecio profundamente y por orientarme con criterio durante este proceso.

A mis profesores, por sus enseñanzas y consejos, y por motivarme a no rendirme y continuar en la rama de estudio que tanto valoro.

Finalmente, a mis amigos, quienes hicieron de la universidad una etapa más llevadera, alegre e inolvidable. Gracias por las salidas de campo, las risas, los recuerdos compartidos y por convertirse en un grupo que me hizo sentir acompañado desde el inicio.

Con cariño y gratitud, dedico este trabajo a todos ustedes.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN 1
2. ABSTRACT 3
3. INTRODUCCIÓN 4
4. OBJETIVOS 8
4.1. OBJETIVO GENERAL 8
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 8
5. METODOLOGÍA 9
5.1. UNIDAD DE ANÁLISIS 11
5.2. FUENTES DE INFORMACIÓN 12
5.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS 13
5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS 15
5.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 16
5.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 17
5.5. PROCESO DE SELECCIÓN Y FILTRADO 18
5.6. EXTRACCIÓN Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN 19
5.7. VALORACIÓN CRÍTICA Y PERTINENCIA DE LOS ESTUDIOS 19
5.8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN 20
6. DESARROLLO TEÓRICO 22
6.1. DM2 COMO ENFERMEDAD COMPLEJA, MULTIFACTORIAL Y POLIGÉNICA 22
6.1.1. CONCEPTO BIOLÓGICO DE DM2 22
6.1.2. HOMOESTASIS DE LA GLUCOSA Y REGULACIÓN METABÓLICA 23
6.1.3. CARÁCTER MULTIFACTORIAL, POLIGÉNICO Y HETEROGÉNEO DE LA DM2 24
6.2. BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA 26
6.2.1. ISLOTES PANCREÁTICOS Y ORGANIZACIÓN ENDÓCRINA DEL PÁNCREAS 26
6.2.2. FUNCIÓN NORMAL DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA 27
6.2.3. SECRECIÓN DE INSULINA DEPENDIENTE DE LA GLUCOSA 28
6.2.4. MASA FUNCIONAL, IDENTIDAD Y SUPERVIVENCIA BETA 29
6.3. DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA EN DM2 30
6.3.1. COMPENSACIÓN BETA Y FALLA SECRETORA PROGRESIVA 30
6.3.2. GLUCOTOXICIDAD, LIPOTOXICIDAD, INFLAMACIÓN Y APOPTOSIS BETA 31
6.4. ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y UPR EN CÉLULAS BETA 32
6.4.1. FUNCIÓN DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y UPR EN LAS CÉLULAS BETA 32
6.4.2. UPR: PERK, IRE1 Y ATF6 33

6.4.3. ESTRÉS CRÓNICO DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y PÉRDIDA DE FUNCIÓN BETA 34
6.5. BASES GENÉTICAS DE LA DM2 35
6.5.1. HEREDABILIDAD Y ARQUITECTURA POLIGÉNICA 35
6.5.2. GENES CANDIDATOS, GWAS, LOCI, SNPs Y HAPLOTIPOS 36
6.5.3. VARIANTES CODIFICANTES, NO CODIFICANTES Y REGIONES REGULADORAS 37
6.5.4. ASOCIACIÓN GENÉTICA VS. INTERPRETACIÓN FUNCIONAL 38
7. RESULTADOS 40
7.1. GENES, VARIANTES Y MECANISMOS CELULARES ASOCIADOS CON LA FUNCIÓN BETA PANCREÁTICA 40
7.1.1. ORGANIZACIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS 40
7.1.2. VARIANTES RELACIONADAS CON SECRECIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INSULINA 40
7.1.3. VARIANTES RELACIONADAS CON REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL Y EPIGENÓMICA 42
7.1.4. VARIANTES RELACIONADAS CON EL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y SUPERVIVENCIA BETA 43
7.1.5. VARIANTES DE RIESGO, PROTECCIÓN Y EFECTO INCIERTO 44
7.2. INTEGRACIÓN DE MECANISMOS CELULARES MODIFICADOS POR VARIANTES GENÉTICAS 45
7.2.1. INTEGRACIÓN VARIANTE, GEN Y MECANISMO CELULAR 45
7.2.2. DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL Y SUBREPRESENTACIÓN LATINOAMERICANA 46
7.2.3. MATRIZ CATEGORIZANTE Y MODELO INTEGRADOR FINAL 47
7.2.4. VACÍOS DE CONOCIMIENTOS IDENTIFICADOS 49
8. CONCLUSIONES 51
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 54
10. FIGURAS 67
11. TABLAS 68
12. ANEXOS 71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión bibliográfica sistematizada.....67

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Genes, variantes y haplotipos asociados con función beta pancreática, secreción de insulina, procesamiento hormonal, regulación epigenómica, estrés del retículo endoplasmático o riesgo poblacional de DM2. 68
Tabla 2. Matriz categorizante para interpretar el nivel de evidencia de variantes asociadas con Diabetes mellitus tipo 2 y función beta pancreática.....70

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Ecuaciones de búsquedas utilizadas.....71

ABREVIATURAS

ABCC8: ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8 / subunidad SUR1 del canal KATP.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ATAC-seq: Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing / ensayo de cromatina accesible mediante secuenciación.

ATF6: Activating Transcription Factor 6 / factor de transcripción activador 6.

ATP: Adenosín trifosfato.

Ca^{2+}: Ion calcio.

caQTL: Chromatin accessibility quantitative trait locus / locus de rasgo cuantitativo de accesibilidad cromatínica.

CDKAL1: CDK5 Regulatory Subunit Associated Protein 1 Like 1.

ChIP-seq: Chromatin Immunoprecipitation Sequencing / secuenciación por inmunoprecipitación de cromatina.

DM2: DM2.

eIF2α: Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha / factor de iniciación de la traducción eucariota 2 alfa.

EIF2AK3: Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase 3.

eQTL: Expression quantitative trait locus / locus de rasgo cuantitativo de expresión génica.

ERAD: Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation / degradación asociada al retículo endoplasmático.

GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1 / péptido similar al glucagón tipo 1.

GLUT1: Glucose Transporter 1 / transportador de glucosa tipo 1.

GWAS: Genome-Wide Association Study / estudio de asociación del genoma completo.

HHEX/IDE: Hematopoietically Expressed Homeobox / Insulin-Degrading Enzyme.

HOMA-B: Homeostatic Model Assessment of Beta-cell Function / modelo homeostático de función beta.

IRE1: Inositol-Requiring Enzyme 1.

IVGTT: Intravenous Glucose Tolerance Test / prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa.

KATP: Canal de potasio sensible a ATP.

KCNJ11: Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11.

MADD: MAP Kinase Activating Death Domain.

MeSH: Medical Subject Headings / encabezados de términos médicos.

MTNR1B: Melatonin Receptor 1B / receptor de melatonina 1B.

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test / prueba oral de tolerancia a la glucosa.

PAM: Peptidylglycine Alpha-Amidating Monooxygenase.

PCSK1: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1.

PERK: Protein Kinase RNA-Like Endoplasmic Reticulum Kinase.

PERK-B: Haplotipo funcional de EIF2AK3/PERK relacionado con estrés del retículo endoplasmático.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

RE: Retículo endoplasmático.

SLC16A11: Solute Carrier Family 16 Member 11.

SLC30A8: Solute Carrier Family 30 Member 8.

SNP: Single Nucleotide Polymorphism / polimorfismo de un solo nucleótido.

SUR1: Sulfonylurea Receptor 1 / receptor de sulfonilurea 1.

TCF7L2: Transcription Factor 7 Like 2.

UPR: Unfolded Protein Response / respuesta a proteínas mal plegadas.

WFS1: Wolfram Syndrome 1.

1. RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica compleja, multifactorial y poligénica, en la que la disfunción progresiva de la célula beta pancreática cumple un papel central en la pérdida de la homeostasis de la glucosa. La presente monografía tuvo como objetivo analizar la evidencia bibliográfica disponible sobre la relación entre variantes genéticas asociadas a DM2 y los mecanismos celulares y moleculares que regulan la función beta pancreática. Se desarrolló una revisión bibliográfica sistematizada, de enfoque documental, descriptivo, cualitativo e interpretativo, basada en literatura científica obtenida de bases de datos biomédicas y genómicas. La revisión permitió identificar genes, variantes, SNPs, loci y haplotipos relacionados con secreción de insulina, procesamiento de proinsulina, actividad eléctrica, regulación transcripcional, accesibilidad cromatínica, estrés del retículo endoplasmático, respuesta a proteínas desplegadas y supervivencia celular. Entre los genes y loci revisados destacaron TCF7L2, MTNR1B, KCNJ11, CDKAL1, PAM, SLC30A8, WFS1 y EIF2AK3/PERK. La evidencia disponible no fue uniforme para todas las variantes analizadas. Mientras algunos genes cuentan con respaldo funcional consistente, otros como EIF2AK3/PERK-B, todavía presentan información limitada y requieren estudios adicionales para esclarecer su participación en la diabetes mellitus tipo 2. La revisión también evidenció que el vínculo entre las variantes genéticas y la alteración de la función beta pancreática varía según la calidad y profundidad de la evidencia disponible para cada gen o mecanismo. También la escasa representación de poblaciones latinoamericanas continúa siendo una limitación relevante, ya que dificulta valorar con precisión el impacto poblacional de determinadas variantes. En términos generales, los estudios analizados sugieren una conexión entre susceptibilidad genética, función beta pancreática y regulación de la glucosa; sin embargo, resulta necesario distinguir entre asociaciones estadísticas, hipótesis biológicamente plausibles y mecanismos que han sido demostrados experimentalmente.

Palabras clave: célula beta pancreática, diabetes mellitus tipo 2, estrés del retículo endoplasmático, función beta, variantes genéticas.

2. ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a complex, multifactorial and polygenic metabolic disease in which progressive pancreatic beta-cell dysfunction plays a central role in the loss of glucose homeostasis. This monograph aimed to analyze the available bibliographic evidence on the relationship between genetic variants associated with type 2 diabetes mellitus and the cellular and molecular mechanisms that regulate pancreatic beta-cell function. For this purpose, a systematized bibliographic review was conducted using a documentary, descriptive, qualitative and interpretative approach. The review identified genes, variants, single nucleotide polymorphisms, loci and haplotypes related to insulin secretion, proinsulin processing, electrical activity, transcriptional regulation, endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response and beta-cell survival. Among the main genes reviewed were TCF7L2, MTNR1B, KCNJ11, CDKAL1, PAM, SLC30A8, WFS1 and EIF2AK3/PERK. The results show that the relationship between genetic variants and beta-cell dysfunction is heterogeneous and depends on the level of evidence available. In addition, Latin American underrepresentation was identified as an important gap that limits the population-based interpretation of these variants. In conclusion, the reviewed evidence supports a relationship between genetics, pancreatic beta-cell function and glucose homeostasis, although this relationship must be interpreted with caution by distinguishing statistical association, biological plausibility, functional evidence and demonstrated cellular mechanisms.

3. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus 2 (DM2) es la forma más común de diabetes y representa más del 90% de los casos a nivel mundial, por lo que constituye una de las enfermedades metabólicas más relevantes dentro de la salud pública actual (International Diabetes Federation, 2025). Su importancia no se limita a su alta frecuencia, sino también al incremento progresivo de casos en distintas regiones del mundo, con proyecciones que indican un aumento marcado de la prevalencia global hacia las próximas décadas (International Diabetes Federation, 2025) Desde una perspectiva biológica, la DM2 se caracteriza por una alteración sostenida en la regulación de la glucosa, producida principalmente por la interacción entre resistencia a la insulina en tejidos periféricos y una secreción insuficiente de insulina por parte de las células beta pancreáticas (Laakso, 2019). Es así que esta enfermedad no puede comprenderse únicamente como una alteración clínica de la glucemia, sino como un proceso complejo en el que participan factores metabólicos, ambientales y genéticos (DeForest & Majithia, 2022).

La DM2 se considera una enfermedad multifactorial y poligénica, debido a que su desarrollo depende de la interacción entre factores externos, como dieta, sedentarismo, obesidad y ambiente, junto con una predisposición genética individual (DeForest & Majithia, 2022; Laakso, 2019). En este tipo de enfermedad, ninguna variante genética aislada suele explicar por completo el riesgo, sino que múltiples variantes pueden contribuir de forma conjunta a modificar la susceptibilidad de una persona (Prasad & Groop, 2015). Esta característica permite entender por qué la DM2 presenta una alta heterogeneidad entre individuos y poblaciones, tanto en su forma de aparición como en los mecanismos biológicos que participan en su progresión (Laakso, 2019). Por esta razón, estudiar la DM2 desde un enfoque biológico-genético permite ir más allá de la descripción clínica de la hiperglucemia y

analizar cómo los genes, las variantes genéticas y los procesos celulares participan en la pérdida progresiva del control glucémico (DeForest & Majithia, 2022; Laakso, 2019).

Dentro de este proceso, la célula beta pancreática ocupa un papel central porque es la encargada de producir, procesar y secretar insulina en respuesta al aumento de glucosa en la sangre (Ashcroft & Rorsman, 2012). En condiciones normales, esta célula detecta los cambios en la concentración de glucosa, transforma esa señal metabólica en señales eléctricas e intracelulares, y libera gránulos de insulina para mantener la homeostasis glucémica (Ashcroft & Rorsman, 2012). Cuando existe resistencia a la insulina, la célula beta intenta compensar la menor respuesta de los tejidos periféricos mediante un aumento de la secreción de insulina y, en algunos casos, mediante adaptaciones en su función o masa celular (Prentki & Nolan, 2006). Sin embargo, la DM2 aparece cuando esta compensación deja de ser suficiente y la célula beta ya no logra responder de manera adecuada a la demanda metabólica del organismo (Prentki & Nolan, 2006). Por ello, aunque la resistencia a la insulina es un componente importante de la enfermedad, la disfunción de la célula beta se considera un evento clave para la transición hacia hiperglucemia persistente y desarrollo de DM2 (Yau et al., 2025).

Durante las últimas décadas, los estudios genéticos han permitido identificar múltiples genes, loci y variantes asociadas con el riesgo de DM2 (Prasad & Groop, 2015). Inicialmente, las investigaciones se enfocaron en genes candidatos y estudios de ligamiento, lo que permitió reconocer variantes en genes relacionados con la regulación de la glucosa y la función metabólica (Prasad & Groop, 2015). Luego, los estudios de asociación del genoma completo, conocidos como GWAS, ampliaron este panorama al permitir el análisis simultáneo de miles o millones de variantes distribuidas en todo el genoma (DeForest & Majithia, 2022; Prasad & Groop, 2015). Estos estudios han identificado numerosos loci asociados a DM2, muchos de ellos representados por SNPs comunes con efectos pequeños o moderados sobre el riesgo de enfermedad (DeForest & Majithia, 2022; Suzuki et al., 2024). Aunque cada

variante individual suele tener un efecto limitado, el conjunto de muchas variantes puede contribuir de manera importante a la susceptibilidad genética y a la diversidad de rutas biológicas que conducen a la enfermedad (Suzuki et al., 2024).

Identificar una variante asociada a DM2 no significa necesariamente conocer el gen causal ni el mecanismo biológico afectado (Visscher et al., 2017). Esta limitación es especialmente importante porque muchas variantes detectadas por GWAS se localizan en regiones no codificantes o reguladoras, por lo que no siempre señalan directamente al gen más cercano ni explican de forma inmediata su efecto celular (Billings & Florez, 2010; Gaulton et al., 2015). Por esta razón, después de identificar SNPs, loci o haplotipos asociados a DM2, es necesario analizar qué genes podrían regular, en qué tejidos actúan y qué procesos moleculares o celulares podrían modificar (Gaulton et al., 2015; Xue et al., 2018)

Esta conexión entre genética y función celular es relevante porque la célula beta pancreática depende de una regulación precisa para mantener su identidad, responder a la glucosa, procesar proteínas y secretar insulina de forma adecuada (Greenwald et al., 2019). Algunas variantes asociadas a DM2 se han relacionado con genes implicados en secreción de insulina, transporte vesicular, señalización intracelular, procesamiento proteico, estrés del retículo endoplasmático y supervivencia celular (Billings & Florez, 2010; Greenwald et al., 2019). La genética de la DM2 no se limita a identificar SNPs o genes asociados a la enfermedad; Su verdadero aporte radica en la posibilidad de relacionar las variantes genéticas con mecanismos celulares que participan en la función y supervivencia de la célula beta pancreática (Visscher et al., 2017; Xue et al., 2018). El análisis de estas relaciones ayuda a comprender cómo la variación genética puede influir en el riesgo individual de desarrollar DM2, así como en los procesos biológicos que participan en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa (Greenwald et al., 2019; Suzuki et al., 2024).

El conocimiento sobre la genética de la DM2 ha aumentado mucho en los últimos años, pero la información disponible proviene de enfoques muy diversos, incluyendo estudios

genómicos, poblacionales, epigenéticos y funcionales. Esa diversidad ha proporcionado pruebas interesantes, pero también ha hecho difícil establecer una relación entre las variantes genéticas propuestas, los genes implicados, los mecanismos moleculares afectados y sus consecuencias celulares (Greenwald et al., 2019; Visscher et al., 2017). Estas limitaciones son importantes al comparar distintas poblaciones, ya que la frecuencia y el efecto biológico de algunas variantes pueden ser diferentes entre grupos ancestrales. Esta situación es particularmente evidente en Latinoamérica, donde la representación en estudios genéticos y funcionales continúa siendo menor que en otras regiones del mundo (Chiou et al., 2021; Laakso, 2019). Esto resulta importante para realizar una revisión bibliográfica sistematizada que reúna y analice la evidencia disponible sobre variantes genéticas asociadas a DM2, los genes involucrados, los procesos biológicos afectados y su distribución en diferentes poblaciones (Billings & Florez, 2010; DeForest & Majithia, 2022). Este trabajo monografía busca aportar una integración biológica centrada en la célula beta pancreática, con énfasis en mecanismos como secreción de insulina, señalización intracelular, estrés del retículo endoplasmático, supervivencia celular y mantenimiento de la función beta (Gaulton et al., 2015; Greenwald et al., 2019).

En este contexto, la pregunta de investigación que guía este trabajo es: ¿cómo se relacionan las variantes genéticas asociadas a la DM2 con los mecanismos celulares y moleculares que regulan la función de la célula beta pancreática y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa? Por tanto, el objetivo general de esta monografía es analizar, mediante una revisión bibliográfica sistematizada, la evidencia disponible sobre variantes genéticas asociadas a DM2 y su relación con genes, procesos celulares y mecanismos biológicos relevantes para la función beta pancreática y la regulación de la glucosa.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la evidencia bibliográfica disponible sobre la relación entre variantes genéticas asociadas a la DM2 y los mecanismos celulares y moleculares que regulan la función de la célula beta pancreática y la homeostasis de la glucosa.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las bases biológicas y genéticas de la DM2, considerando su carácter multifactorial, poligénico y su relación con la disfunción de la célula beta pancreática.
- Identificar las principales variantes genéticas, genes, SNPs, loci y haplotipos asociados a la DM2 que han sido relacionados con la función de los islotes pancreáticos y de la célula beta.
- Relacionar las variantes genéticas asociadas a la DM2 con mecanismos celulares y moleculares implicados en la secreción de insulina, señalización intracelular, estrés del retículo endoplasmático, supervivencia celular y mantenimiento de la función beta pancreática.
- Comparar la evidencia disponible sobre la distribución poblacional de variantes genéticas asociadas a DM2, considerando la subrepresentación de poblaciones latinoamericanas en estudios genómicos y funcionales.

5. METODOLOGÍA

La presente monografía se desarrolló mediante una revisión bibliográfica sistematizada de literatura científica sobre variantes genéticas asociadas a DM2 y su relación con mecanismos celulares y moleculares de la célula beta pancreática. Este tipo de revisión permite organizar la información científica disponible siguiendo un proceso ordenado de búsqueda, selección, extracción y análisis de estudios, sin que necesariamente se alcance el nivel metodológico de una revisión sistemática con metaanálisis.

La metodología se diseñó tomando como referencia principios generales utilizados en revisiones sistemáticas, especialmente la transparencia en la identificación, selección, evaluación y síntesis de estudios, aunque adaptados al alcance de una monografía bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica se realizó durante el periodo comprendido entre 15 de agosto del 2025 y 30 de mayo del 2026, estableciéndose como fecha de corte el 02 de junio del 2026. Por esta razón, la revisión incluyó literatura científica disponible hasta esa fecha, mientras que los artículos publicados posteriormente no fueron incorporados al análisis. En cuanto al periodo de publicación de los estudios, se priorizaron artículos publicados entre 2010 y 2026, aunque se incluyeron estudios anteriores cuando fueron considerados clásicos o necesarios para comprender genes, vías moleculares o antecedentes fundamentales del tema.

En este trabajo no se generaron datos experimentales propios ni se trabajó directamente con pacientes, muestras biológicas o bases clínicas individuales. La información analizada correspondió a literatura científica previamente publicada, por lo que el estudio tuvo un enfoque documental, descriptivo, cualitativo e interpretativo.

Se diferenció entre la literatura utilizada con fines contextuales y la literatura incorporada al análisis central de la revisión. Los artículos empleados para construir la introducción y contextualizar aspectos generales de la DM2, la célula beta pancreática, la fisiopatología de la enfermedad o los antecedentes generales del tema no fueron considerados automáticamente como parte del corpus analítico utilizado para la identificación de genes, variantes o mecanismos incluidos en la matriz de extracción. Para la tabla de genes y variantes se consideraron únicamente los estudios que cumplieron con los criterios de selección establecidos y que aportaron evidencia directa sobre variantes genéticas, genes asociados a DM2, mecanismos celulares o moleculares de la célula beta pancreática.

El presente trabajo correspondió a una investigación documental de tipo bibliográfico, desarrollada a través de una revisión bibliográfica sistematizada. Se consideró documental porque la información fue obtenida a partir de artículos científicos, revisiones académicas y bases de datos biomédicas o genómicas previamente publicadas, y no mediante experimentación directa.

El enfoque fue descriptivo porque permitió presentar de manera organizada la evidencia existente sobre variantes genéticas asociadas a DM2. Además, tuvo un componente analítico porque no se limitó a mencionar genes o SNPs asociados a la enfermedad, sino que buscó relacionar esa información con mecanismos celulares y moleculares implicados en la función de la célula beta pancreática.

La revisión fue cualitativa porque los resultados no fueron integrados mediante análisis estadístico o metaanálisis, sino a través de una interpretación temática y comparativa de la literatura seleccionada. Este enfoque resultó adecuado debido a que los estudios revisados presentaron diferencias importantes en diseño, población, tipo de variante genética, modelo biológico y mecanismo celular analizado.

El uso de una revisión bibliográfica sistematizada permitió mantener un proceso más ordenado que una revisión narrativa tradicional, ya que se establecieron fuentes de información, estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, etapas de filtrado y una matriz de extracción de información.

5.1. UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis estuvo constituida por los estudios científicos seleccionados durante el proceso de revisión bibliográfica. En la presente monografía no se analizaron pacientes, ni muestras biológicas, ni tampoco datos clínicos individuales ni resultados experimentales propios, sino documentos científicos relacionados con DM2, variantes genéticas y biología de la célula beta pancreática.

Fueron tomados como unidades de análisis los artículos originales, revisiones científicas, estudios de asociación del genoma completo, estudios de genes candidatos, investigaciones funcionales en islotes pancreáticos y modelos celulares, siempre que aportaran datos relevantes para comprender la relación entre genética, función beta y mecanismos moleculares.

Se valoró la aportación de cada estudio al objetivo central de la monografía. Algunos artículos aportaron evidencia de variantes genéticas asociadas al riesgo de DM2, mientras que otros permitieron interpretar cómo ciertos genes participan en la secreción de insulina, el estrés del retículo endoplasmático, la apoptosis, la función mitocondrial o la homeostasis de la glucosa.

La unidad de análisis no fue el gen aislado ni la variante genética por sí sola, sino el estudio científico que permitió interpretar la relación entre esa información genética y los mecanismos biológicos de la célula beta pancreática.

Por esta razón, no todos los documentos citados en las secciones introductorias o de contextualización formaron parte de la unidad de análisis principal. La unidad de análisis estuvo limitada a los estudios seleccionados mediante la estrategia de búsqueda, los criterios de inclusión y exclusión, y el proceso de filtrado descrito en esta metodología. Los artículos utilizados únicamente para explicar antecedentes generales no fueron incorporados al conteo de estudios seleccionados ni a la matriz de genes y variantes.

5.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

La búsqueda bibliográfica se realizó entre 15 de agosto del 2025 y 30 de mayo del 2026 en bases de datos científicas reconocidas por su utilidad en biomedicina, genética, biología molecular y ciencias de la salud. Las principales fuentes de información fueron PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Google Scholar, Connected Papers y el GWAS Catalog.

PubMed fue utilizada como una de las fuentes principales debido a que reúne literatura biomédica y de ciencias de la vida, incluyendo registros de MEDLINE, revistas científicas y libros académicos relacionados con salud y biomedicina.

Scopus, Web of Science y Connected Papers se emplearon para ampliar la búsqueda de literatura científica indexada, revisar artículos relevantes, identificar estudios citados con frecuencia y complementar la recopilación de información desde una perspectiva multidisciplinaria. Scopus permitió la recuperación de literatura científica mediante resúmenes y citas, mientras que Web of Science permitió acceder a literatura académica indexada mediante criterios editoriales de selección.

ScienceDirect se utilizó como fuente complementaria para acceder a artículos de texto completo, en especial revisiones y estudios relacionados con biología celular, genética molecular y fisiopatología de la DM2. Tan sólo se utilizó Google Scholar como herramienta

de apoyo, bien para localizar documentos concretos, bien para rastrear citas, o bien para encontrar versiones disponibles de artículos previamente identificados en bases académicas.

También se consultó el GWAS Catalog para identificar loci, variantes y asociaciones genéticas reportadas en estudios de asociación del genoma completo. Este recurso fue importante para la monografía ya que se trata de una colección curada de estudios GWAS en humanos y permite revisar asociaciones entre variantes genéticas y rasgos o enfermedades complejas como la DM2.

5.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda se aplicó dentro del periodo definido para la revisión, comprendido entre el 15 de agosto de 2025 y el 30 de mayo de 2026. La fecha de corte fue establecida el 2 de junio de 2026, por lo que solo se consideraron artículos disponibles hasta ese momento. Esta delimitación temporal permitió que el proceso de búsqueda fuera más claro, ordenado y replicable.

La estrategia de búsqueda se basó en el uso de palabras clave relacionadas con DM2, variantes genéticas, célula beta pancreática y mecanismos celulares o moleculares. La búsqueda se realizó principalmente en inglés debido a que gran parte de la literatura biomédica y genética indexada se publica en este idioma.

Se utilizaron operadores booleanos como AND, OR y NOT para combinar términos y mejorar la precisión de la búsqueda. El operador AND permitió unir conceptos principales, como DM2 y célula beta; el operador OR permitió incluir sinónimos o términos equivalentes; y el operador NOT se utilizó con cuidado para excluir resultados que correspondieran a otros tipos de diabetes o temas fuera del enfoque de la monografía.

Las palabras clave generales incluyeron los términos “type 2 diabetes mellitus”, “type 2 diabetes”, “T2D”, “genetic variants”, “SNPs”, “loci”, “haplotypes”, “GWAS”, “pancreatic beta cell”, “pancreatic islets”, “insulin secretion”, “beta cell dysfunction”, “glucose homeostasis”, “endoplasmic reticulum stress”, “unfolded protein response”, “apoptosis” y “mitochondrial dysfunction”. También se incluyeron genes específicos relacionados con DM2 y función de la célula beta pancreática, como TCF7L2, SLC30A8, KCNJ11, WFS1, EIF2AK3 y PERK.

Estos términos se combinaron mediante operadores booleanos para recuperar evidencia relacionada con variantes genéticas asociadas a DM2 y su posible relación con procesos celulares y moleculares relevantes para la función de la célula beta pancreática. Algunas combinaciones de búsqueda utilizadas fueron: “type 2 diabetes” AND “genetic variants” AND “beta cell dysfunction”, “type 2 diabetes mellitus” AND “GWAS” AND “pancreatic islets”, “TCF7L2” AND “insulin secretion” AND “type 2 diabetes”, “SLC30A8” AND “beta cell function” AND “type 2 diabetes”, “EIF2AK3” OR “PERK” AND “endoplasmic reticulum stress” AND “beta cell”, y “type 2 diabetes” AND “Latin America” AND “genetic variants”.

La estrategia de búsqueda fue diseñada para abarcar los principales mecanismos biológicos implicados en la función de la célula beta pancreática y en el desarrollo de la DM2. Por esta razón, además de la identificación de variantes genéticas y genes asociados a la enfermedad, se incorporaron términos relacionados con secreción de insulina, homeostasis de la glucosa, estrés del retículo endoplasmático, respuesta a proteínas mal plegadas, apoptosis y disfunción mitocondrial. Esta amplia cobertura temática hizo posible la integración de evidencia genética, funcional y mecanística, facilitando la interpretación de cómo ciertas variantes podrían contribuir a un deterioro progresivo de la función beta pancreática.

La búsqueda se hizo de forma progresiva. En un primer momento se identificaron estudios generales relacionados con DM2, genética y célula beta del páncreas.

Posteriormente se realizaron búsquedas más específicas orientadas a genes particulares, variantes genéticas, SNPs, haplotipos y mecanismos celulares o moleculares asociados a la enfermedad. Por último, aparte de la búsqueda directa en bases de datos, se llevó a cabo una revisión manual de las listas de referencia de los artículos seleccionados, con el fin de identificar estudios adicionales relevantes que no fueron recuperados mediante las búsquedas electrónicas iniciales. Esta estrategia, conocida como revisión de referencias, permitió localizar publicaciones importantes para complementar la evidencia obtenida durante el proceso de búsqueda.

Para garantizar la replicabilidad de la búsqueda bibliográfica, se documentaron las ecuaciones de búsqueda empleadas, con inclusión de operadores booleanos, términos MeSH, etiquetas de campo, filtros de idioma y limitación temporal. En PubMed, la ecuación principal y las ecuaciones auxiliares se estructuraron mediante términos MeSH y términos de título/resumen, puesto que PubMed permite recuperar literatura biomédica mediante vocabulario controlado y campos de búsqueda específicos. Con el fin de asegurar la reproducibilidad de la búsqueda bibliográfica, se documentaron las ecuaciones de búsqueda empleadas, incluyendo operadores booleanos, términos MeSH, etiquetas de campo, filtros de idioma y delimitación temporal. En PubMed, la ecuación principal y las ecuaciones complementarias se estructuraron mediante términos MeSH y términos en título/resumen, pues PubMed permite recuperar literatura biomédica mediante vocabulario controlado y campos de búsqueda específicos. En el Anexo 1 se mencionan las ecuaciones completas usadas para la identificación de los estudios incorporados al análisis central.

5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la elaboración de esta monografía se escogieron aquellos estudios que aportaban directamente al tema y que mostraban suficiente calidad académica. Así se descartó información de menor relevancia y el trabajo se dirigió hacia la relación entre variantes

genéticas asociadas a DM2 y mecanismos celulares o moleculares de la célula beta pancreática.

Los estudios se seleccionaron según criterios previamente establecidos, ya que el empleo de criterios explícitos facilitó que el proceso de revisión fuese más transparente y dependiente de menos decisiones improvisadas. Con un enfoque sistemático en las revisiones de literatura, la claridad de los criterios de selección ayuda a disminuir los sesgos y permite explicar por qué se incluyeron o excluyeron algunos estudios. Los criterios de selección se aplicaron exclusivamente a los estudios que formaban parte del análisis central de la monografía, en particular, a aquellos empleados para la identificación de genes, variantes, mecanismos celulares y evidencia funcional o poblacional. Los artículos que se utilizaron únicamente para contextualizar la introducción o para explicar conceptos generales, no fueron empleados en el mismo proceso de extracción, ni fueron tenidos en cuenta dentro de la matriz de genes y variantes.

5.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron artículos científicos publicados en inglés o en español que trataran la DM2 desde el punto de vista genético, celular o molecular. Los estudios debían aportar información sobre variantes genéticas, genes, SNPs, loci, haplotipos, estudios GWAS o mecanismos relacionados con la función de la célula beta pancreática.

También se incluyeron estudios que relacionaron genes o variantes asociadas a DM2 con procesos como secreción de insulina, homeostasis de la glucosa, estrés del retículo endoplasmático, respuesta a proteínas mal plegadas, apoptosis, función mitocondrial, señalización intracelular o identidad de la célula beta.

Se consideraron artículos originales, revisiones científicas, estudios funcionales, estudios en islotes pancreáticos humanos, modelos celulares, modelos animales y

estudios poblacionales cuando aportaron evidencia útil para la interpretación del tema. Los estudios en modelos animales o celulares fueron incluidos únicamente cuando permitieron comprender mecanismos relevantes para la célula beta pancreática en el contexto de DM2.

Se priorizaron publicaciones revisadas por pares y artículos con acceso a texto completo. También se dio preferencia a literatura publicada entre 2010 y 2026, siempre que estuviera disponible hasta la fecha de corte establecida para la búsqueda bibliográfica. Sin embargo, se incluyeron estudios anteriores al año 2010 cuando fueron considerados clásicos o fundamentales para comprender genes, vías moleculares o conceptos centrales del tema.

5.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron artículos que no presentaron relación directa con DM2, variantes genéticas o mecanismos celulares y moleculares de la célula beta pancreática. También se descartaron estudios centrados exclusivamente en diabetes mellitus tipo 1, diabetes gestacional u otras formas de diabetes cuando no aportaron información útil para los objetivos de la monografía.

No se incluyeron estudios enfocados únicamente en tratamiento farmacológico, nutrición, obesidad, ejercicio, epidemiología general o manejo clínico de la diabetes si no existía una conexión clara con genética, célula beta pancreática o mecanismos moleculares. Estos temas son relevantes dentro del campo general de la diabetes, pero quedaron fuera de los objetivos específicos de esta monografía.

También se excluyeron documentos de divulgación sin revisión académica, blogs, páginas comerciales, opiniones no científicas, artículos duplicados y documentos cuyo texto completo no permitió evaluar adecuadamente su contenido. Los estudios con baja

conexión temática fueron descartados, aunque mencionaran DM2, si no contribuían a explicar la relación entre genética y biología de la célula beta pancreática.

5.5. PROCESO DE SELECCIÓN Y FILTRADO

El proceso de selección y filtrado se realizó en varias etapas. En primer lugar, se identificaron artículos potencialmente relevantes mediante búsquedas en las bases de datos seleccionadas. Luego, se eliminaron registros duplicados, especialmente los recuperados en más de una fuente de información.

Después de eliminar duplicados, se realizó una revisión inicial de títulos. En esta etapa se eliminaron los artículos alejados del tema central de la monografía. Luego se revisaron los resúmenes de los estudios restantes para evaluar si presentaban relación con DM2, variantes genéticas, célula beta pancreática o mecanismos celulares y moleculares.

Los artículos que cumplieron con los criterios de selección fueron revisados en texto completo. En esta fase se aplicaron con mayor detalle los criterios de inclusión y exclusión, considerando la importancia del estudio, el tipo de evidencia que aportaba y su utilidad para responder a los objetivos de la monografía.

El proceso de identificación, cribado, elegibilidad y selección final de los estudios fue organizado en un diagrama de flujo adaptado de la propuesta PRISMA, con el objetivo de representar de manera visual las etapas seguidas durante la revisión bibliográfica sistematizada. Este diagrama permitió resumir el recorrido metodológico desde la búsqueda inicial en bases de datos hasta la selección final de los estudios incluidos en el análisis (Figura 1).

5.6. EXTRACCIÓN Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información de los estudios seleccionados fue extraída y organizada en una matriz bibliográfica. Esta matriz permitió reunir de forma ordenada los datos más importantes de cada artículo y facilitó la comparación entre estudios.

La matriz incluyó información general de cada publicación, como autor, año, título, revista y tipo de estudio. También incorporó información específica para la monografía, como gen o variante analizada, tipo de variante, población o modelo biológico, mecanismo celular o molecular relacionado, hallazgo principal, limitaciones y utilidad del artículo para el desarrollo del trabajo.

La extracción estandarizada de información permitió evitar una lectura desordenada de la literatura y ayudó a identificar patrones entre los estudios seleccionados. Este paso fue importante porque una revisión bibliográfica sistematizada no solo reúne artículos, sino que organiza la información para que pueda ser analizada con claridad.

La extracción de información se realizó después de la selección final de los estudios, de acuerdo con el proceso representado en el diagrama de flujo metodológico. Los datos obtenidos fueron organizados en una matriz bibliográfica para facilitar la comparación entre artículos, la identificación de patrones y la interpretación de la evidencia genética, celular y molecular revisada.

5.7. VALORACIÓN CRÍTICA Y PERTINENCIA DE LOS ESTUDIOS

Los estudios seleccionados fueron valorados críticamente según su calidad metodológica, pertinencia temática y utilidad para responder a los objetivos de la monografía. Esta valoración no se realizó con herramientas clínicas diseñadas exclusivamente para ensayos controlados aleatorizados, ya que la literatura revisada incluyó estudios genéticos,

estudios funcionales, revisiones, modelos celulares, modelos animales y estudios poblacionales.

La valoración crítica tuvo en cuenta aspectos como la claridad del objetivo, el tipo de estudio, la adecuación metodológica, la población o modelo empleado, la relación directa con DM2, la conexión con la célula beta pancreática y el tipo de evidencia aportada. Esta evaluación permitió diferenciar estudios que solo reportaron asociaciones genéticas de aquellos que también aportaron evidencia funcional o mecánica sobre el proceso biológico.

También se consideró si los estudios incluían poblaciones humanas específicas o si la evidencia provenía principalmente de poblaciones europeas, asiáticas u otros grupos que están mejor representados en estudios genómicos. Este punto fue relevante porque la representación poblacional puede influir en la interpretación de variantes genéticas asociadas a enfermedades complejas.

5.8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

El análisis de la información se realizó de forma cualitativa, temática y comparativa. No se realizó metaanálisis debido a que los estudios incluidos fueron heterogéneos en cuanto a diseño, población, tipo de variante genética, genes analizados, modelos biológicos y mecanismos celulares evaluados.

La información fue organizada en categorías de análisis relacionadas con variantes genéticas asociadas a DM2, genes implicados en la función de la célula beta pancreática, mecanismos celulares y moleculares alterados, tipo de evidencia disponible y relevancia poblacional. Esta organización permitió que la literatura fuera interpretada de manera integrada y no como una lista de artículos independientes.

El análisis ha buscado relacionar la evidencia genética con la biología celular. Así, cuando un estudio reportaba una variante asociada a DM2, se comprobaba si el gen implicado tenía que ver con secreción de insulina, función de islotes pancreáticos, estrés del retículo endoplasmático, apoptosis, función mitocondrial, señalización intracelular o mantenimiento de la identidad beta.

También hizo una distinción entre evidencia de asociación y evidencia funcional. Los estudios GWAS identificaron regiones del genoma asociadas a una enfermedad o rasgo, pero no siempre explicaron directamente el mecanismo biológico que conecta la variante con el proceso celular alterado. Por último, se estudió si la literatura existente permitía tratar acerca de la representación de poblaciones latinoamericanas, hispanas, o genéticamente diversas. Esto hizo posible la identificación de posibles vacíos de conocimiento y el señalamiento de la importancia de considerar la diversidad poblacional en estudios genéticos acerca de DM2.

6. DESARROLLO TEÓRICO

6.1. DM2 COMO ENFERMEDAD COMPLEJA, MULTIFACTORIAL Y POLIGÉNICA

6.1.1. CONCEPTO BIOLÓGICO DE DM2

La DM2 es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia persistente, la cual se produce principalmente por la combinación entre la secreción insuficiente de insulina por las células beta pancreáticas y la disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a esta hormona (Galicia-Garcia et al., 2020). Desde el punto de vista biológico, la DM2 no debe concebirse solo como un aumento de la glucosa en sangre, sino como una alteración progresiva de los mecanismos que regulan la producción, secreción, detección y acción de la insulina en el organismo (Galicia-Garcia et al., 2020). La insulina permite mantener la homeostasis de la glucosa al favorecer la captación y utilización de nutrientes en tejidos como músculo, hígado y tejido adiposo, especialmente después de la ingesta de alimentos (DeFronzo, 2009). Cuando estos tejidos se vuelven menos sensibles a la insulina, la célula beta debe secretar más insulina para mantener niveles normales de glucosa en la sangre, lo cual constituye una primera etapa de compensación metabólica (DeFronzo, 2009). La DM2 se presenta cuando esta compensación ya no es suficiente y la célula beta ya no logra sostener una secreción adecuada en respuesta a la demanda metabólica aumentada (DeFronzo, 2009). Esta progresión permite comprender la DM2 como una enfermedad compleja en la que convergen resistencia a la insulina, disfunción beta, exceso nutricional, susceptibilidad genética y mecanismos celulares de estrés (Lu et al., 2024).

La DM2 también debe interpretarse como un trastorno metabólico sistémico, porque no depende exclusivamente del páncreas ni de la resistencia muscular a la insulina (DeFronzo, 2009) Se propuso inicialmente el modelo del “triunvirato”, formado

por resistencia a la insulina en músculo e hígado y falla progresiva de la célula beta, pero luego amplió este modelo al “octeto ominoso” al incluir tejido adiposo, tracto gastrointestinal, células alfa pancreáticas, riñón y cerebro (DeFronzo, 2009). Esta visión sistémica es útil para la monografía porque permite ubicar a la célula beta como un punto de integración entre demanda metabólica, predisposición genética y vulnerabilidad celular (Lu et al., 2024). La hiperglucemia, por tanto, no representa solo una consecuencia final de la enfermedad, sino también un factor que puede agravar la disfunción beta mediante glucotoxicidad, estrés oxidativo y estrés del retículo endoplasmático (Lu et al., 2024).

6.1.2. HOMOESTASIS DE LA GLUCOSA Y REGULACIÓN METABÓLICA

La homeostasis de la glucosa corresponde al conjunto de procesos fisiológicos que mantienen la glucemia dentro de rangos compatibles con el funcionamiento normal del organismo (Galicia-Garcia et al., 2020). Este equilibrio depende de la coordinación entre secreción de insulina, acción de la insulina en tejidos periféricos, producción hepática de glucosa, metabolismo lipídico y respuesta hormonal durante el ayuno y el estado posprandial (DeFronzo, 2009). Después de la ingesta, el aumento de glucosa estimula a la célula beta pancreática para liberar insulina, lo que favorece la captación de glucosa en músculo y tejido adiposo y limita la producción hepática de glucosa (DeFronzo, 2009; Galicia-Garcia et al., 2020). En estados de resistencia a la insulina, el músculo reduce la captación de glucosa, el hígado mantiene una producción excesiva de glucosa y el tejido adiposo incrementa la lipólisis, elevando la disponibilidad de ácidos grasos libres (DeFronzo, 2009). Estos ácidos grasos pueden agravar la resistencia periférica y afectar la función beta cuando se mantienen elevados de forma crónica, especialmente si coexisten con hiperglucemia persistente (DeFronzo, 2009; Lu et al., 2024).

La regulación glucémica no depende de una vía lineal, sino de una red integrada de páncreas, hígado, músculo, tejido adiposo, intestino, cerebro, riñón y señales hormonales (DeFronzo, 2009). Este proceso se puede conceptualizar como un círculo vicioso donde el exceso de nutrientes, la disfunción metabólica, los niveles elevados de lípidos en sangre, la resistencia a la insulina y el deterioro progresivo de los islotes β pancreáticos se refuerzan mutuamente (Lu et al., 2024). La célula beta tiene que hacer frente a una doble exigencia, ya que tiene que aumentar la secreción de insulina para compensar la resistencia periférica y, al mismo tiempo, preservar su identidad, viabilidad y capacidad secretora frente al estrés metabólico sostenido (Lu et al., 2024). Esta relación entre homeostasis glucémica y función beta justifica que la monografía centre su análisis en los mecanismos celulares y genéticos que pueden modificar la capacidad adaptativa de la célula beta pancreática (Galicia-Garcia et al., 2020).

6.1.3. CARÁCTER MULTIFACTORIAL, POLIGÉNICO Y HETEROGÉNEO DE LA DM2

La DM2 se considera una enfermedad multifactorial debido a que su desarrollo no se debe a una única causa, sino a la interacción entre factores genéticos, metabólicos, ambientales, conductuales y celulares (Galicia-Garcia et al., 2020). Algunos de los factores que se han relacionado con la presencia de riesgo son la edad, antecedentes familiares, predisposición genética, obesidad, sedentarismo, baja actividad física, tabaquismo y patrones dietéticos con exceso calórico (Galicia-Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024). Estos factores no actúan de forma aislada, sino que generalmente coexisten y aumentan alteraciones progresivas en la sensibilidad a la insulina, la regulación de la glucosa y la función de la célula beta (Lu et al., 2024). La obesidad es especialmente relevante porque favorece resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado, disfunción del tejido adiposo, liberación de ácidos grasos libres y depósito ectópico de lípidos (Galicia-Garcia et al., 2020). La exposición prolongada a glucosa y lípidos elevados puede activar mecanismos de glucotoxicidad, lipotoxicidad, estrés oxidativo,

estrés del retículo endoplasmático e inflamación metabólica, todos ellos relacionados con deterioro progresivo de la función beta (Lu et al., 2024).

Además de multifactorial, la DM2 es una enfermedad poligénica porque la susceptibilidad no depende de una sola variante causal, sino de múltiples variantes distribuidas en diferentes regiones del genoma (Fuchsberger et al., 2016). Se define la arquitectura genética de una enfermedad compleja como el conjunto formado por el número, frecuencia y tamaño del efecto de las variantes heredadas que contribuyen al riesgo individual (Fuchsberger et al., 2016). Los estudios genómicos han identificado numerosas variantes comunes asociadas con DM2, aunque estas explican solo una parte de la heredabilidad observada, lo que indica que la enfermedad no se comporta como un rasgo mendeliano simple (Fuchsberger et al., 2016). Lu et al. señalan que la heredabilidad estimada de la DM2 puede variar ampliamente y que se han mapeado más de cien genes de susceptibilidad relacionados con secreción de insulina, metabolismo de glucosa, acción de la insulina y función beta (Lu et al., 2024). Esta evidencia conecta directamente la arquitectura genética de la DM2 con la fisiología de la célula beta, porque muchos loci de riesgo parecen actuar principalmente sobre secreción de insulina y función de islotes (Galicia-Garcia et al., 2020).

La heterogeneidad de la DM2 se expresa en que no todos los individuos desarrollan la enfermedad por la misma combinación de mecanismos fisiopatológicos (Lu et al., 2024). En algunos casos puede predominar la resistencia a la insulina asociada con obesidad e inflamación, mientras que en otros puede destacar una falla temprana de secreción de insulina o una menor capacidad adaptativa de la célula beta (Lu et al., 2024). La heterogeneidad genética también tiene un componente poblacional, ya que algunas variantes pueden presentar frecuencias distintas o efectos particulares según la ancestría y la historia genética de cada población (Fuchsberger et al., 2016). Se destacan variantes enriquecidas en poblaciones específicas, como PAX4, SLC16A11 y TBC1D4, lo que muestra que la extrapolación de resultados entre poblaciones debe realizarse con cautela

(Fuchsberger et al., 2016). Por ello, la DM2 debe entenderse como una enfermedad compleja en la que variantes genéticas de efecto pequeño o moderado interactúan con ambiente, metabolismo y vulnerabilidad celular para alterar la homeostasis de la glucosa (Fuchsberger et al., 2016).

6.2. BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

6.2.1. ISLOTES PANCREÁTICOS Y ORGANIZACIÓN ENDÓCRINA DEL PÁNCREAS

Los islotes de Langerhans son microórganos endocrinos localizados dentro del parénquima pancreático y especializados en secretar hormonas directamente hacia la circulación sanguínea (Da Silva Xavier, 2018). En humanos, los islotes pancreáticos están formados por distintos tipos de células endocrinas, entre ellas las células β, encargadas de sintetizar y secretar insulina; las células α, responsables de la producción de glucagón; las células δ, productoras de somatostatina; las células PP, que secretan polipéptido pancreático; y las células ε, asociadas con la producción de grelina (Da Silva Xavier, 2018). Las células beta representan aproximadamente la mitad de las células endocrinas del islote humano, aunque la proporción exacta puede variar según región pancreática, edad, estado metabólico y metodología de análisis (Da Silva Xavier, 2018). Esta organización permite que el islote funcione como una unidad endocrina integrada, donde la secreción de insulina, glucagón y somatostatina se regula mediante señales metabólicas, paracrinas, vasculares y nerviosas (Huising, 2020).

La arquitectura del islote es relevante porque la célula beta no actúa de manera aislada, sino dentro de un microambiente donde la proximidad con otras células endocrinas y vasos sanguíneos modifica su respuesta funcional (Adams & Blum, 2022). En humanos, las células alfa, beta y delta se encuentran más intercaladas que en muchos modelos roedores, lo que permite una comunicación paracrina estrecha entre tipos celulares endocrinos (Bosco et al., 2010). Las células alfa pueden potenciar la secreción de insulina mediante señales locales como glucagón y péptidos derivados de

proglucagón, mientras que las células delta limitan la secreción hormonal mediante somatostatina (Huising, 2020). Esta regulación a nivel local explica que la liberación de insulina estimulada por la glucosa no depende solo de la célula beta individual, sino también de la arquitectura del islote, la vascularización y la comunicación paracrina (Adams & Blum, 2022; Huising, 2020).

6.2.2. FUNCIÓN NORMAL DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA

La célula beta del páncreas es una célula endocrina que se encarga de la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina en respuesta a los cambios en la concentración de glucosa (Ashcroft & Rorsman, 2012). Su función principal es actuar como sensor metabólico, detectando la disponibilidad de glucosa y convirtiendo esta señal en una respuesta secretora proporcional a la demanda fisiológica de insulina (Ishihara, 2022). Para llevar a cabo esta tarea, la célula beta une transporte de glucosa, fosforilación por glucocinasa, metabolismo mitocondrial, generación de ATP, cierre de canales KATP, despolarización de membrana, entrada de calcio y exocitosis de gránulos de insulina (Ashcroft & Rorsman, 2012). En humanos el transporte de glucosa depende principalmente de GLUT1 mientras que la glucocinasa actúa como un componente central del sensor metabólico de glucosa (Ishihara, 2022; Rorsman & Ashcroft, 2018). Esta maquinaria permite que la secreción de insulina se ajuste a la intensidad del estímulo glucémico y evita respuestas inapropiadas a cambios metabólicos menores (Rutter & Sweet, 2024).

La célula beta madura mantiene una identidad molecular orientada hacia la secreción regulada de insulina, lo que requiere expresión estable de genes relacionados con procesamiento hormonal, metabolismo oxidativo, excitabilidad eléctrica y exocitosis (Salinno et al., 2019). Entre los factores de transcripción asociados con identidad beta se encuentran PDX1, NKX6.1, MAFA, NEUROD1 y FOXA2, cuya reducción se ha vinculado con pérdida de identidad y disfunción secretora (Moin & Butler, 2019; Patel & Remedi, 2024). Además, la célula beta madura reprime genes no permitidos como LDHA y MCT1

para evitar secreción inapropiada de insulina frente a metabolitos que no deberían activar la respuesta endocrina (Ashcroft & Rorsman, 2012). Por ello, la identidad beta no se define solo por la presencia de insulina, sino por una red funcional que permite producir, procesar y liberar la hormona en el momento fisiológico adecuado (Salinno et al., 2019).

6.2.3. SECRECIÓN DE INSULINA DEPENDIENTE DE LA GLUCOSA

La secreción de insulina dependiente de glucosa es el proceso mediante el cual la célula beta transforma un aumento de glucosa sanguínea en liberación regulada de insulina (Ishihara, 2022). El primer paso consiste en la entrada y metabolismo de glucosa, lo que aumenta la relación ATP/ADP y favorece el cierre de canales KATP (Ashcroft & Rorsman, 2012; Rutter & Sweet, 2024). El cierre de estos canales despolariza la membrana plasmática, activa canales de calcio dependientes de voltaje y permite la entrada de Ca2+, que actúa como señal inmediata para la exocitosis de gránulos de insulina (Ashcroft & Rorsman, 2012). Este mecanismo constituye la vía desencadenante de la secreción, porque conecta directamente el metabolismo de glucosa con actividad eléctrica, calcio intracelular y liberación hormonal (Ishihara, 2022).

La secreción de insulina no es una respuesta simple, porque presenta una dinámica bifásica y se complementa con rutas amplificadoras que aumentan la eficiencia de la exocitosis sin depender exclusivamente de cambios adicionales en Ca2+ (Ashcroft & Rorsman, 2012; Ishihara, 2022). La primera fase corresponde a liberación rápida de gránulos listos para exocitosis, mientras que la segunda fase depende de movilización y preparación continua de gránulos adicionales (Rutter & Sweet, 2024). Las rutas amplificadoras incluyen señales derivadas del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, metabolismo lipídico y vía de las pentosas fosfato, las cuales modulan la maquinaria secretora y sostienen la respuesta hormonal (Ishihara, 2022). La secreción de insulina, por tanto, resulta de la integración entre metabolismo beta autónomo, actividad eléctrica, Ca2+, rutas amplificadoras y comunicación local dentro del islote (Huising, 2020).

6.2.4. MASA FUNCIONAL, IDENTIDAD Y SUPERVIVENCIA BETA

La masa funcional beta corresponde a la combinación entre cantidad de células beta disponibles y capacidad real de esas células para sintetizar, procesar y secretar insulina de manera adecuada (Moin & Butler, 2019). Esta definición es más útil que hablar solo de masa beta, porque una célula puede estar presente anatómicamente, pero haber perdido contenido de insulina, identidad madura o capacidad de responder a glucosa (Moin & Butler, 2019).. En la DM2 existe una interacción dinámica entre resistencia a la insulina y disfunción beta, en la cual las células beta pueden compensar inicialmente mediante aumento de secreción y posiblemente expansión funcional (Moon et al., 2024). Cuando la demanda metabólica se mantiene, la compensación puede ser superada y aparecer deterioro progresivo de la masa funcional beta (Moon et al., 2024). Esta pérdida funcional no depende solo de muerte celular, porque también puede involucrar pérdida de identidad, desdiferenciación, degranulación, senescencia y alteraciones del microambiente del islote (Patel & Remedi, 2024).

La supervivencia beta depende de la capacidad celular para equilibrar demanda secretora, metabolismo energético, proteostasis, respuesta al estrés y preservación del programa transcripcional maduro (Moon et al., 2024). La exposición sostenida a glucotoxicidad, lipotoxicidad, inflamación, estrés oxidativo y estrés del retículo endoplasmático puede comprometer tanto la viabilidad celular como la identidad funcional beta (Moon et al., 2024; Patel & Remedi, 2024). La arquitectura del islote y la heterogeneidad de subpoblaciones beta también pueden influir en la respuesta frente al estrés metabólico, porque no todas las células presentan la misma capacidad secretora o susceptibilidad funcional (Adams & Blum, 2022; Dorrell et al., 2016). Esta base permite comprender la DM2 como una pérdida progresiva de calidad funcional beta, no únicamente como una reducción del número de células productoras de insulina (Moin & Butler, 2019).

6.3. DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA PANCREÁTICA EN DM2

6.3.1. COMPENSACIÓN BETA Y FALLA SECRETORA PROGRESIVA

La disfunción de la célula beta en DM2 debe entenderse como un proceso progresivo que inicia antes de la hiperglucemia clínicamente evidente, cuando la célula beta intenta compensar el aumento de demanda metabólica generado por resistencia a la insulina (Prentki & Nolan, 2006). En estados de obesidad, sedentarismo, exceso nutricional o predisposición genética, los tejidos periféricos responden menos a la insulina y el mantenimiento de la normoglucemia exige una mayor secreción hormonal por parte del islote (Weir & Bonner-Weir, 2004). Esta fase compensatoria incluye aumento de secreción, mayor producción de insulina y adaptación funcional de la célula beta frente al aumento de demanda metabólica (Prentki & Nolan, 2006). Sin embargo, la compensación no es igual en todos los individuos, porque depende de factores genéticos, epigenéticos, ambientales, intrauterinos y metabólicos que pueden modificar la robustez del islote frente a la sobrecarga funcional (Prentki & Nolan, 2006). La DM2 aparece cuando esta capacidad adaptativa se vuelve insuficiente y la célula beta ya no puede sostener una secreción proporcional a la resistencia periférica a la insulina (Weir & Bonner-Weir, 2004).

La falla secretora progresiva se manifiesta como pérdida de una respuesta rápida, precisa y proporcional al estímulo glucémico (Weir & Bonner-Weir, 2004). Una de las alteraciones tempranas más importantes es la pérdida de la primera fase de secreción de insulina, porque reduce el control del aumento posprandial de glucosa y favorece la progresión de la intolerancia glucémica (Weir & Bonner-Weir, 2004). Al momento del diagnóstico, la función beta suele encontrarse disminuida de manera importante, aunque la pérdida anatómica de masa beta no siempre explica por completo la magnitud del deterioro secretor (Moon et al., 2024). Por ello, la falla beta debe analizarse como una alteración combinada de masa celular, identidad, contenido de insulina, metabolismo energético, sensibilidad a glucosa y exocitosis (Halban et al., 2014). Esta visión es

relevante, ya que una célula beta puede permanecer dentro del islote y aun así perder parte de su fenotipo secretor maduro (Moin & Butler, 2019).

6.3.2. GLUCOTOXICIDAD, LIPOTOXICIDAD, INFLAMACIÓN Y APOPTOSIS BETA

La glucotoxicidad se refiere al daño que se produce por exposición crónica a niveles elevados de glucosa, mientras que la lipotoxicidad se refiere a la exposición persistente a ácidos grasos libres y metabolitos lipídicos (Poitout & Robertson, 2008). Aunque ambos procesos pueden actuar de forma independiente, su efecto se potencia cuando coexisten en un ambiente de glucolipotoxicidad, donde la célula beta se enfrenta a una alta demanda secretora y condiciones metabólicas desfavorables (Prentki & Nolan, 2006). La hiperglucemia crónica puede alterar la expresión del gen de la insulina, reducir el contenido intracelular de insulina, disminuir la secreción estimulada por glucosa y favorecer el estrés oxidativo (Robertson, 2004). En etapas tempranas, el exceso de ácidos grasos libres puede aumentar la secreción de una forma fisiológica, pero esto se convierte en un proceso perjudicial en presencia de hiperglucemia sostenida y la acumulación de metabolitos lipídicos tóxicos (Poitout & Robertson, 2008). Estos mecanismos convergen en disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, inflamación local y deterioro progresivo de la función beta (Halban et al., 2014; Prentki & Nolan, 2006).

La inflamación metabólica también contribuye al deterioro beta, ya que los niveles elevados de nutrientes, la obesidad y la resistencia a la insulina pueden activar citocinas y señales inmunes que afectan a los islotes (Donath & Shoelson, 2011). La glucosa elevada puede inducir la producción de IL-1β en islotes humanos, activando NF-κB y rutas asociadas con deterioro funcional y apoptosis (Maedler et al., 2002). Este hallazgo relaciona hiperglucemia con inflamación local del islote sin asumir un mecanismo autoinmune como en diabetes tipo 1 (Maedler et al., 2002). Seguiría considerándose un mecanismo importante la apoptosis beta, ya que estudios realizados en páncreas

humano han observado reducción de masa beta e incremento de apoptosis en personas con DM2 (Butler et al., 2014). Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la pérdida funcional también puede ser explicada por desdiferenciación, degranulación o pérdida de identidad beta, por lo que la falla beta no debe ser reducida solamente a muerte celular irreversible (Moin & Butler, 2019; Patel & Remedi, 2024).

6.4. ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y UPR EN CÉLULAS BETA

6.4.1. FUNCIÓN DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y UPR EN LAS CÉLULAS BETA

El retículo endoplasmático es un organelo esencial para la célula beta ya que conforma el primer compartimento de la vía secretora donde se sintetizan, pliegan, modifican y controlan proteínas destinadas a secreción, entre ellas la proinsulina (Scheuner et al., 2005). Esta función es crucial, ya que la célula beta produce grandes cantidades de insulina y puede incrementar significativamente la síntesis de proinsulina en respuesta a la glucosa (Back & Kaufman, 2012). La proinsulina se introduce en el lumen del RE, donde se debe plegar correctamente y formar tres puentes disulfuro antes de continuar hacia el aparato de Golgi y los gránulos secretores (Tsuchiya et al., 2018). Este proceso requiere chaperonas, enzimas de plegamiento y proteínas disulfuro isomerasas, por lo tanto, cualquier alteración sostenida puede afectar la maduración de la insulina y la función secretora beta (Tsuchiya et al., 2018).

El retículo endoplasmático no solo sirve como un sitio físico de paso para la proinsulina, sino como un sistema de control de calidad que retiene, corrige o dirige a degradación proteínas mal plegadas (Scheuner & Kaufman, 2008). Cuando la demanda de proteínas supera la capacidad de plegamiento del RE, se acumulan proteínas desplegadas o mal plegadas y se activa el estrés del retículo endoplasmático (Cnop et al., 2017). En la DM2, la resistencia a la insulina, hiperglucemia, ácidos grasos libres, estrés oxidativo e inflamación pueden aumentar la carga secretora y alterar la

homeostasis del RE (Back & Kaufman, 2012; Volchuk & Ron, 2010). Esta situación es especialmente importante en célula beta porque su supervivencia depende de mantener un equilibrio entre producción de proinsulina, plegamiento proteico, control de calidad y capacidad secretora (Shrestha et al., 2021).

6.4.2. UPR: PERK, IRE1 Y ATF6

La respuesta a proteínas desplegadas o UPR es una red adaptativa que detecta alteraciones en el plegamiento proteico del RE y activa mecanismos para restaurar la homeostasis del organelo (Cnop et al., 2017; Scheuner & Kaufman, 2008). En mamíferos, la UPR clásica está mediada por tres sensores transmembrana: PERK, IRE1 y ATF6 (Cnop et al., 2017). En condiciones no estresadas, estos sensores se mantienen regulados por la chaperona BiP/GRP78, pero cuando se acumulan proteínas mal plegadas se activan para reducir la carga proteica, aumentar la capacidad de plegamiento y eliminar proteínas defectuosas (Diane et al., 2024; Laybutt et al., 2007). La UPR puede ser protectora cuando el estrés es transitorio, pero puede volverse dañina cuando el estrés es intenso, prolongado o no resuelto (Sharma et al., 2021; Shrestha et al., 2021).

PERK, codificada por EIF2AK3, fosforila eIF2α y reduce temporalmente la traducción global, disminuyendo la entrada de nuevas proteínas al RE (Scheuner et al., 2005). Esta atenuación traduccional protege a la célula beta frente a sobrecarga de proinsulina, pero también permite traducción selectiva de ATF4 y activación de genes relacionados con adaptación al estrés, respuesta antioxidante, CHOP y GADD34 (Cnop et al., 2017). Estudios en modelos deficientes de PERK o de regulación de eIF2α muestran deterioro pancreático, defectos de tráfico de proinsulina, alteración de gránulos y falla de homeostasis glucémica, lo que confirma la importancia de esta vía en células secretoras (Harding et al., 2001; Scheuner et al., 2005). PERK también participa en procesos fisiológicos de biogénesis, tráfico y control de calidad de insulina, por lo que no debe interpretarse únicamente como sensor de estrés patológico (Cavener et al., 2010).

IRE1α combina actividad quinasa y endorribonucleasa, permitiendo el corte no convencional del ARNm de XBP1 para generar XBP1s, un factor que induce chaperonas, enzimas de plegamiento, ERAD y biogénesis del RE (Back & Kaufman, 2012; Cnop et al., 2017). En células beta, IRE1α-XBP1 contribuye a expandir la vía secretora frente a glucosa y a sostener la síntesis y plegamiento de proinsulina (Hassler et al., 2015). Esta vía regula proteínas disulfuro isomerasas necesarias para el plegamiento oxidativo de proinsulina, reforzando su papel en la biogénesis normal de insulina (Tsuchiya et al., 2018). Sin embargo, la activación crónica de IRE1 puede promover degradación de ARNm por RIDD, señalización JNK y efectos proapoptóticos cuando el estrés del RE persiste (Shrestha et al., 2021). ATF6, por su parte, transloca al Golgi durante estrés del RE, donde es procesado para generar un factor de transcripción que induce chaperonas, foldasas y componentes de control de calidad proteico (Cnop et al., 2017; Rabhi et al., 2014). La deficiencia de ATF6α bajo dieta alta en grasa se ha asociado con intolerancia a la glucosa, menor secreción de insulina y distensión del RE en células beta, lo que evidencia su papel adaptativo frente a sobrecarga metabólica (Usui et al., 2012).

6.4.3. ESTRÉS CRÓNICO DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y PÉRDIDA DE FUNCIÓN BETA

El estrés crónico del RE ocurre cuando la UPR no logra restablecer la proteostasis, y las señales adaptativas se transforman progresivamente en respuestas disfuncionales, inflamatorias o proapoptóticas (Back & Kaufman, 2012). En DM2, esta condición puede aparecer cuando la célula beta enfrenta resistencia a la insulina, hiperglucemia, ácidos grasos libres, inflamación, estrés oxidativo, amiloide de islote y mayor demanda de proinsulina (Volchuk & Ron, 2010).

La exposición de células beta a palmitato, los islotes de ratones db/db y las muestras pancreáticas humanas de personas con DM2 han permitido relacionar lipotoxicidad, estrés del RE y apoptosis beta en un contexto relevante para la progresión de la enfermedad

(Laybutt et al., 2007). También se han observado alteraciones en mediadores adaptativos de la UPR en islotes durante la progresión diabética, lo que sugiere que la falla beta puede asociarse con una UPR aberrante o insuficientemente adaptativa (Engin et al., 2014).

La transición desde adaptación hacia daño depende de la duración e intensidad de la señal de estrés (Sharma et al., 2021). La activación persistente de PERK/eIF2α puede aumentar ATF4 y CHOP, mientras que la activación prolongada de IRE1 puede favorecer JNK, RIDD y rutas proapoptóticas (Cnop et al., 2017; Shrestha et al., 2021). El estrés crónico también puede alterar el ambiente redox, aumentar especies reactivas de oxígeno, reducir la eficiencia del plegamiento proteico y comprometer la secreción de insulina (Scheuner et al., 2005). La pérdida de función beta inducida por el estrés del RE puede presentarse como una disminución en la síntesis de insulina, reducción del contenido hormonal, alteración del tráfico secretor, pérdida de gránulos, menor secreción estimulada por glucosa, pérdida de identidad y apoptosis (Back & Kaufman, 2012; Sharma et al., 2021). La relación convierte al eje RE-UPR en un elemento esencial para entender cómo una célula beta compensada al inicio puede evolucionar hacia una disfunción y pérdida de masa funcional en la DM2 (Volchuk & Ron, 2010).

6.5. BASES GENÉTICAS DE LA DM2

6.5.1. HEREDABILIDAD Y ARQUITECTURA POLIGÉNICA

La DM2 tiene un componente genético importante, pero éste no se comporta como una herencia mendeliana simple, sino como una arquitectura compleja donde múltiples variantes contribuyen acumulativamente al riesgo (Fuchsberger et al., 2016). La evidencia familiar y poblacional apoya esta base heredable, pero el riesgo individual depende de la interacción entre variantes genéticas, ambiente y estado metabólico (Fuchsberger et al., 2016; Mccarthy & Zeggini, 2009). Los estudios de asociación del genoma completo han identificado numerosos loci asociados con DM2, aunque estos explican solo una parte de la heredabilidad estimada (Fuchsberger et al., 2016). Esta

diferencia entre heredabilidad familiar y heredabilidad explicada por variantes conocidas se relaciona con el concepto de heredabilidad perdida (Fuchsberger et al., 2016). Por otra parte, la evidencia procedente de la secuenciación sugiere que gran parte del riesgo genético común para la DM2 está disperso entre muchas variantes frecuentes de pequeño efecto, mientras que las variantes raras y codificantes pueden ayudar a interpretar genes y mecanismos biológicos específicos (Flannick et al., 2019; Fuchsberger et al., 2016).

Los estudios multiancestrales han ampliado la comprensión de la arquitectura genética de DM2 al mejorar el descubrimiento de loci, la resolución de fine-mapping y la interpretación poblacional de variantes (Mahajan et al., 2018). La diversidad ancestral permite separar variantes que están correlacionadas en una población pero no en otra, lo que ayuda a priorizar señales potencialmente causales (Mahajan et al., 2018). Además, estudios recientes han demostrado que las señales genéticas de DM2 pueden agruparse en vías fisiopatológicas diferentes, entre ellas disfunción beta, adiposidad, lipodistrofia y metabolismo hepático-lipídico (Suzuki et al., 2024). Esta evidencia muestra que la poligenicidad no solo implica “muchos genes”, sino múltiples rutas biológicas que convergen en la hiperglucemia crónica (Suzuki et al., 2024).

6.5.2. GENES CANDIDATOS, GWAS, LOCI, SNPs Y HAPLOTIPOS

Antes a los GWAS, la genética de DM2 se estudió principalmente mediante genes candidatos elegidos por su plausibilidad biológica, como genes relacionados con la secreción de insulina, la acción de la insulina o el metabolismo lipídico (Mccarthy & Zeggini, 2009). Si bien este enfoque permitió la identificación de algunos genes robustos, también generó resultados inconsistentes debido al tamaño limitado de las muestras, al poder estadístico reducido y a criterios de significancia menos estrictos (Mccarthy & Zeggini, 2009).. Los GWAS transformaron el campo al evaluar variantes a lo largo del genoma sin depender de una hipótesis centrada en un solo gen (Mccarthy & Zeggini,

2009). Esta estrategia permitió descubrir numerosos loci asociados con DM2 y mostró que muchas señales se relacionan con islotes pancreáticos, secreción de insulina y regulación transcripcional (Mahajan et al., 2022).

Un locus corresponde a una región genómica asociada con la enfermedad, un SNP a una variante puntual de un nucleótido y un haplotipo a un conjunto de variantes heredadas juntas por proximidad y desequilibrio de ligamiento (Gaulton et al., 2015; Grant et al., 2006). Esta distinción es importante porque el SNP líder de un GWAS puede ser solo un marcador estadístico de otra variante funcional cercana (Gaulton et al., 2015). El ejemplo de TCF7L2 muestra esta complejidad, porque su asociación inicial con DM2 se detectó en una región intrónica y se relacionó con variantes en desequilibrio de ligamiento como rs12255372 y rs7903146, sin que el estudio inicial identificara una variante codificante causal (Grant et al., 2006). Por ello, los genes, loci, SNPs y haplotipos deben interpretarse combinando asociación estadística, estructura de LD, fine-mapping y evidencia funcional (Gaulton et al., 2015; Mahajan et al., 2018).

6.5.3. VARIANTES CODIFICANTES, NO CODIFICANTES Y REGIONES REGULADORAS

Las variantes asociadas con DM2 pueden ser codificantes o no codificantes, según modifiquen directamente una proteína o actúen sobre regiones reguladoras de expresión génica (Gaulton et al., 2015). Las variantes codificantes son más fáciles de interpretar inicialmente porque pueden alterar estabilidad, actividad o función de una proteína, aunque su efecto real debe demostrarse experimentalmente (Flannick et al., 2014). Entre los ejemplos relevantes se encuentran variantes en SLC30A8, PAM, MC4R, KCNJ11, PPARG, HNF1A y HNF4A, asociadas con secreción de insulina, procesamiento hormonal, adiposidad o función metabólica (Flannick et al., 2014; Gaulton et al., 2015) Sin embargo, muchas señales de GWAS se ubican en regiones no codificantes, como intrones, enhancers, promotores, sitios de unión a factores de transcripción y regiones

de cromatina abierta (Gaulton et al., 2015; Pasquali et al., 2014). Esto es especialmente relevante en DM2 porque muchas variantes de riesgo parecen actuar modulando la expresión génica en islotes pancreáticos y no alterando directamente proteínas (Pasquali et al., 2014).

Los estudios de epigenómica de islotes han mostrado que las variantes asociadas con DM2 tienden a enriquecerse en potenciadores activos y regiones reguladoras de células endocrinas pancreáticas (Pasquali et al., 2014). Estas investigaciones también identificaron conjuntos de potenciadores en islotes asociados con factores de transcripción relevantes para la función beta, como PDX1, FOXA2, NKX2.2, NKX6.1 y MAFB (Pasquali et al., 2014).

Además, algunas variantes asociadas con DM2 modifican la accesibilidad de la cromatina en islotes humanos, lo que conecta señales genéticas con posibles consecuencias moleculares reguladoras (Khetan et al., 2018). Estas aproximaciones permiten pasar de una asociación estadística hacia una hipótesis funcional, aunque no siempre demuestran causalidad completa porque todavía puede faltar validación experimental directa (Mahajan et al., 2018; Thurner et al., 2018).

6.5.4. ASOCIACIÓN GENÉTICA VS. INTERPRETACIÓN FUNCIONAL

Una asociación genética indica que una variante o región genómica se relaciona estadísticamente con DM2, pero no demuestra por sí sola que esa variante sea causal ni que el gen más cercano sea el responsable del efecto (Gaulton et al., 2015). Esta limitación es importante porque muchos loci contienen variantes correlacionadas, señales independientes y regiones reguladoras que pueden actuar a distancia sobre genes no necesariamente cercanos (Mahajan et al., 2018). El fine-mapping, los eQTLs, caQTLs, mapas de cromatina, colocalización y ensayos funcionales ayudan a priorizar variantes, genes efectores y mecanismos biológicos (Khetan et al., 2018; Mahajan et al., 2018; Varshney et al., 2017). Sin embargo, una variante funcional requiere evidencia de

que modifica un elemento molecular o celular, como expresión génica, actividad enhancer, accesibilidad de cromatina, unión de factores de transcripción, procesamiento de proinsulina o secreción de insulina (Khetan et al., 2018; Thurner et al., 2018). Por ello, los resultados genéticos deben clasificarse según nivel de evidencia, diferenciando asociación estadística, evidencia reguladora, evidencia fisiológica, evidencia funcional y mecanismo celular demostrado (Flannick et al., 2014; Mahajan et al., 2018).

7. RESULTADOS

7.1. GENES, VARIANTES Y MECANISMOS CELULARES ASOCIADOS CON LA FUNCIÓN BETA PANCREÁTICA

7.1.1. ORGANIZACIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS

A partir de la literatura revisada, se identificaron genes, variantes, loci y haplotipos asociados con DM2 que pueden relacionarse con la función de la célula beta pancreática mediante mecanismos de secreción de insulina, procesamiento de proinsulina, regulación transcripcional, regulación epigenómica, estrés del retículo endoplasmático y supervivencia beta (Grant et al., 2006; Lyssenko et al., 2009; Pasquali et al., 2014; Flannick et al., 2014). Esta organización permitió diferenciar variantes con asociación genética robusta, variantes con evidencia funcional directa, variantes con evidencia reguladora en islotes, variantes protectoras y variantes cuyo efecto sobre la célula beta es plausible pero todavía incompleto o dependiente del contexto experimental (Gaulton et al., 2015; Thomsen et al., 2018; Khetan et al., 2018; Ghura et al., 2024). Los resultados muestran que no todas las variantes asociadas con DM2 poseen el mismo nivel de evidencia, por lo que fue necesario separar asociación estadística, evidencia fisiológica, evidencia reguladora, evidencia funcional y mecanismo celular demostrado (Mahajan et al., 2018; Mahajan et al., 2022). Esta distinción es importante porque evita asumir que todo SNP asociado con DM2 modifica directamente una proteína o causa por sí solo disfunción beta pancreática (Gaulton et al., 2015; Thurner et al., 2018).

7.1.2. VARIANTES RELACIONADAS CON SECRECIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INSULINA

Los genes *TCF7L2, MTNR1B, KCNJ11, CDKAL1, HHEX/IDE, PAM, SLC30A8, PCSK1, MADD, ARAP1* y *VPS13C/C2CD4A/B fueron* identificados como loci relacionados directa o indirectamente con secreción de insulina, procesamiento de proinsulina o rasgos

intermedios de función beta (Grant et al., 2006; Gloyn et al., 2003; Pascoe et al., 2007; Strawbridge et al., 2011).

TCF7L2 se reconoció como un locus clásico de riesgo para DM2, debido a que sus variantes intrónicas y haplotípicas se han asociado con la enfermedad y con rasgos de proinsulina, aunque su mecanismo beta exacto requiere interpretación funcional adicional (Grant et al., 2006; Strawbridge et al., 2011).

MTNR1B presentó una conexión más directa con función beta, ya que rs10830963 se asoció con mayor riesgo de DM2, aumento de glucosa, deterioro de la secreción temprana de insulina y mayor expresión del receptor de melatonina en islotes humanos (Lyssenko et al., 2009).

La relación funcional de MTNR1B se reforzó al observarse que el alelo de riesgo aumenta la expresión del gen y favorece una inhibición más marcada de la secreción de insulina inducida por melatonina (Tuomi et al., 2016; Tabla 1).

KCNJ11 E23K fue clasificado como una variante de riesgo con alta plausibilidad fisiológica, porque *KCNJ11* codifica Kir6.2, una subunidad del canal KATP que conecta metabolismo de glucosa, actividad eléctrica y secreción de insulina (Gloyn et al., 2003). *CDKAL1* se destacó como un ejemplo mecanístico relevante, porque sus variantes se relacionan con menor función beta y porque la deficiencia de *CDKAL1* altera la modificación de tRNALys, reduce la traducción adecuada de proinsulina, disminuye la secreción de insulina y aumenta marcadores de estrés del RE en modelos experimentales (Pascoe et al., 2007; Wei et al., 2011). *PAM* presentó evidencia funcional fuerte en célula beta humana, ya que variantes como rs78408340 y rs35658696 reducen la función de *PAM* y afectan la liberación de insulina en células beta humanas e islotes primarios (Thomsen et al., 2018). *SLC30A8* fue clasificado como un caso particular

porque variantes raras de pérdida de función se asociaron con protección frente a DM2, lo que aporta dirección de efecto y relevancia funcional para la biología del gránulo secretor (Flannick et al., 2014). *PCSK1*, *MADD*, *ARAP1* y *VPS13C/C2CD4A/B* se relacionaron principalmente con niveles de proinsulina y rasgos intermedios de función beta, por lo que su interpretación fue considerada funcionalmente relevante pero menos completa que la de genes con validación experimental directa (Strawbridge et al., 2011) (Tabla 1).

7.1.3. VARIANTES RELACIONADAS CON REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL Y EPIGENÓMICA

La revisión mostró que una proporción importante de variantes asociadas con DM2 se localiza en regiones no codificantes y elementos reguladores activos en islotes pancreáticos (Pasquali et al., 2014; Gaulton et al., 2015). Pasquali et al. demostraron que variantes asociadas con DM2 y glucemia se enriquecen en clusters de enhancers de islotes unidos por factores de transcripción como PDX1, FOXA2, NKX2.2, NKX6.1 y MAFB. Este hallazgo indica que parte de la susceptibilidad genética a la DM2 puede afectar la función beta mediante cambios en regulación génica y no solo mediante alteraciones directas de proteínas codificantes. Khetan et al. identificaron caQTLs en islotes humanos, mostrando que algunos alelos de riesgo modifican la accesibilidad de cromatina y pueden aumentar o disminuir el uso de elementos cis-reguladores. Esta evidencia permitió clasificar las variantes reguladoras como un grupo importante para interpretar la relación entre genética de DM2, identidad de islotes y función beta pancreática (Tablas 1 y 2).

Los resultados también mostraron que algunas variantes pueden tener efectos funcionales en más de una capa biológica (Tuomi et al., 2016; Thomsen et al., 2018). En MTNR1B, rs10830963 se comporta como eQTL en islotes y se asocia con mayor expresión del receptor, lo que conecta regulación génica con secreción de insulina

alterada (Tuomi et al., 2016). En PAM, algunas variantes tienen efecto codificante sobre actividad o expresión de la proteína, pero también se relacionan con regiones reguladoras compatibles con actividad enhancer en islotes (Thomsen et al., 2018). Estos casos muestran que una variante no debe interpretarse únicamente como codificante o reguladora sin analizar su contexto funcional, porque algunos loci pueden combinar alteraciones de proteína, expresión génica y regulación epigenómica (Thomsen et al., 2018; Khetan et al., 2018) (Tablas 1 y 2).

7.1.4. VARIANTES RELACIONADAS CON EL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y SUPERVIVENCIA BETA

Los genes WFS1, EIF2AK3 y CDKAL1 fueron identificados como relevantes para el eje de estrés del retículo endoplasmático, proteostasis y supervivencia beta (Sandhu et al., 2007; Wei et al., 2011; Liu et al., 2012; Ghura et al., 2024).

WFS1 fue clasificado como un gen de riesgo asociado con supervivencia beta y estrés del RE, porque variantes comunes se han relacionado con DM2 y porque mutaciones raras en este gen causan síndrome de Wolfram, caracterizado por diabetes de inicio temprano y pérdida progresiva de función beta (Sandhu et al., 2007).

La evidencia funcional mostró que rs10010131 en WFS1 se asocia con menor secreción de insulina inducida por GLP-1, lo que vincula este gen con respuesta incretínica y función beta (Schäfer et al., 2009).

CDKAL1 también se relacionó con estrés del RE de forma indirecta, porque la alteración en la traducción de proinsulina puede afectar la proteostasis y generar estructura anormal del RE en células beta (Wei et al., 2011; Tabla 1).

El haplotipo PERK-B del eje EIF2AK3/PERK fue clasificado como un hallazgo funcional contextual relacionado con estrés del RE, pero no como una variante de riesgo directo y universal para DM2 común (Liu et al., 2012; Ghura et al., 2024).

Este haplotipo está formado por rs867529, rs13045 y rs1805165, y se ha asociado con mayor respuesta funcional al estrés del RE en líneas celulares (Liu et al., 2012).

La evaluación experimental en un modelo knock-in mostró que estas variantes no modifican de manera evidente la expresión o actividad basal de PERK, aunque sí pueden relacionarse con mayor actividad quinasa en ciertos ensayos y con mayor susceptibilidad pancreática a apoptosis bajo estrés agudo del RE (Ghura et al., 2024).

Esta evidencia permite incluir PERK-B como un hallazgo relevante para la monografía por su conexión con UPR y vulnerabilidad pancreática, pero debe presentarse con cautela porque su asociación directa con DM2 común no está demostrada con la misma fuerza que en loci clásicos como TCF7L2 o MTNR1B (Grant et al., 2006; Lyssenko et al., 2009; Ghura et al., 2024; Tabla 1 y Tabla 2).

7.1.5. VARIANTES DE RIESGO, PROTECCIÓN Y EFECTO INCIERTO

El análisis de las variantes revisadas permitió agrupar la evidencia en cuatro categorías principales: variantes asociadas a mayor riesgo, variantes con efecto protector, variantes funcionales dependientes del contexto biológico y variantes cuyo efecto todavía permanece incompleto o no concluyente (Flannick et al., 2014; Khetan et al., 2018; Ghura et al., 2024).

Dentro del grupo de variantes o loci de riesgo se incluyeron TCF7L2, MTNR1B, KCNJ11, CDKAL1, HHEX/IDE y WFS1, debido a que han sido relacionados con susceptibilidad a DM2 o con alteraciones funcionales de la célula beta pancreática en

distintos niveles de evidencia (Gloyn et al., 2014; Grant et al., 2006; Lyssenko et al., 2009; Sandhu et al., 2007).

PAM se ubicó dentro de las variantes de riesgo funcional porque cuenta con evidencia experimental sólida que la relaciona con procesos celulares relevantes en células beta humanas (Thomsen et al., 2018). En contraste, SLC30A8 se interpretó como un ejemplo de efecto protector, ya que algunas variantes raras de pérdida de función se han asociado con una reducción del riesgo de desarrollar DM2 (Flannick et al., 2014).

EIF2AK3/PERK-B se consideró una variante funcional de efecto contextual, porque su relevancia depende del estrés del retículo endoplasmático y de la susceptibilidad del tejido pancreático bajo condiciones de estrés celular (Ghura et al., 2024).

SLC16A11 se clasificó como un haplotipo poblacional de riesgo, especialmente descrito en poblaciones latinoamericanas, aunque su mecanismo parece relacionarse principalmente con el metabolismo lipídico y no con una alteración beta pancreática directa (Ghura et al., 2024; Liu et al., 2012; Thurner et al., 2018).

7.2. INTEGRACIÓN DE MECANISMOS CELULARES MODIFICADOS POR VARIANTES GENÉTICAS

7.2.1. INTEGRACIÓN VARIANTE, GEN Y MECANISMO CELULAR

La integración de los resultados permite proponer que las variantes genéticas asociadas con DM2 pueden modificar la función beta mediante alteraciones en secreción de insulina, procesamiento de proinsulina, regulación transcripcional, accesibilidad cromatínica, estrés del RE y supervivencia celular (Thomsen et al., 2018; Pasquali et al., 2014; Khetan et al., 2018; Ghura et al., 2024). En algunos casos, la conexión variante-mecanismo es relativamente directa, como ocurre con PAM y secreción de insulina o con SLC30A8 y función del gránulo secretor (Thomsen et al., 2018; Flannick et al., 2014). En otros casos, la conexión es más indirecta y requiere integrar asociación genética, eQTL, cromatina, rasgos intermedios y estudios funcionales, como ocurre con TCF7L2,

MTNR1B o variantes no codificantes en enhancers de islotes (Grant et al., 2006; Tuomi et al., 2016; Pasquali et al., 2014). Esta integración muestra que una variante puede aumentar susceptibilidad a DM2 sin actuar como causa única, porque su efecto depende del contexto metabólico, del tejido afectado y de otros factores genéticos o ambientales (Fuchsberger et al., 2016; Mahajan et al., 2022).

Los mecanismos identificados convergen en la célula beta como punto central de vulnerabilidad metabólica (Lu et al., 2024). Las variantes relacionadas con secreción pueden disminuir la respuesta temprana a glucosa, alterar la dinámica de gránulos o reducir la eficiencia del acoplamiento metabolismo-secreción (Gloyn et al., 2014; Lyssenko et al., 2009; Thomsen et al., 2018). Las variantes relacionadas con procesamiento de proinsulina pueden modificar la proporción entre proinsulina e insulina madura o afectar la calidad del plegamiento y maduración hormonal (Strawbridge et al., 2011; Wei et al., 2011). Las variantes reguladoras pueden alterar la expresión de genes necesarios para identidad y función de islotes mediante enhancers, cromatina abierta y unión de factores de transcripción (Pasquali et al., 2014; Khetan et al., 2018). Las variantes relacionadas con estrés del RE pueden modificar la capacidad de adaptación frente a proinsulina mal plegada, estrés proteostático o apoptosis bajo condiciones metabólicas adversas (Liu et al., 2012; Ghura et al., 2024).

7.2.2. DISTRIBUCIÓN POBLACIONAL Y SUBREPRESENTACIÓN LATINOAMERICANA

La revisión identificó que la distribución poblacional de variantes asociadas con DM2 es un componente importante para interpretar riesgo genético y aplicabilidad de resultados (Fuchsberger et al., 2016; Mahajan et al., 2022). Las poblaciones latinoamericanas presentan historias de mezcla genética que incluyen componentes indígenas americanos, europeos y africanos en proporciones variables, por lo que no deben tratarse como un grupo homogéneo (Mahajan et al., 2018; Thurner et al., 2018).

El caso de SLC16A11 muestra la importancia de esta perspectiva, porque el haplotipo de riesgo fue frecuente en muestras mexicanas y latinoamericanas con ascendencia nativo-americana, pero raro en poblaciones europeas y africanas (Thurner et al., 2018). Este hallazgo demuestra que estudios centrados solo en poblaciones europeas pueden no detectar variantes relevantes para poblaciones con otra historia ancestral (Thurner et al., 2018).

La subrepresentación latinoamericana limita la interpretación funcional y poblacional de muchas variantes asociadas con DM2 (Mahajan et al., 2022). Aunque los estudios multiancestrales han aumentado la diversidad de muestras y mejorado la resolución de fine-mapping, muchas señales funcionales todavía se interpretan con base en datos de poblaciones europeas o de islotes humanos con ancestría limitada (Mahajan et al., 2022; Khetan et al., 2018). Esta limitación es importante para la monografía porque no permite suponer que la frecuencia, magnitud del efecto o relevancia funcional de una variante será la misma en las poblaciones ecuatorianas o latinoamericanas no estudiadas (Fuchsberger et al., 2016; Mahajan et al., 2022). Así pues, la evidencia genética debe entenderse como una base útil, pero incompleta, especialmente cuando se pretenda extrapolar los resultados a poblaciones subrepresentadas (Mahajan et al., 2018; Thurner et al., 2018).

7.2.3. MATRIZ CATEGORIZANTE Y MODELO INTEGRADOR FINAL

A partir de la lectura de los documentos analizados, la matriz categorizante permitió ordenar las variantes en cuatro niveles complementarios: señal estadística de asociación, soporte regulador, demostración funcional y conexión mecanística con el fenotipo metabólico de la DM2 (Gaulton et al., 2015; Mahajan et al., 2018).

El primer nivel corresponde con la asociación genética, entendida como la relación estadística entre una variante o locus y la DM2, aunque este tipo de resultado

no confirma causalidad ni explica por sí solo el mecanismo biológico implicado (Gaulton et al., 2015).

El segundo nivel corresponde al soporte regulador y se reconoce cuando la variante se localiza en enhancers, regiones de cromatina accesible, eQTLs, caQTLs o sitios de unión para factores de transcripción en islotes pancreáticos (Pasquali et al., 2014; Khetan et al., 2018).

El tercer nivel corresponde a la validación funcional y se cumple cuando se observa un cambio en la expresión génica, la actividad proteica, la secreción de insulina, el procesamiento de proinsulina o la respuesta al estrés en células o modelos experimentales (Thomsen et al., 2018; Wei et al., 2011; Ghura et al., 2024).

El cuarto nivel corresponde a la interpretación mecanística, que requiere conectar la variante con el gen efector, el cambio molecular, el proceso celular alterado y el fenotipo metabólico relacionado con DM2 (Thurner et al., 2018; Mahajan et al., 2022).

El modelo integrador final puede expresarse como una secuencia en la que una variante genética modifica la expresión o función de un gen, ese cambio altera un mecanismo celular beta y la alteración resultante reduce la capacidad de adaptación frente a la demanda metabólica (Mahajan et al., 2018; Thurner et al., 2018). En variantes reguladoras, el efecto puede iniciar en enhancers o regiones de cromatina abierta que modifican la expresión de genes necesarios para identidad, secreción o supervivencia beta (Pasquali et al., 2014; Khetan et al., 2018). En variantes codificantes, el efecto puede involucrar cambios en actividad proteica, procesamiento hormonal, transporte, señalización o función del gránulo secretor (Thomsen et al., 2018; Flannick et al., 2014). En variantes relacionadas con estrés del RE, el efecto puede expresarse como menor capacidad de adaptación frente a proinsulina mal plegada, estrés proteostático o apoptosis bajo condiciones metabólicas adversas (Liu et al., 2012; Ghura et al., 2024). Este modelo permite interpretar la DM2 como una enfermedad en la que múltiples variantes no causan de forma aislada el cuadro clínico, sino que modifican la

vulnerabilidad de rutas celulares que sostienen la homeostasis glucémica (Fuchsberger et al., 2016; Lu et al., 2024).

7.2.4. VACÍOS DE CONOCIMIENTOS IDENTIFICADOS

El primer vacío identificado es la distancia entre asociación genética e interpretación funcional, porque muchos loci asociados con DM2 todavía no tienen una variante causal, gen efector o mecanismo celular completamente demostrado (Gaulton et al., 2015; Mahajan et al., 2018). Este problema es especialmente relevante para variantes no codificantes, ya que pueden actuar mediante regulación distal, cromatina tridimensional o efectos dependientes del tipo celular y del estado metabólico (Pasquali et al., 2014; Khetan et al., 2018). El segundo vacío corresponde a la falta de validación funcional en células beta humanas para muchas señales genéticas, porque varios estudios dependen de modelos celulares, roedores o inferencias epigenómicas que no siempre reproducen completamente la fisiología humana (Rorsman & Ashcroft, 2018; Thurner et al., 2018). El tercer vacío es la subrepresentación de poblaciones latinoamericanas, que limita la interpretación de frecuencia alélica, tamaño de efecto y relevancia poblacional de variantes asociadas con DM2 (Mahajan et al., 2018; Thurner et al., 2018)).

El cuarto vacío se relaciona con EIF2AK3/PERK-B, porque los datos disponibles respaldan un efecto funcional contextual sobre respuesta al estrés del RE y susceptibilidad pancreática bajo estrés, pero no establecen de manera suficiente una asociación directa y generalizable con DM2 común en humanos ((Ghura et al., 2024; Liu et al., 2012). El quinto vacío se observa en SLC16A11, porque el haplotipo presenta relevancia poblacional latinoamericana y evidencia funcional inicial sobre metabolismo lipídico y localización en RE, pero su efecto directo sobre célula beta no queda demostrado en los documentos revisados (Thurner et al., 2018). Estos vacíos de conocimiento definen los límites de los resultados y hacen evidente la necesidad de

estudios multiancestrales, análisis funcionales en islotes humanos y validación experimental de variantes priorizadas (Ghura et al., 2024; Khetan et al., 2018; Mahajan et al., 2018).

8. CONCLUSIONES

1. La evidencia científica revisada permitió establecer que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial, poligénica y heterogénea, cuyo desarrollo resulta de la interacción entre la susceptibilidad genética y diversos factores metabólicos y ambientales. En este contexto, la disfunción progresiva de la célula beta pancreática constituye uno de los principales eventos biológicos que explican la pérdida del control de la homeostasis de la glucosa y la progresión de la enfermedad.

2. La revisión sistemática permitió identificar que las variantes genéticas asociadas a la diabetes mellitus tipo 2 participan en múltiples procesos celulares relacionados con la función de la célula beta pancreática, incluyendo la secreción y el procesamiento de la insulina, la regulación transcripcional, el estrés del retículo endoplasmático, la respuesta a proteínas mal plegadas y los mecanismos de supervivencia celular. Estos hallazgos evidencian que la alteración de la función beta responde a la convergencia de diversas vías biológicas y no a la acción aislada de un único gen o variante genética.

3. Los estudios analizados mostraron que la fortaleza de la evidencia disponible no es uniforme para todas las variantes genéticas. Mientras algunos genes cuentan con respaldo consistente tanto desde estudios de asociación como de validación funcional, otros continúan sustentándose principalmente en evidencia estadística o contextual. Por ello, la interpretación de las variantes asociadas a diabetes mellitus tipo 2 debe considerar el nivel de evidencia disponible y diferenciar entre asociación genética, plausibilidad biológica y demostración experimental de los mecanismos celulares implicados.

4. La revisión también evidenció una importante subrepresentación de poblaciones latinoamericanas en los estudios genéticos y funcionales relacionados con diabetes mellitus tipo 2. Esta limitación restringe la extrapolación de resultados obtenidos en otras poblaciones y pone de manifiesto la necesidad de ampliar la investigación en grupos

ancestrales diversos para comprender con mayor precisión el comportamiento poblacional de las variantes genéticas y su impacto sobre la función de la célula beta pancreática.

5. El principal aporte de esta monografía consistió en integrar información proveniente de estudios genéticos, moleculares y funcionales dentro de un mismo marco interpretativo, permitiendo relacionar variantes genéticas, genes candidatos, mecanismos celulares y procesos biológicos involucrados en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Esta integración facilita una comprensión más amplia de la enfermedad y proporciona una base conceptual que puede orientar futuras investigaciones dirigidas a esclarecer la relevancia funcional de nuevas variantes genéticas y su posible aplicación en medicina de precisión.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams, M. T., & Blum, B. (2022). Determinants and dynamics of pancreatic islet architecture. In *Islets* (Vol. 14, Number 1, pp. 82–100). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/19382014.2022.2030649

Ashcroft, F. M., & Rorsman, P. (2012). Diabetes mellitus and the β cell: The last ten years. In *Cell* (Vol. 148, Number 6, pp. 1160–1171). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.010

Back, S. H., & Kaufman, R. J. (2012). Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annual Review of Biochemistry*, *81*, 767–793. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-072909-095555

Billings, L. K., & Florez, J. C. (2010). The genetics of type 2 diabetes: What have we learned from GWAS? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1212*, 59–77. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x

Bosco, D., Armanet, M., Morel, P., Niclauss, N., Sgroi, A., Muller, Y. D., Giovannoni, L., Parnaud, G., & Berney, T. (2010). Unique arrangement of α- and β-cells in human islets of Langerhans. *Diabetes*, *59*(5), 1202–1210. https://doi.org/10.2337/db09-1177

Butler, A. E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2014). *Cell Deficit and Increased-Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes*.

Cavener, D. R., Gupta, S., & McGrath, B. C. (2010). PERK in beta cell biology and insulin biogenesis. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 21, Number 12, pp. 714–721). https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.005

Chiou, J., Zeng, C., Cheng, Z., Han, J. Y., Schlichting, M., Miller, M., Mendez, R., Huang, S., Wang, J., Sui, Y., Deogaygay, A., Okino, M. L., Qiu, Y., Sun, Y., Kudtarkar,

P., Fang, R., Preissl, S., Sander, M., Gorkin, D. U., & Gaulton, K. J. (2021). Single-cell chromatin accessibility identifies pancreatic islet cell type– and state-specific regulatory programs of diabetes risk. *Nature Genetics*, *53*(4), 455–466. https://doi.org/10.1038/s41588-021-00823-0

Claussnitzer, M., Dankel, S. N., Kim, K.-H., Quon, G., Meuleman, W., Haugen, C., Glunk, V., Sousa, I. S., Beaudry, J. L., Puviindran, V., Abdennur, N. A., Liu, J., Svensson, P.-A., Hsu, Y.-H., Drucker, D. J., Mellgren, G., Hui, C.-C., Hauner, H., & Kellis, M. (2015). FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans . *New England Journal of Medicine*, *373*(10), 895–907. https://doi.org/10.1056/nejmoa1502214

Cnop, M., Toivonen, S., Igoillo-Esteve, M., & Salpea, P. (2017). Endoplasmic reticulum stress and eIF2α phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic β cells. In *Molecular Metabolism* (Vol. 6, Number 9, pp. 1024–1039). Elsevier GmbH. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.001

Da Silva Xavier, G. (2018). The cells of the islets of langerhans. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 7, Number 3). MDPI. https://doi.org/10.3390/jcm7030054

DeForest, N., & Majithia, A. R. (2022). Genetics of Type 2 Diabetes: Implications from Large-Scale Studies. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 22, Number 5, pp. 227–235). Springer. https://doi.org/10.1007/s11892-022-01462-3

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, *58*(4), 773–795. https://doi.org/10.2337/db09-9028

Diane, A., Allouch, A., Mu-U-Min, R. B. A., & Al-Siddiqi, H. H. (2024). Endoplasmic reticulum stress in pancreatic β-cell dysfunctionality and diabetes mellitus: a promising target for generation of functional hPSC-derived β-cells in vitro. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1386471

Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 11, Number 2, pp. 98–107). https://doi.org/10.1038/nri2925

Dorrell, C., Schug, J., Canaday, P. S., Russ, H. A., Tarlow, B. D., Grompe, M. T., Horton, T., Hebrok, M., Streeter, P. R., Kaestner, K. H., & Grompe, M. (2016). Human islets contain four distinct subtypes of β cells. *Nature Communications*, *7*. https://doi.org/10.1038/ncomms11756

Eizirik, D. L., & Mandrup-Poulsen, T. (2001). A choice of death ± the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. In *Diabetologia* (Vol. 44).

Engin, F., Nguyen, T., Yermalovich, A., & Hotamisligil, G. S. (2014). Aberrant islet unfolded protein response in type 2 diabetes. *Scientific Reports*, *4*. https://doi.org/10.1038/srep04054

Flannick, J., Mercader, J. M., Fuchsberger, C., Udler, M. S., Mahajan, A., Wessel, J., Teslovich, T. M., Caulkins, L., Koesterer, R., Barajas-Olmos, F., Blackwell, T. W., Boerwinkle, E., Brody, J. A., Centeno-Cruz, F., Chen, L., Chen, S., Contreras-Cubas, C., Córdova, E., Correa, A., … Boehnke, M. (2019). Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls. *Nature*, *570*(7759), 71–76. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1231-2

Flannick, J., Thorleifsson, G., Beer, N. L., Jacobs, S. B. R., Grarup, N., Burtt, N. P., Mahajan, A., Fuchsberger, C., Atzmon, G., Benediktsson, R., Blangero, J., Bowden, D. W., Brandslund, I., Brosnan, J., Burslem, F., Chambers, J., Cho, Y. S., Christensen, C., Douglas, D. A., … Altshuler, D. (2014). Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes. *Nature Genetics*, *46*(4), 357–363. https://doi.org/10.1038/ng.2915

Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T. M., Mahajan, A., Agarwala, V., Gaulton, K. J., Ma, C., Fontanillas, P., Moutsianas, L., McCarthy, D. J., Rivas, M. A.,

Perry, J. R. B., Sim, X., Blackwell, T. W., Robertson, N. R., Rayner, N. W., Cingolani, P., Locke, A. E., Tajes, J. F., … McCarthy, M. I. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, *536*(7614), 41–47. https://doi.org/10.1038/nature18642

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Number 17, pp. 1–34). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms21176275

Gaulton, K. J., Ferreira, T., Lee, Y., Raimondo, A., Mägi, R., Reschen, M. E., Mahajan, A., Locke, A., Rayner, N. W., Robertson, N., Scott, R. A., Prokopenko, I., Scott, L. J., Green, T., Sparso, T., Thuillier, D., Yengo, L., Grallert, H., Wahl, S., … Morris, A. P. (2015). Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nature Genetics*, *47*(12), 1415–1425. https://doi.org/10.1038/ng.3437

Ghura, S., Beratan, N. R., Shi, X., Alvarez-Periel, E., Bond Newton, S. E., Akay-Espinoza, C., & Jordan-Sciutto, K. L. (2024). Genetic knock-in of EIF2AK3 variants reveals differences in PERK activity in mouse liver and pancreas under endoplasmic reticulum stress. *Scientific Reports*, *14*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-024-74362-z

Gloyn, A. L., Weedon, M. N., Owen, K. R., Turner, M. J., Knight, B. A., Hitman, G., Walker, M., Levy, J. C., Sampson, M., Halford, S., Mccarthy, M. I., Hattersley, A. T., & Frayling, T. M. (2014). *Large-Scale Association Studies of Variants in Genes Encoding the Pancreatic-Cell K ATP Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) Confirm That the KCNJ11 E23K Variant Is Associated With Type 2 Diabetes*.

Grant, S. F. A., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J., Helgason, A., Stefansson, H., Emilsson, V., Helgadottir, A., Styrkarsdottir, U., Magnusson, K. P., Walters, G. B., Palsdottir, E., Jonsdottir, T., Gudmundsdottir, T., Gylfason, A., Saemundsdottir, J., Wilensky, R. L., … Stefansson, K. (2006). Variant of

transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, *38*(3), 320–323. https://doi.org/10.1038/ng1732

Greenwald, W. W., Chiou, J., Yan, J., Qiu, Y., Dai, N., Wang, A., Nariai, N., Aylward, A., Han, J. Y., Kadakia, N., Regue, L., Okino, M. L., Drees, F., Kramer, D., Vinckier, N., Minichiello, L., Gorkin, D., Avruch, J., Frazer, K. A., … Gaulton, K. J. (2019). Pancreatic islet chromatin accessibility and conformation reveals distal enhancer networks of type 2 diabetes risk. *Nature Communications*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-019-09975-4

Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., Powers, A. C., Rhodes, C. J., Sussel, L., & Weir, G. C. (2014). β-Cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*, *37*(6), 1751–1758. https://doi.org/10.2337/dc14-0396

Harding, H. P., Zeng, H., Zhang, Y., Jungries, R., Chung, P., Plesken, H., Sabatini, D. D., & Ron, D. (2001). Diabetes Mellitus and Exocrine Pancreatic Dysfunction in Perk/ Mice Reveals a Role for Translational Control in Secretory Cell Survival. In *Molecular Cell* (Vol. 7).

Hassler, J. R., Scheuner, D. L., Wang, S., Han, J., Kodali, V. K., Li, P., Nguyen, J., George, J. S., Davis, C., Wu, S. P., Bai, Y., Sartor, M., Cavalcoli, J., Malhi, H., Baudouin, G., Zhang, Y., Yates, J. R., Itkin-Ansari, P., Volkmann, N., & Kaufman, R. J. (2015). The IRE1α/XBP1s Pathway Is Essential for the Glucose Response and Protection of β Cells. *PLoS Biology*, *13*(10), 1–22. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002277

Hetz, C., & Papa, F. R. (2018). The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. In *Molecular Cell* (Vol. 69, Number 2, pp. 169–181). Cell Press. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.017

Huising, M. O. (2020). Paracrine regulation of insulin secretion. In *Diabetologia* (Vol. 63, Number 10, pp. 2057–2063). Springer. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05213-5

International Diabetes Federation. (2025). *Diabetes Atlas*.

Ishihara, H. (2022). Metabolism-secretion coupling in glucose-stimulated insulin secretion. In *Diabetology International* (Vol. 13, Number 3, pp. 463–470). Springer. https://doi.org/10.1007/s13340-022-00576-z

Khetan, S., Kursawe, R., Youn, A., Lawlor, N., Jillette, A., Marquez, E. J., Ucar, D., & Stitzel, M. L. (2018). Type 2 diabetes-associated genetic variants regulate chromatin accessibility in human islets. *Diabetes*, *67*(11), 2466–2477. https://doi.org/10.2337/db18-0393

Laakso, M. (2019). Biomarkers for type 2 diabetes. In *Molecular Metabolism* (Vol. 27, pp. S139–S146). Elsevier GmbH. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.016

Laybutt, D. R., Preston, A. M., Åkerfeldt, M. C., Kench, J. G., Busch, A. K., Biankin, A. V., & Biden, T. J. (2007). Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*, *50*(4), 752–763. https://doi.org/10.1007/s00125-006-0590-z

Liu, J., Hoppman, N., O'Connell, J. R., Wang, H., Streeten, E. A., McLenithan, J. C., Mitchell, B. D., & Shuldiner, A. R. (2012). A functional haplotype in EIF2AK3, an ER stress sensor, is associated with lower bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research*, *27*(2), 331–341. https://doi.org/10.1002/jbmr.549

Lu, X., Xie, Q., Pan, X., Zhang, R., Zhang, X., Peng, G., Zhang, Y., Shen, S., & Tong, N. (2024). Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 9, Number 1). Springer Nature. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9

Lyssenko, V., Nagorny, C. L. F., Erdos, M. R., Wierup, N., Jonsson, A., Spégel, P., Bugliani, M., Saxena, R., Fex, M., Pulizzi, N., Isomaa, B., Tuomi, T., Nilsson, P., Kuusisto, J., Tuomilehto, J., Boehnke, M., Altshuler, D., Sundler, F., Eriksson, J. G., … Groop, L. (2009). Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nature Genetics*, *41*(1), 82–88. https://doi.org/10.1038/ng.288

Maedler, K., Sergeev, P., Ris, F., Oberholzer, J., Joller-Jemelka, H. I., Spinas, G. A., Kaiser, N., Halban, P. A., & Donath, M. Y. (2002). Glucose-induced β cell production of IL-1β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *Journal of Clinical Investigation*, *110*(6), 851–860. https://doi.org/10.1172/JCI200215318

Mahajan, A., Spracklen, C. N., Zhang, W., Ng, M. C. Y., Petty, L. E., Kitajima, H., Yu, G. Z., Rüeger, S., Speidel, L., Kim, Y. J., Horikoshi, M., Mercader, J. M., Taliun, D., Moon, S., Kwak, S. H., Robertson, N. R., Rayner, N. W., Loh, M., Kim, B. J., … Morris, A. P. (2022). Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nature Genetics*, *54*(5), 560–572. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01058-3

Mahajan, A., Taliun, D., Thurner, M., Robertson, N. R., Torres, J. M., Rayner, N. W., Payne, A. J., Steinthorsdottir, V., Scott, R. A., Grarup, N., Cook, J. P., Schmidt, E. M., Wuttke, M., Sarnowski, C., Mägi, R., Nano, J., Gieger, C., Trompet, S., Lecoeur, C., … McCarthy, M. I. (2018). Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nature Genetics*, *50*(11), 1505–1513. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6

Mccarthy, M. I., & Zeggini, E. (2009). *Genome-wide Association Studies in Type 2 Diabetes*.

Moin, A. S. M., & Butler, A. E. (2019). Alterations in Beta Cell Identity in Type 1 and Type 2 Diabetes. In *Current Diabetes Reports* (Vol. 19, Number 9). Current Medicine Group LLC 1. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1194-6

Moon, J. H., Choe, H. J., & Lim, S. (2024). Pancreatic beta-cell mass and function and therapeutic implications of using antidiabetic medications in type 2 diabetes. In *Journal of Diabetes Investigation* (Vol. 15, Number 6, pp. 669–683). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1111/jdi.14221

Pascoe, L., Tura, A., Patel, S. K., Ibrahim, I. M., Ferrannini, E., Zeggini, E., Weedon, M. N., Mari, A., Hattersley, A. T., McCarthy, M. I., Frayling, T. M., & Walker, M. (2007). Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic β-cell function. *Diabetes*, *56*(12), 3101–3104. https://doi.org/10.2337/db07-0634

Pasquali, L., Gaulton, K. J., Rodríguez-Seguí, S. A., Mularoni, L., Miguel-Escalada, I., Akerman, I., Tena, J. J., Morán, I., Gómez-Marín, C., Van De Bunt, M., Ponsa-Cobas, J., Castro, N., Nammo, T., Cebola, I., García-Hurtado, J., Maestro, M. A., Pattou, F., Piemonti, L., Berney, T., … Ferrer, J. (2014). Pancreatic islet enhancer clusters enriched in type 2 diabetes risk-associated variants. *Nature Genetics*, *46*(2), 136–143. https://doi.org/10.1038/ng.2870

Patel, S., & Remedi, M. S. (2024). Loss of β-cell identity and dedifferentiation, not an irreversible process? In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414447

Poitout, V., & Robertson, R. P. (2008). Glucolipotoxicity: Fuel excess and β-cell dysfunction. In *Endocrine Reviews* (Vol. 29, Number 3, pp. 351–366). https://doi.org/10.1210/er.2007-0023

Prasad, R. B., & Groop, L. (2015). Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes*, *6*(1), 87–123. https://doi.org/10.3390/genes6010087

Prentki, M., & Nolan, C. J. (2006). Islet β cell failure in type 2 diabetes. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 116, Number 7, pp. 1802–1812). https://doi.org/10.1172/JCI29103

Rabhi, N., Salas, E., Froguel, P., & Annicotte, J. S. (2014). Role of the unfolded protein response in β cell compensation and failure during diabetes. In *Journal of Diabetes Research* (Vol. 2014). Hindawi Publishing Corporation. https://doi.org/10.1155/2014/795171

Robertson, A. P. (2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. In *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 279, Number 41, pp. 42351–42354). https://doi.org/10.1074/jbc.R400019200

Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). PANCREATIC-CELL ELECTRICAL ACTIVITY AND INSULIN SECRETION: OF MICE AND MEN. *Physiol Rev*, *98*, 117–214. https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2017.-The

Rutter, G. A., & Sweet, I. R. (2024). Glucose Regulation of β-Cell KATP Channels: Is a New Model Needed? *Diabetes*, *73*(6), 849–855. https://doi.org/10.2337/dbi23-0031

Salinno, C., Cota, P., Bastidas-Ponce, A., Tarquis-Medina, M., Lickert, H., & Bakhti, M. (2019). β-Cell Maturation and Identity in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(21). https://doi.org/10.3390/ijms20215417

Sandhu, M. S., Weedon, M. N., Fawcett, K. A., Wasson, J., Debenham, S. L., Daly, A., Lango, H., Frayling, T. M., Neumann, R. J., Sherva, R., Blech, I., Pharoah, P. D., Palmer, C. N. A., Kimber, C., Tavendale, R., Morris, A. D., McCarthy, M. I., Walker, M., Hitman, G., … Barroso, I. (2007). Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, *39*(8), 951–953. https://doi.org/10.1038/ng2067

Schäfer, S. A., Müssig, K., Staiger, H., MacHicao, F., Stefan, N., Gallwitz, B., Häring, H. U., & Fritsche, A. (2009). A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia*, *52*(6), 1075–1082. https://doi.org/10.1007/s00125-009-1344-5

Scheuner, D., & Kaufman, R. J. (2008). The unfolded protein response: A pathway that links insulin demand with β-cell failure and diabetes. In *Endocrine Reviews* (Vol. 29, Number 3, pp. 317–333). https://doi.org/10.1210/er.2007-0039

Scheuner, D., Mierde, D. Vander, Song, B., Flamez, D., Creemers, J. W. M., Tsukamoto, K., Ribick, M., Schuit, F. C., & Kaufman, R. J. (2005). Control of mRNA translation preserves endoplasmic reticulum function in beta cells and maintains glucose homeostasis. *Nature Medicine*, *11*(7), 757–764. https://doi.org/10.1038/nm1259

Sharma, R. B., Landa-Galvan, H. V., & Alonso, L. C. (2021). Living Dangerously: Protective and Harmful ER Stress Responses in Pancreatic b-Cells. *Diabetes*, *70*(11), 2431–2443. https://doi.org/10.2337/DBI20-0033

Shrestha, N., De Franco, E., Arvan, P., & Cnop, M. (2021). Pathological β-Cell Endoplasmic Reticulum Stress in Type 2 Diabetes: Current Evidence. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.650158

Strawbridge, R. J., Dupuis, J., Prokopenko, I., Barker, A., Ahlqvist, E., Rybin, D., Petrie, J. R., Travers, M. E., Bouatia-Naji, N., Dimas, A. S., Nica, A. C., Wheeler, E., Chen, H., Voight, B. F., Taneera, J., Kanoni, S., Peden, J. F., Turrini, F., Gustafsson, S., … Florez, J. C. (2011). Genome-wide association identifies nine common variants associated with fasting proinsulin levels and provides new insights into the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, *60*(10), 2624–2634. https://doi.org/10.2337/db11-0415

Suzuki, K., Hatzikotoulas, K., Southam, L., Taylor, H. J., Yin, X., Lorenz, K. M., Mandla, R., Huerta-Chagoya, A., Melloni, G. E. M., Kanoni, S., Rayner, N. W., Bocher,

O., Arruda, A. L., Sonehara, K., Namba, S., Lee, S. S. K., Preuss, M. H., Petty, L. E., Schroeder, P., … Zeggini, E. (2024). Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature*, *627*(8003), 347–357. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07019-6

Thomsen, S. K., Raimondo, A., Hastoy, B., Sengupta, S., Dai, X. Q., Bautista, A., Censin, J., Payne, A. J., Umapathysivam, M. M., Spigelman, A. F., Barrett, A., Groves, C. J., Beer, N. L., Manning Fox, J. E., McCarthy, M. I., Clark, A., Mahajan, A., Rorsman, P., MacDonald, P. E., & Gloyn, A. L. (2018). Type 2 diabetes risk alleles in PAM impact insulin release from human pancreatic β-cells. *Nature Genetics*, *50*(8), 1122–1131. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0173-1

Thurner, M., Van De Bunt, M., M. Torres, J., & Mahajan, A. (2018). *Integration of human pancreatic islet genomic data refines regulatory mechanisms at Type 2 Diabetes susceptibility loci*. https://doi.org/10.7554/eLife.31977.001

Tsuchiya, Y., Saito, M., Kadokura, H., Miyazaki, J. ichi, Tashiro, F., Imagawa, Y., Iwawaki, T., & Kohno, K. (2018). IRE1-XBP1 pathway regulates oxidative proinsulin folding in pancreatic β cells. *Journal of Cell Biology*, *217*(4), 1287–1301. https://doi.org/10.1083/jcb.201707143

Tuomi, T., Nagorny, C. L. F., Singh, P., Bennet, H., Yu, Q., Alenkvist, I., Isomaa, B., Östman, B., Söderström, J., Pesonen, A. K., Martikainen, S., Räikkönen, K., Forsén, T., Hakaste, L., Almgren, P., Storm, P., Asplund, O., Shcherbina, L., Fex, M., … Mulder, H. (2016). Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, *23*(6), 1067–1077. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.009

Usui, M., Yamaguchi, S., Tanji, Y., Tominaga, R., Ishigaki, Y., Fukumoto, M., Katagiri, H., Mori, K., Oka, Y., & Ishihara, H. (2012). Atf6α-null mice are glucose intolerant due to pancreatic β-cell failure on a high-fat diet but partially resistant to diet-induced

insulin resistance. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *61*(8), 1118–1128. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.01.004

Varshney, A., Scott, L. J., Welch, R. P., Erdos, M. R., Chines, P. S., Narisu, N., Albanus, R. D. O., Orchard, P., Wolford, B. N., Kursawe, R., Vadlamudi, S., Cannon, M. E., Didion, J. P., Hensley, J., Kirilusha, A., Bonnycastle, L. L., Taylor, D. L., Watanabe, R., Mohlke, K. L., … Stitzel, M. L. (2017). Genetic regulatory signatures underlying islet gene expression and type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(9), 2301–2306. https://doi.org/10.1073/pnas.1621192114

Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. In *American Journal of Human Genetics* (Vol. 101, Number 1, pp. 5–22). Cell Press. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005

Volchuk, A., & Ron, D. (2010). The endoplasmic reticulum stress response in the pancreatic β-cell. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *12*(SUPPL. 2), 48–57. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01271.x

Walter, P., & Ron, D. (2011). The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. In *Science* (Vol. 334, Number 6059, pp. 1081–1086). American Association for the Advancement of Science. https://doi.org/10.1126/science.1209038

Wei, F. Y., Suzuki, T., Watanabe, S., Kimura, S., Kaitsuka, T., Fujimura, A., Matsui, H., Atta, M., Michiue, H., Fontecave, M., Yamagata, K., Suzuki, T., & Tomizawa, K. (2011). Deficit of tRNALys modification by Cdkal1 causes the development of type 2 diabetes in mice. *Journal of Clinical Investigation*, *121*(9), 3598–3608. https://doi.org/10.1172/JCI58056

Weir, G. C., & Bonner-Weir, S. (2004). *Five Stages of Evolving-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes*.

Xue, A., Wu, Y., Zhu, Z., Zhang, F., Kemper, K. E., Zheng, Z., Yengo, L., Lloyd-Jones, L. R., Sidorenko, J., Wu, Y., Agbessi, M., Ahsan, H., Alves, I., Andiappan, A., Awadalla, P., Battle, A., Beutner, F., Bonder, M. J. J., Boomsma, D., … Yang, J. (2018). Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nature Communications*, *9*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-018-04951-w

Yau, B., Ghislain, J., Kebede, M. A., Hughes, J., & Poitout, V. (2025). The role of the beta cell in type 2 diabetes: new findings from the last 5 years. In *Diabetologia* (Vol. 68, Number 10, pp. 2092–2103). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s00125-025-06499-z

10. FIGURAS

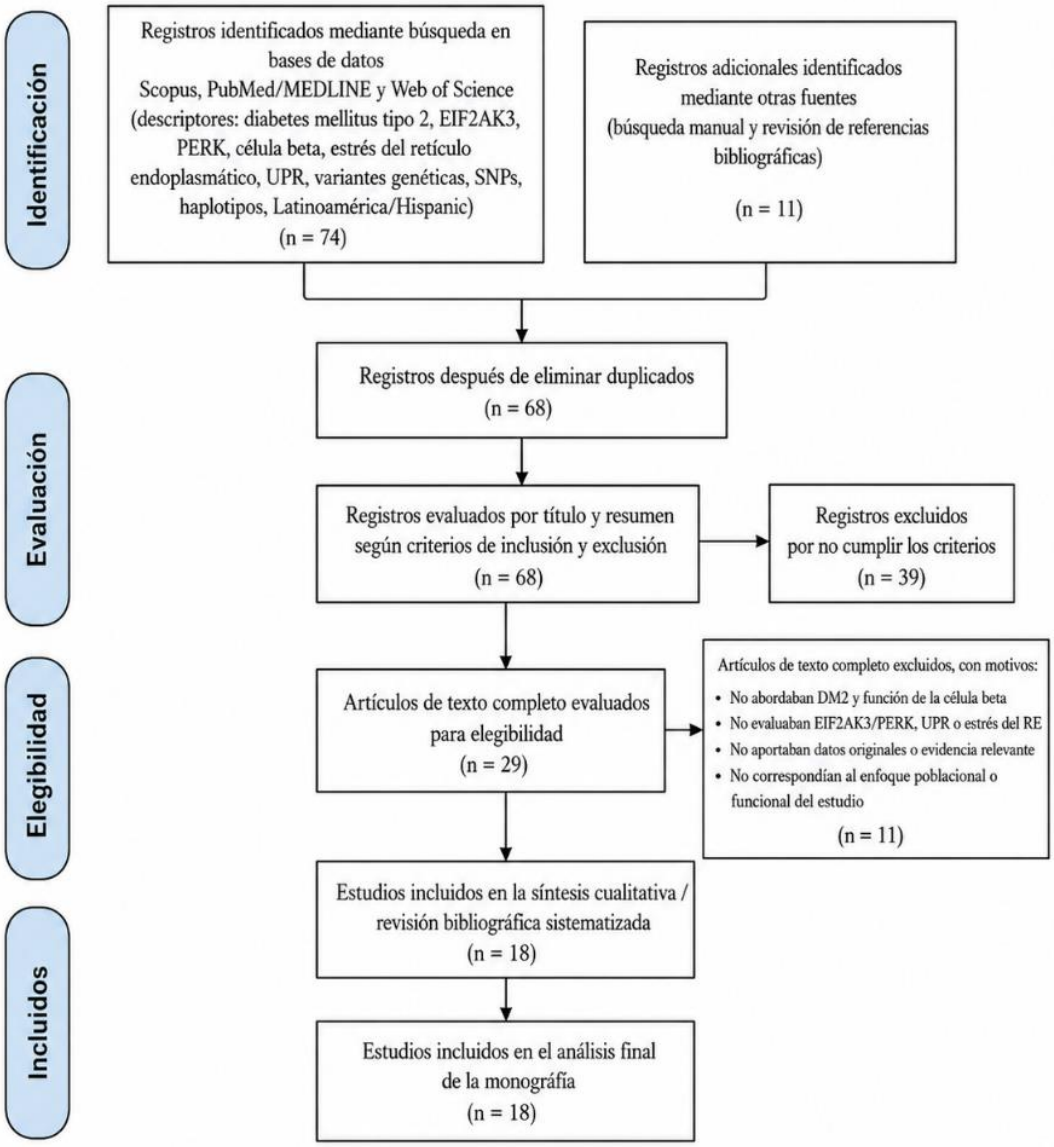


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión bibliográfica sistematizada.

El diagrama muestra las etapas de identificación, evaluación, elegibilidad e inclusión de estudios aplicadas durante la revisión bibliográfica sistematizada. Se presentan los registros identificados mediante búsqueda en bases de datos y otras fuentes, los registros excluidos, los artículos evaluados a texto completo y los estudios finalmente incluidos en el análisis.

Nota. Adaptado de Page et al. (2021), declaración PRISMA 2020. Abreviaturas: DM2, diabetes mellitus tipo 2; EIF2AK3, eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3; PERK, protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase; UPR, unfolded protein response; SNPs, single nucleotide polymorphisms.

11. TABLAS

Tabla 1. Genes, variantes y haplotipos asociados con función beta pancreática, secreción de insulina, procesamiento hormonal, regulación epigenómica, estrés del retículo endoplasmático o riesgo poblacional de Diabetes mellitus tipo 2.

GEN/LOCUS	VARIANTE O HAPLOTIPO	EFECTO PRINCIPAL	MECANISMO RELACIONADO	EVIDENCIA E INTERPRETACIÓN
TCF7L2	DG10S478, rs12255372, rs7903146	Riesgo	Función beta, secreción de insulina y rasgos de proinsulina	Locus clásico de riesgo para DM2, con asociación genética replicada y relación plausible con función beta. Grant et al. (2006); Strawbridge et al. (2011).
MTNR1B	rs10830963	Riesgo funcional	Mayor expresión en islotes y menor secreción temprana de insulina	Presenta evidencia genética, eQTL en islotes y estudios funcionales que conectan la variante con alteración secretora beta. Lyssenko et al. (2009); Tuomi et al. (2016).
KCNJ11	E23K	Riesgo	Canal KATP, excitabilidad beta y acoplamiento metabolismo-secreción	Variante codificante con alta plausibilidad funcional en la secreción de insulina. Gloyn et al. (2003).
ABCC8	Exón 16–3t/c; exón 18 T/C	No confirmado	Subunidad SUR1 del canal KATP	Gen funcionalmente relevante, aunque las variantes revisadas no mostraron asociación robusta con DM2 en el estudio citado. Gloyn et al. (2003).
CDKAL1	rs10946398 y variantes del locus	Riesgo funcional	Traducción de proinsulina, respuesta de insulina y estrés del RE	Fuerte evidencia por asociación con el fenotipo beta y modelos funcionales en ratón. Pascoe et al., (2007); Wei et al., (2011).
HHEX/IDE	rs1111875	Riesgo	Menor respuesta temprana de insulina y menor sensibilidad beta a glucosa	Se relaciona con fenotipos fisiológicos de función beta, aunque el mecanismo molecular específico permanece menos definido. Pascoe et al. (2007).
PAM	rs78408340, p.Ser539Trp	Riesgo funcional	Vía secretora y liberación de insulina	Evidencia funcional fuerte en células beta humanas e islotes primarios. Thomsen et al. (2018).
PAM	rs35658696, p.Asp563Gly	Riesgo funcional	Actividad catalítica, expresión génica y posible regulación enhancer	Variante con efecto proteico y regulador convergente sobre la función beta. Thomsen et al. (2018).
SLC30A8	p.Arg138*, p.Lys34Serfs*50 y otras truncantes	Protección	ZnT8, gránulos secretores, zinc e insulina	Ejemplo sólido de variantes de pérdida de función con efecto protector frente a DM2. Flannick et al. (2014).
SLC30A8	rs11558471 y variantes relacionadas	Rasgo funcional	Proinsulina en ayunas y procesamiento hormonal	Relación con rasgos intermedios de función secretora, aunque no constituye por sí sola evidencia causal completa. Strawbridge et al. (2011).

Tabla 1. Genes, variantes y haplotipos asociados con función beta pancreática, secreción de insulina, procesamiento hormonal, regulación epigenómica, estrés del retículo endoplasmático o riesgo poblacional de DM2. (continuación.)

GEN/LOCUS	VARIANTE O HAPLOTIPO	EFECTO PRINCIPAL	MECANISMO RELACIONADO	EVIDENCIA E INTERPRETACIÓN
PCSK1	rs6235	Rasgo funcional	Procesamiento de proinsulina por prohormona convertasa 1/3	Gen responsable de la maduración hormonal; su interpretación en DM2 debe estar relacionada al rasgo intermedio. Strawbridge et al. (2011).
MADD	rs10501320, rs10838687	Rasgo funcional	Proinsulina en ayunas y rasgos glucémicos	Sugiere relación con el procesamiento o la secreción, pero el mecanismo preciso no está totalmente aclarado. Strawbridge et al., (2011).
ARAP1	rs11603334	Efecto complejo	Proinsulina, glucosa en ayunas, función beta y riesgo de DM2	Apunta a una relación con el procesamiento o la secreción, pero el mecanismo exacto no se conoce del todo. Strawbridge et al., (2011).
VPS13C/C2CD4A/B	rs4502156	Riesgo / rasgo funcional	Proinsulina, HOMA-B e índice insulinogénico	Locus útil para relacionar procesamiento hormonal y función beta, con mecanismo todavía no totalmente definido. Strawbridge et al. (2011).
WFS1	rs10010131, rs6446482, rs734312	Riesgo	Estrés del RE, supervivencia beta y secreción de insulina	Gen relevante para la supervivencia beta y el riesgo compartido de DM2. Sandhu et al., (2007). Schäfer et al. (2009).
WFS1	rs10010131	Riesgo funcional	Secreción inducida por GLP-1	Evidencia funcional de alteración secretora beta dependiente de incretina. Schäfer et al., (2009).
EIF2AK3/PERK	Haplotipo PERK-B: rs867529, rs13045, rs1805165	Funcional contextual / incierto para DM2 directa	UPR, fosforilación de eIF2α, estrés del RE y apoptosis pancreática	Haplotipo funcional importante para la vulnerabilidad celular bajo estrés del RE, pero no debe ser presentado como asociación directa suficiente con DM2 común. Liu et al. (2012). Ghura et al. (2024).
SLC16A11	Haplotipo con cuatro sustituciones de aminoácidos	Riesgo poblacional	Metabolismo lipídico, localización en RE y acumulación de triacilglicéridos	Importante para riesgo de DM2 en población mexicana/latinoamericana, aunque no se demuestra mecanismo beta directo. Thurner et al. (2014)
Enhancers de islotes	Variantes en clusters de enhancers activos	Riesgo regulador	Unión de PDX1, FOXA2, NKX2.2, NKX6.1 y MAFB	Clave de categoría para interpretar variantes no codificantes asociadas con función de islotes Pasquali et al. (2014).
caQTLs de islotes	SNPs que modifican accesibilidad cromatínica	Efecto regulador	Ganancia o pérdida de accesibilidad en elementos cis-reguladores	Permiten conectar la asociación genética con las consecuencias moleculares en islotes humanos. Khetan et al. (2018).

Tabla 2. Matriz categorizante para interpretar el nivel de evidencia de variantes asociadas con diabetes mellitus 2 y función beta pancreática.

NIVEL DE EVIDENCIA	PREGUNTA QUE RESPONDE	TIPO DE DATO ESPERADO	EJEMPLO DENTRO DE LA REVISIÓN	INTERPRETACIÓN
Asociación genética	¿La variante o locus se asocia con DM2 o con un rasgo glucémico?	GWAS, estudio de asociación, metaanálisis o secuenciación	TCF7L2, KCNJ11, MTNR1B, WFS1	Indica relación estadística, pero no demuestra mecanismo causal
Evidencia fisiológica	¿La variante se relaciona con secreción, proinsulina, glucosa o función beta medida en humanos?	OGTT, IVGTT, clamp, insulinogenic index, proinsulina en ayunas	MTNR1B, CDKAL1, HHEX/IDE, PCSK1	Conecta el locus con un rasgo funcional, pero no siempre identifica el mecanismo molecular
Evidencia reguladora	¿La variante modifica expresión génica o regulación en islotes?	eQTL, caQTL, ATAC-seq, ChIP-seq, enhancers, cromatina abierta	MTNR1B, enhancers de islotes, caQTLs	Sugiere que la variante puede actuar por regulación génica o epigenómica
Evidencia funcional	¿La variante o gen altera una función celular medible?	Ensayos en células beta, islotes, modelos animales o actividad proteica	PAM, CDKAL1, SLC30A8, EIF2AK3/PERK-B	Aporta evidencia directa de efecto molecular o celular
Evidencia mecanística	¿Existe una cadena variante - gen - mecanismo - fenotipo?	Integración de asociación, regulación, función celular y fenotipo metabólico	PAM, MTNR1B, CDKAL1	Permite una interpretación causal más fuerte, aunque siempre dependiente del diseño experimental

12. ANEXOS

Anexo 1. Ecuaciones de búsquedas utilizadas

Ecuación 1. Búsqueda general sobre DM2, variantes genéticas y célula beta pancreática

(("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR T2D[Title/Abstract]) AND ("genetic variation"[MeSH Terms] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[MeSH Terms] OR "genetic variant"[Title/Abstract] OR "genetic variants"[Title/Abstract] OR SNP[Title/Abstract] OR SNPs[Title/Abstract] OR loci[Title/Abstract] OR haplotype[Title/Abstract] OR haplotypes[Title/Abstract] OR GWAS[Title/Abstract] OR "genome-wide association"[Title/Abstract]) AND ("pancreatic islets"[MeSH Terms] OR "pancreatic beta cell"[Title/Abstract] OR "pancreatic beta cells"[Title/Abstract] OR "beta cell"[Title/Abstract] OR "beta cells"[Title/Abstract] OR "pancreatic islets"[Title/Abstract]) AND ("insulin secretion"[Title/Abstract] OR "beta cell dysfunction"[Title/Abstract] OR "glucose homeostasis"[Title/Abstract] OR "endoplasmic reticulum stress"[Title/Abstract] OR "unfolded protein response"[Title/Abstract] OR apoptosis[Title/Abstract] OR "mitochondrial dysfunction"[Title/Abstract])) AND (english[Language] OR spanish[Language]) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2026/06/01"[Date - Publication])

Ecuación 2. Búsqueda complementaria sobre genes específicos asociados a DM2 y función beta

(("type 2 diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR T2D[Title/Abstract]) AND (TCF7L2[Title/Abstract] OR SLC30A8[Title/Abstract] OR KCNJ11[Title/Abstract] OR WFS1[Title/Abstract] OR EIF2AK3[Title/Abstract] OR PERK[Title/Abstract]) AND ("beta cell"[Title/Abstract] OR "beta cells"[Title/Abstract] OR "pancreatic islets"[Title/Abstract] OR "insulin secretion"[Title/Abstract] OR "beta cell dysfunction"[Title/Abstract] OR "endoplasmic reticulum stress"[Title/Abstract])) AND (english[Language] OR spanish[Language]) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2026/06/01"[Date - Publication])

Ecuación 3. Búsqueda complementaria sobre estrés del retículo endoplasmático, UPR y supervivencia celular

(("type 2 diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR T2D[Title/Abstract]) AND ("pancreatic beta cell"[Title/Abstract] OR "beta cell"[Title/Abstract] OR "pancreatic islets"[Title/Abstract]) AND ("endoplasmic reticulum stress"[Title/Abstract] OR "unfolded protein response"[Title/Abstract] OR UPR[Title/Abstract] OR apoptosis[Title/Abstract] OR "mitochondrial dysfunction"[Title/Abstract] OR "cell survival"[Title/Abstract])) AND (english[Language] OR spanish[Language]) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2026/06/01"[Date - Publication])

Ecuación 4. Búsqueda complementaria sobre variantes genéticas en poblaciones latinoamericanas, hispanas o mestizas

(("type 2 diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR T2D[Title/Abstract]) AND ("genetic variant"[Title/Abstract] OR "genetic variants"[Title/Abstract] OR SNP[Title/Abstract] OR SNPs[Title/Abstract] OR GWAS[Title/Abstract] OR "genome-wide association"[Title/Abstract]) AND ("Latin America"[Title/Abstract] OR Latin American[Title/Abstract] OR Hispanic[Title/Abstract] OR Latino[Title/Abstract] OR "admixed population"[Title/Abstract] OR "admixed populations"[Title/Abstract] OR Ecuador[Title/Abstract])) AND (english[Language] OR spanish[Language]) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2026/06/01"[Date - Publication]).