

# Nefropatía por diabetes mellitus tipo 2: un rasgo multifactorial con umbral y su mapa mórbido cromosómico

Roberto Carlos Rosales-Gómez,<sup>1</sup>  
 José de Jesús López-Jiménez,<sup>2</sup>  
 Nelly Yazmine Núñez-Reveles,<sup>3</sup>  
 Ana Elizabeth González-Santiago,<sup>4</sup>  
 Sergio Alberto Ramírez-García<sup>5</sup>

## RESUMEN

La nefropatía causada por la diabetes mellitus tipo 2 es un rasgo multifactorial cuyo umbral o límite para que se exprese el fenotipo depende del efecto aditivo de múltiples *loci* y diversos factores ambientales propios de cada población. A partir de la secuenciación del genoma humano se han encontrado más *loci* de susceptibilidad a través de los estudios de enlace y asociación. Los estudios de asociación muestran 69 *loci* involucrados, mientras que por estudios de enlace genético se han encontrado 24. Entre los factores ambientales se han informado las comidas genéticamente desconocidas y el consumo excesivo de bebidas con adulcorantes. Sin embargo, a pesar de evidencia amplia acerca del componente genético para el desarrollo de daño renal, no se descarta la participación del ambiente, evidente en algunos estudios perinatales. Uno de los abordajes que se propone dada la heterogeneidad genética que influye en la nefropatía son los estudios de epistasia, los cuales cobrarán mayor relevancia en la actualidad.

## SUMMARY

Type 2 diabetes nephropathy is a multifactorial trait whose threshold or limit for the phenotypic expression depends on the additive effect of multiple loci and environmental factors that are specific to each population. After the sequencing of human genome more susceptibility loci through linkage studies and association have been found. The association studies showed involvement 69 loci, whereas genetic linkage studies involved 24 loci. Among environmental factors, genetically unknown foods and excessive consumption of beverages with sweeteners has been reported. However, despite wide evidence in the genetic component in the development of kidney damage, the environment participation is not evident in several perinatal studies. One of the approaches proposed given the genetic heterogeneity that influences nephropathy, are epistasis studies, which will become increasingly important in the upcoming years.

<sup>1</sup>División de Medicina Molecular

<sup>2</sup>División de Genética

<sup>3</sup>Instituto de Genética Humana

<sup>4</sup>Instituto de Enfermedades Crónicas-Degenerativas

<sup>5</sup>Unidad de Investigación en Epidemiología Genética, Clínica, Bioinformática en Enfermedades Neurodegenerativas y Metabólicas Crónicas, DIF-Chapala, Jalisco, México

Autores 1 y 2, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México  
 Autores 3 y 4, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) es un problema de salud mundial. Esto se debe a las complicaciones como la nefropatía, que incapacitan a personas en edad productiva.<sup>1</sup> En México, la frecuencia de la enfermedad renal producida por la DM tipo 2 puede variar según la región y la fase en que son captados los pacientes, por ejemplo: el Registro de Diálisis y Transplante de Jalisco (REDTJAL) muestra una frecuencia relativa de 51 %.<sup>2</sup> En algunas regiones se ha captado a los pacientes diabéticos en la fase de microalbuminuria; en la región de occidente se ha informado hasta 50 %, en la región noreste 75 % y en la región sur 35 %; en la región centro se ha informado un rango que va de 9 a 75 %.

Otro estudio transversal realizado en pacientes con DM tipo 2 en población del sur de México muestra que 36 % de los diabéticos estudiados presenta una alteración en la tasa albúmina/creatinina en orina > 300 mg (fase IV o nefropatía establecida), 36 % de estos pacientes presenta una relación albúmina/creatinina en orina de 30 a 300 mg (fase III o microalbuminuria).<sup>2-7</sup>

La nefropatía por DM tipo 2 es un rasgo complejo o enfermedad multifactorial, por lo que el desarrollo de esta complicación depende del efecto aditivo de la variación en los genes y de la interacción con los factores ambientales, de tal forma que se pueden tener mutaciones o polimorfismos en los genes que predisponen para el deterioro renal, sin embargo, el daño renal no se desarrolla sin la dia-

Comunicación con:

Ana Elizabeth

González-Santiago.

Tel: (376) 765 2325.

Correo electrónico:

sangoae\_dunga5@hotmail.com;

sergio7genetica@hotmail.com

## Palabras clave

nefropatías diabéticas  
 complicaciones de la diabetes  
 riñón  
 diabetes

## Key words

diabetic nephropathies  
 diabetes complications  
 kidney  
 diabetes

betes mellitus. La génesis y progresión de las fases iniciales hacia las etapas clínicas tardías de la nefropatía están influidas por la variación genética propia de cada población, la edad, el sexo, los factores metabólicos y los hemodinámicos, tales como la hiperglucemia, los niveles elevados de triglicéridos y colesterol, el índice de masa corporal alto, la hipertensión y el control metabólico.<sup>8-10</sup>

En el estudio ADVANCE se mostró que en personas con DM tipo 2 de ocho años de evolución, cuando se redujo la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 7.3 a 6.5 % disminuyó el desarrollo de nefropatía en 20 a 30 % para las complicaciones microvasculares. Sin embargo, aun con control metabólico y de los factores ambientales que favorecen la progresión del daño orgánico, en muchos casos es inevitable el deterioro renal, lo que evidencia la participación de factores genéticos. La participación de éstos se ve reflejada en los resultados de los estudios familiares, de ligamiento y de asociación con marcadores moleculares en población sin parentesco, realizados en diferentes regiones del mundo.<sup>11</sup>

En el primer nivel de atención en salud es necesario conocer los factores genéticos para seleccionar grupos de riesgo y establecer medidas preventivas que reduzcan el número de diabéticos con daño renal, por ello el objetivo de este trabajo es presentar un análisis del componente genético y ambiental, así como su interacción y su contribución a la patogénesis de la nefropatía por DM tipo 2.

### La nefropatía diabética en diferentes grupos étnicos

Existen tres comunidades donde la prevalencia de la DM tipo 2 es alta y también sus complicaciones: los primeros pobladores de Canadá, los indios pima y los indios chippewa en Estados Unidos. En estas comunidades el factor genético tiene una alta participación en el desarrollo de la nefropatía diabética. Los primeros pobladores de Canadá radicados en Manitoba presentan una frecuencia de nefropatía entre 25 y 60 %, tienen un riesgo tres veces mayor de presentar la enfermedad renal en comparación con la población general y 6.5 veces más riesgo de requerir diálisis que las personas no nativas. Por otra parte, los indios pima de Estados Unidos presentan una frecuencia de 38.9 % de proteinuria y tienen 23 veces más riesgo de enfermedad renal en comparación con la población general.<sup>12-14</sup> Los indios chippewa del Norte de Minnesota presentan alta frecuencia de proteinuria asociada con la diabetes mellitus (47.9 %), es mayor en los diabéticos de más

### Cuadro I Genes asociados con nefropatía por diabetes mellitus tipo 2

Gen/vía metabólica	Locus
Componentes de la barrera de filtración	
<i>HSPG2</i>	1p36.1-p34
<i>TJP1</i>	15q13
<i>LMNA</i>	1q21.2-q21.3
<i>MMP9</i>	20q11.2-q13.1
<i>ELMO-1</i>	7p14
<i>MEP1B</i>	18q12.2-q12.3
Metabolismo de carbohidratos	
<i>AKR1B10</i>	7q33
<i>RAGE</i>	14q32
Metabolismo de lípidos	
<i>LPL</i>	8p22
<i>LIPC</i>	15q21-q23
<i>APOE</i>	19q13.2
<i>APOC3</i>	11q23.1-q23.2
<i>FABP2</i>	14q32
Reguladores metabólicos de la saciedad, apetito y obesidad	
<i>NPY</i>	8p22
<i>Ghr1</i>	6 E3; 6 49.7
cM	
<i>IGFBP1</i>	7p13-p12
<i>PCSK1</i>	5q15-q21
Reguladores del metabolismo de carbohidratos y lípidos	
<i>ESR1</i>	6q25.1
<i>PRKCB1</i>	16p11.2
<i>ENDP1</i>	6q22-23
<i>PPARG</i>	3p25
Reguladores del estrés metabólico	
<i>MTHFR</i>	1p36.3
<i>GSTO1</i>	10q25.1
<i>PON</i>	7q21.3
<i>CAT</i>	11p13
<i>COMT</i>	22q11.1
<i>p22phox</i>	16q24
<i>SOD2</i>	6q25.3
Factores hemodinámicos y vasculares	
<i>AGT</i>	1q42-q43
<i>ACE</i>	17q23.3
<i>NOS3</i>	7q36
<i>NPR1</i>	1q21-q22
<i>VEGFA</i>	6p12
<i>CYPB2</i>	8q21-q22
<i>BDKRB2</i>	14q32.1-q32.2
<i>CNDP1</i>	18q22.3
<i>AM</i>	11p15.4
<i>CMA1</i>	14q11.2
Electrolitos y oligoelementos	
<i>SLC12A3</i>	16q13
<i>HFE</i>	6p21.3
Cascada inflamatoria	
<i>CCR5</i>	3p21.31
<i>NFKBIA</i>	14q13
<i>CCR2</i>	3p21.31
<i>IL6</i>	7p21
<i>TNF<math>\alpha</math></i>	6p21.3
<i>SELL</i>	1q23-q25
<i>MCP1</i>	1p34
<i>SELPLG</i>	12q24
Fibrogénicos	
<i>TGF<math>\beta</math>1</i>	19q13.1
<i>SERPINE1</i>	7q21.3-q22
Expresión de genes	
<i>TSC2</i>	16p13.3
<i>TCF7L2</i>	10q25.3

de 10 años de evolución (57 %) y menor en los diabéticos con menos de 10 años (40 %).<sup>15</sup>

Diferentes estudios revelan la influencia del grupo étnico o poblacional en el desarrollo de la nefropatía diabética. Los afroamericanos, nativos americanos e hispanos tienen mayor riesgo en comparación con los caucásicos. Un estudio en veteranos radicados en Estados Unidos muestra que las personas de origen afroamericano tienen un riesgo de desarrollo (razón de momios) de 1.3, los americanos nativos de 1.5, los hispanos de 0.82, los caucásicos de 2.27, los mexicanoamericanos de 2.13 y otras etnias, 2.93.<sup>16</sup>

## Presentación en las familias

En población del continente americano se ha informado agregación y agrupación familiar para la nefropatía diabética, sin embargo, ningún modelo mendeliano simple (forma monogénica) explica el desarrollo del daño renal. En población de Estados Unidos se ha estimado un riesgo de desarrollo para la agrupación familiar de 2.5.<sup>17-19</sup> Los *propositi* con antecedentes familiares de primer grado con DM tipo 2 o nefropatía tienen mayor riesgo de progresión y de deterioro de la función renal en comparación con quienes no tienen familiares afectados.<sup>20-23</sup>

## Estudios de segregación y heredabilidad

Los estudios de segregación aportan qué fracción de un rasgo normal o patológico es determinado por los genes y con qué modelo se explica mejor. Son estudios que se deben realizar previos a los estudios de enlace genético. Dos de las investigaciones más relevantes en América son el realizado en indios pima y en población de Boston. El análisis en los indios pima aporta que la nefropatía puede ser mejor explicada mediante un modelo dominante en el cual hay un gen con una participación mayor. El estudio realizado en Boston explica la nefropatía por un modelo recesivo, en el cual la suma de varios genes con participación menor son los determinantes para desarrollar la nefropatía. El modelo estadístico en genética que mejor explica el desarrollo de la nefropatía es el multifactorial. En algunas poblaciones puede haber genes con una participación mayor y en otras, genes con menor participación.<sup>23-27</sup>

Los estudios de heredabilidad refieren el porcentaje de la enfermedad determinado por los genes en relación con el ambiente, para el caso de la

DM tipo 2 evidencian la herencia multifactorial con umbral, donde participan factores genéticos y ambientales, cuya combinación modula el límite (labilidad) para que se desarrolle el fenotipo. El cociente de excreción de albúmina/proteínas (PDR) es uno de los marcadores de la progresión del daño renal que está influido por estos factores.<sup>28</sup> En un estudio en gemelos blancos no hispanos con tipo 2, en indios pima y en familias de Boston se ha evaluado la tasa de heredabilidad, la cual resultó en un rango que va de 0.21 a 0.75. El estudio sustenta la participación de un gen mayor determinante de la tasa PDR.<sup>28</sup> Los resultados de los estudios de heredabilidad sugieren que existen genes que influyen en la albuminuria y la función renal en las familias con DM tipo 2.

## Estudios de asociación y de enlace genético

Como resultado de varios estudios de asociación se han encontrado más de 69 *loci* implicados en el desarrollo de la nefropatía causada por DM tipo 2, los cuales están distribuidos en todos los cromosomas, excepto en 9, 21 y Y, como se observa en la figura 1. Estos *loci* codifican para proteínas que forman parte de la barrera de filtración o que participan en el metabolismo de carbohidratos o lípidos. Algunos genes codifican para proteínas reguladoras del estrés oxidativo, de la cascada de inflamación y están involucrados en la vía de la fibrogénesis, como se aprecia en el cuadro I. Los *loci* confieren diferente grado de riesgo: un mismo marcador en una población confiere un mayor riesgo y en otra un riesgo mucho menor, como se puede apreciar para los marcadores del gen que codifica para la enzima convertidora de angiotensina (cuadro II), estas diferencias se deben al resto de la carga genética. También los marcadores pueden ser específicos para cada población (cuadro II).<sup>29-84</sup>

La búsqueda en el genoma de *loci* participantes en los grupos de familias ofrece una gran ayuda para identificar más componentes genéticos, además aporta el conocimiento de la localización de genes de susceptibilidad. Por

**Cuadro II**  
**Polimorfismos y riesgo de desarrollar nefropatía en diabetes mellitus tipo 2**

Gen	Marcador	País	Población	RM
<i>ACE</i>	DIP, DD	China	Asiática	2.8
<i>ACE</i>	DIP, DD	India	Asiática	3.12
<i>ACE</i>	DIP, DD	Brasil	Caucásica, afroamericana	3.19
<i>ACE</i>	DIP, DD	Corea	Asiática	4.12
<i>AKR1N10</i>	T106C, TT o CC	China	Asiática	2.5
<i>AKR1N10</i>	(CA)n, Z2	China	Asiática	2.6
<i>AKR1N10</i>	T106C, TT	Japón	Asiática	4.7
<i>APO E</i>	E4/E2	Japón	Asiática	3.2
<i>CCR5</i>	G59029A, GA	Japón	Asiática	2.41
<i>FABP2</i>	A54T	Brasil	Caucásica, afroamericana	2.7
<i>MTHFR</i>	C677T, CT o TT	Polonia	Caucásica	2.46
<i>NFKB1A</i>	A/G UTR3', AA	Alemania	Caucásica	3.59
<i>NPY</i>	Leu7Pro	Finlandia	Caucásica	3.1
<i>SLC12A3</i>	SNP47, Alelo A	Japón	Asiática	2.31
<i>SLC12A3</i>	SNP 52, alelo A	Japón	Asiática	2.53

RM = razón de momios

**Rosales-Gómez RC  
et al.  
Nefropatía  
por diabetes mellitus  
tipo 2**

este tipo de estudios se han mapeado *loci* de susceptibilidad para el desarrollo de la nefropatía por DM tipo 2 en la mayoría de los cromosomas, excepto para 1, 5, 11, 14 y 19. Por estudios de enlace se han encontrado *loci* en los cromosomas 3, 6, 7, 8, 10, 16 y 17 que influyen en el filtrado glomerular, los niveles de creatinina y la depuración de creatinina, como se observa en el cuadro III.<sup>85-90</sup> El mapa mórbido de los cromosomas implicados en el desarrollo de la nefropatía por DM tipo 2 se puede apreciar en la figura 1, la cual muestra que no hay participación del cromosoma Y.

### Heterogeneidad y variación genética

La heterogeneidad genética refiere el hecho de que más de un gen puede ser responsable de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, entre ellas la nefropatía, sin embargo, no se ha identificado un

gen responsable o una mutación con efecto principal. Cuando se presenta una variación con efecto leve (polimorfismo) en las familias, la nefropatía se produce por el efecto aditivo de la variación en más de un alelo o gen. Hasta la fecha, los estudios de asociación y de enlace genético muestran 93 *loci* que afectan el desarrollo de la nefropatía por DM tipo 2 (cuadro I). No se han descrito todas las combinaciones posibles que modulan el desarrollo de la nefropatía. Por ejemplo, en asiáticos taiwaneses, la acción combinada de los *loci* para *RXRG* (receptor gamma esteroideo X) y *EGFR* (receptor del factor de crecimiento epidérmico), así como para *HSPG* con *APOE*, confiere mayor susceptibilidad para desarrollar nefropatía.<sup>91</sup>

### Estudios en población mexicana

Son limitados los estudios que se han realizado en población mexicana en la búsqueda de los genes aso-

**Cuadro III**  
**Estudios de enlace genético en nefropatía por diabetes mellitus tipo 2**

Rasgo	Cromosoma	Marcador	LOD	Población
Nefropatía establecida	2	rs7583314	2.23	Hindú americana
Creatinina sérica	3	D3S2418	2.21	Afroamericana
Nefropatía establecida	3	D3S3053	1.48	Indios pima, Arizona
Nefropatía establecida	4	rs15664585	3.13	Afroamericana
Tasa de filtración glomerular	6	D6S1040	2.08	Afroamericana
Nefropatía establecida	6	rs1885615	2.77	Europea americana
Nefropatía establecida	6	17 SNP	2.26	Caucásicos, blancos no hispanos, africana
Depuración de creatinina	7	D7S1818	1.84	Afroamericana
Nefropatía establecida	7	D7S500	2.73	Turca, indios pima
Nefropatía establecida	7	D7S1804	2.28	Indios pima, Arizona
Nefropatía establecida	7	rs1375237	1.78	Hindú americana
Nefropatía establecida	7	rs798485	1.84	Europea americana
Nefropatía establecida	7	D7S3051	3.61	Afroamericanos
Tasa de filtración glomerular	8	D8S256	1.8	Afroamericana
Nefropatía establecida	9	D9S910	1.12	Indios pima, Arizona
Nefropatía establecida	9	D9S302	1.28	Indios pima, Arizona
Creatinina sérica	10	D10S1432	2.53	Afroamericana
Nefropatía establecida	12	D12S349	1.45	Carolina, USA
Nefropatía establecida	12	D12S86	1.45	Carolina, USA
Nefropatía establecida	12	rs1492254, rs2063508	2.02	Afroamericana
Nefropatía establecida	13	rs641383	2.21	Mexicoamericana
Nefropatía establecida	15	rs472579	1.79	Hindú americana
Depuración de creatinina	16	D16S539	3.56	Afroamericana
Nefropatía establecida	16	rs1001937	1.9	Hindú americana
Depuración de creatinina	17	D17S1298	2.08	Afroamericana
Nefropatía establecida	18	D18S469D18S58	6.1	Turca, indios pima
Nefropatía establecida	20	D20S115	1.83	Indios pima, Arizona
Nefropatía establecida	20	D20S194	1.48	Carolina, USA
Nefropatía establecida	21	rs145472	1.94	Hindú americana
Nefropatía establecida	22	rs138777	2.38	Afroamericana

ciados con el desarrollo de nefropatía por DM tipo 2. En población del centro de México, un estudio muestra la asociación de alelos mutantes de los polimorfismos *Scal* y *BstXI* del gen *hANP*, con una razón de momios de 0.60 y 0.51 para el desarrollo de albuminuria, lo que sugiere que son factores de protección.<sup>92</sup> Otro estudio en población del Centro de México y del Occidente de México muestra asociación del genotipo homocigoto D del polimorfismo *I/D* del gen *ACE* con la nefropatía incipiente, así como con la nefropatía establecida, con una razón de momios mayor a 2.8.<sup>93,94</sup> Dado que estos marcadores están validados, sería importante implementarlos como herramienta diagnóstica en el primer nivel de atención a las personas con factores de riesgo, para prevenir el desarrollo la nefropatía diabética.

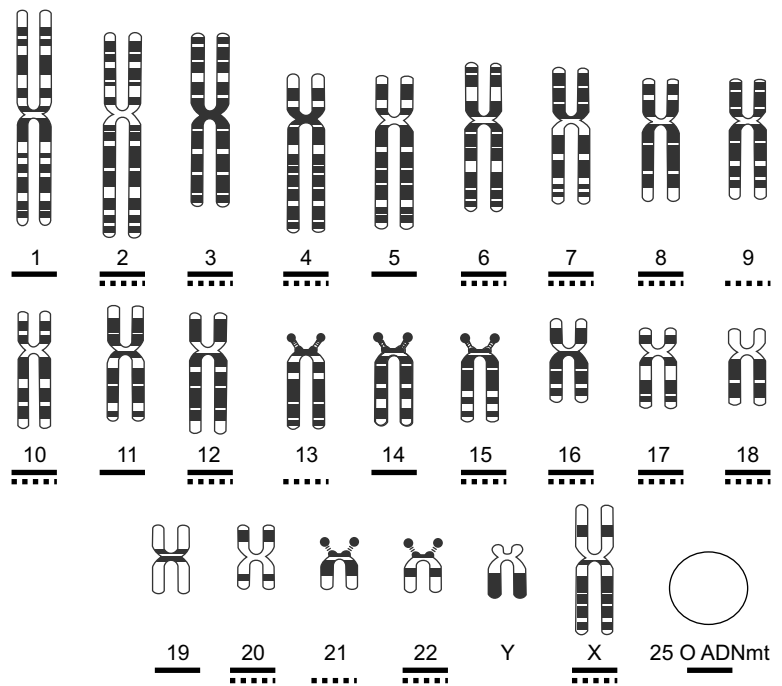
### Factores ambientales en la nefropatía diabética

Los factores ambientales que contribuyen a la progresión de la nefropatía diabética se pueden clasificar en metabólicos, vasculares, antropométricos y otros, como se aprecia en la figura 2. Los factores metabólicos más estudiados en las diferentes poblaciones de América incluyen la hipertrigliceridemia, obesidad central, el pobre control glucémico, glucemia en ayuno anormal, niveles de HbA1c mayores a 7%. Entre los factores vasculares se incluyen la hipertensión arterial sistémica y los niveles elevados de presión arterial sistólica. Los factores antropométricos incluyen el índice masa corporal mayor de 30. Entre los factores misceláneos se encuentran los factores perinatales, la historia familiar de nefropatía diabética, la duración de la DM tipo 2 (más de 20 años), así como la historia de alcoholismo y de tabaquismo.<sup>95,96</sup>

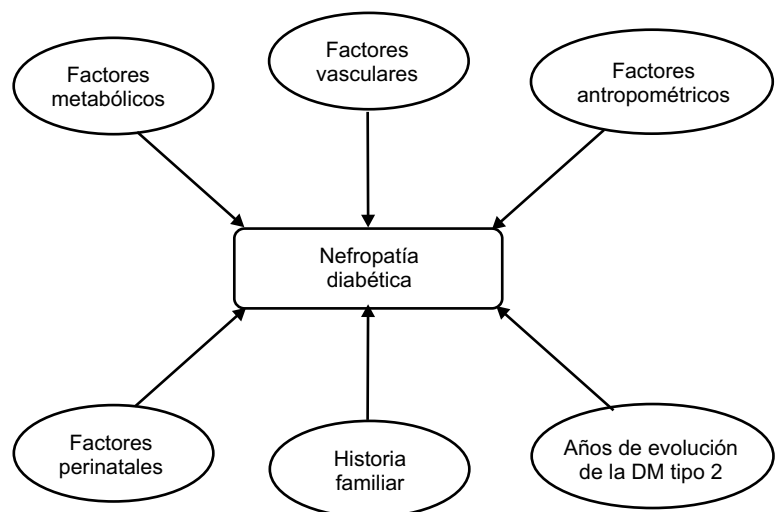
### Factores perinatales

Entre los factores perinatales más trascendentales está la edad paterna o materna al momento de la concepción, el peso al nacimiento, la talla al nacimiento, las condiciones del desarrollo del embarazo y del parto. Son una evidencia de la interacción entre los factores ambientales y genéticos, ya que durante el embarazo en las primeras semanas de vida posnatal existen eventos epigenéticos de reprogramación de genes como la impronta (activación e inactivación de ciertos genes marcados). Estos eventos son muy importantes ya que son desencadenados cuando existen condiciones adversas metabólicas y pueden favorecer la supervivencia del

producto. Sin embargo, pueden no ser benéficos los eventos de reprogramación genética, ya que de la misma manera que se pueden activar algunos genes que favorecen la supervivencia también se pueden inactivar genes fundamentales para el desarrollo posterior al nacimiento.<sup>97</sup> Existen pocos estudios enfocados a la participación de los factores perinatales en la nefropatía diabética. Un estudio realizado en la población de Guardamangia, Malta,



**Figura 1. Mapa cromosómico morbilidad de la nefropatía por DM tipo 2. Las líneas continuas refieren loci encontrados por estudio de asociación. Las líneas discontinuas refieren loci encontrados por estudios de enlace genético**



**Figura 2. Principales factores ambientales determinantes de nefropatía diabética**

concluye que la edad paterna no influye en el desarrollo de la nefropatía diabética.<sup>98</sup>

En América son limitados los análisis de la participación de los factores perinatales, sin embargo, uno de los más importantes fue realizado en indios pima, en quienes se ha encontrado asociación entre el bajo peso al nacimiento y el riesgo para el desarrollo de nefropatía por DM tipo 2, así como también la diabetes gestacional.<sup>99</sup>

## Comidas genéticamente desconocidas

El consumo de comidas para las que no estamos seleccionados puede ser un factor que no solo conduce al desarrollo de DM tipo 2 sino también a sus complicaciones como la nefropatía. Las evidencias en este aspecto pueden ser aplicadas primeramente al consumo de azúcares refinados en los edulcorantes (contenidos incluso en las bebidas gaseosas como los refrescos), que conducen al desarrollo de hipertrigliceridemia, factor para la progresión y el deterioro del daño renal. Segundo, existe un cambio en el tipo de consumo de sales contenidas en los alimentos. Metabólicamente estamos seleccionados para un consumo de citrato de potasio, sin embargo, muchos alimentos actualmente tienen alto contenido de cloruro de sodio. El citrato de potasio es más efectivo, además se ha documentado como nefroprotector; por otro lado, el cloruro de sodio puede inducir nefroesclerosis, favoreciendo el deterioro de la función renal.<sup>100</sup>

## La nefropatía diabética como un rasgo complejo con umbral

Los aspectos que sugieren que la nefropatía por la DM tipo 2 es un rasgo complejo son:

1. *Heterogeneidad de las lesiones.* El daño a la unidad funcional del riñón no se circunscribe al glomérulo solamente: más de 30 % de los pacientes presenta alteraciones tubulointersticiales que se relacionan con infecciones frecuentes de vías urinarias.
2. *Solapamiento con la nefropatía por hipertensión.* Una gran parte de los pacientes con DM tipo 2 es hipertensa, por lo que puede sufrir nefropatía por hipertensión y no necesariamente nefropatía diabética.
3. *Diferencias en la frecuencia en distintos grupos étnicos.*
4. *Presentación y agrupación de la nefropatía en las familias,* la cual no se explica por un modelo mendeliano.
5. *Heterogeneidad de loci y la presencia de múltiples factores ambientales* (son diferentes para cada población).

La interacción de estos cinco factores no solo contribuye a la labilidad para nefropatía diabética sino también a resultados heterogéneos en los estudios de asociación con marcadores genéticos y a la dificultad para interpretarlos.

## Conclusiones

La nefropatía causada por DM tipo 2 tiene una alta influencia del factor genético, como se muestra en los estudios de epidemiología genética. A partir de la secuenciación del genoma humano se ha encontrado un número

mayor de *loci* de susceptibilidad a través de los estudios de enlace y de asociación. No es un solo *locus* el que participa en la génesis y en la progresión de la nefropatía diabética, la combinación de alelos de diferentes *loci* es un factor que define el fenotipo de predisposición renal real. Sin embargo, a pesar del peso que conlleva el componente genético para el desarrollo del daño renal no se descarta la participación del ambiente, que se hace evidente en algunas investigaciones perinatales. Es necesario realizar más estudios de epistasia en la nefropatía diabética, dada la heterogeneidad de *loci*.

La nefropatía causada por la DM tipo 2 es un rasgo complejo con umbral, sin embargo, independientemente de la influencia genética, con un excelente control de las anomalías metabólicas que presenta el paciente con diabetes mellitus y de la hipertensión se puede prevenir que una proporción muy importante de diabéticos evolucionen a nefropatía. Lo anterior aunado a la implementación del polimorfismo inserción/delección del gen *ACE* (un factor de riesgo) y de los polimorfismos *ScaI* y *BstXI* del gen *hANP* (marcadores de protección) como herramientas diagnósticas podría ayudar a reducir la frecuencia de nefropatía diabética en el primer nivel de atención en salud.

## Agradecimientos

Al Dr. Carlos E. Cabrera Pivaral, por sus contribuciones y apoyo en la corrección de este manuscrito. A Luis Javier Flores Alvarado, que cuando fungió como presidente de la Academia de Bioquímica en el año 2002, nos invitó a que escribiéramos esta revisión para presentarla como ponencia en el Primer Congreso de Bioquímica y Biología Molecular en la Clínica, organizado por la Academia de Bioquímica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara en 2003.

## Referencias

1. Barsoum RS. A priori chronic kidney disease in the world. *N Engl J Med* 2006;354:997-999.
2. García-García G, Monteón JF, García BH, Gómez NB, Reyes IH, Lomelí AM, et al. Renal replacement therapy among disadvantaged populations in Mexico: a report from the Jalisco Dialysis and Transplant Registry (Redtjal). *Kidney Int* 2005;97: S58-S61.
3. Cueto-Manzano A, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro N, et al. Detection of early nephropathy in

- Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005;68:S40-S45.
4. Tondopo B, Montero M, Coutiño M, Dávila M, Arroyo L, Ramírez P, Valencia S, et al. Detección de microalbuminuria en diabéticos tipo II. *Bioquímica* 2007;32;SA126.
  5. Leza-Torres O, Briones-Lara E, González-Madrado MA, De la Cruz-Martínez MC, Ramos-Dávila E. Microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Rev Med IMSS* 2005;43(6):487-93.
  6. González-Villalpando C, Stern MP, Arredondo B, Martínez S, Islas-Andrade S, Revilla C, et al. Nephropathy in low income diabetics: the Mexico City Diabetes Study. *Arch Med Res* 1996;27(3):367-72.
  7. Rosas M, Attié F, Pastelín G, Lara A, Velázquez O, Tapia-Conyer R. Prevalence of proteinuria in Mexico: a conjunctive consolidation approach with other cardiovascular risk factors: the Mexican Health Survey 2000. *Kidney Int* 2005;97:S112-S119.
  8. Iseki K. Predictors of diabetic end-stage renal disease in Japan. *Nephrology* 2005;10;S2-S6.
  9. Burrows NR, Narva AS, Geiss LS, Engelgau MM, Acton KJ, Earle KA, et al. End stage renal disease due to diabetes among Southwestern Americans Indians. *Diabetes Care* 2005;28:1041-1044.
  10. Yeung VTF, Lee KF, Chan SH, Ho LF, Leung SK, Wong HY, et al. Microalbuminuria Prevalence Study (MAPS) in hypertensive type 2 diabetic patients in Hong Kong. *Hong Kong Med* 2006;12(3):185-190.
  11. Chowdhury TA, Dyer P, Kumar S, Barnett AH, Brain SC. Genetic determinants of diabetic nephropathy. *Clin Sci* 1999;96:221-230.
  12. Minister of Health. Diabetes in Canada. National statistics and opportunities for improved surveillance, prevention, and control. Canada: Minister of Public Works and Government Services Canada;1999.
  13. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetic kidney disease in Pima Indians. *Diabetes Care* 1993;16(1):335-341.
  14. Pavkov ME, Knowler WC, Bennett PH, Looker HC, Krakoff J, Nelson RG. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int* 2006;70(10):1840-1846.
  15. Hirata-Dulas CA, Rith-Najarian SJ, McIntyre MC, Ross C, Dahl DC, Keane WF, et al. Risk factors for nephropathy and cardiovascular disease in diabetic Northern Minnesota American Indians. *Clin Nephrol* 1996;46(2):92-98.
  16. Young BA, Smaynard C, Boyko EJ. Racial differences in diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and mortality in a national population of veterans. *Diabetes Care* 2003;26:2392-2399.
  17. Pettitt DJ, Daad MF, Bennet PH. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:438-443.
  18. Fava S, Hatterley AT. Reported parental age of death in type 2 diabetics patients with and without established diabetic nephropathy. *Eur J Intern Med* 2005;16(7):482-484.
  19. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T. Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992;41(4):719-722.
  20. Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E, Adamski M, Lacka B, Rudzki H, Schmidt S, et al. Nephropathy of type 2 diabetes: evidence for hereditary factors. *Kidney Int* 1997;51:1602-1607.
  21. Satko SG, Langefeld CD, Daehag PD. Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2002;40:489-494.
  22. Fava S, Azzopardi J, Hattersley AT, Watkins PJ. Increased prevalence of proteinuria in diabetic sibs of proteinuric type 2 diabetic subjects. *Am J Kidney Dis* 2000;5(4):708-712.
  23. Vijay V, Shehaltha C, Shina K. Familial aggregation of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus in South India. *Diabetes Res Clin* 2002;43:167-171.
  24. Agius E, Attard G, Shakespeare L, Clark P, Vidya MA, Hattersley AT, et al. Familial factors in diabetic nephropathy: an offspring study. *Diabet Med* 2006;23(3):331-334.
  25. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Jacobsson LT, Bennett PH, Bishop DT, et al. Diabetic nephropathy: a risk factor for diabetes mellitus in offspring. *Diabetologia* 1995;38(2):221-226.
  26. Imperatore G, Knowler WC, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Hanson RL. Segregation analysis of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Diabetes* 2000;49(6):1049-1056.
  27. Thompson CF, Simmons D, Collins JF, Cecil A. Predisposition to nephropathy in Polynesians is associated with family history of renal disease, not diabetes mellitus. *Diabetes Med* 2001;18(1):40-46.
  28. Langefeld CD, Beck SR, Bowden DW, Rich SS, Wagenknecht LE, Freedman BI. Heritability of GFR and albuminuria in Caucasians with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2004;5:796-800.
  29. Liu L, Xiang K, Zheng T, Zhang R, Li M, Li J. Co-inheritance of specific genotypes of HSPG and ApoE gene increases risk of type 2 diabetic

**Rosales-Gómez RC et al.**  
**Nefropatía por diabetes mellitus tipo 2**

**Rosales-Gómez RC  
et al.  
Nefropatía  
por diabetes mellitus  
tipo 2**

- nephropathy. *Mol Cell Biochem* 2003;254(1-2): 353-358.
30. Lehman DM, Leach RJ, Johnson-Pais T, Hamlington J, Fowler S, Almasy L, et al. Evaluation of tight junction protein 1 encoding zona occludens 1 as a candidate gene for albuminuria in a Mexican American population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(8):432-437.
  31. Liang H, Murase Y, Katuta Y, Asano A, Kobayashi J, Mabuchi H. Association of LMNA 1908C/T polymorphism with cerebral vascular disease and diabetic nephropathy in Japanese men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2005;63(3):317-322.
  32. Hirakawa S, Lange E, Colicigno C, Freedman B, Rich S, Borden D. Evaluation of genetic variation and association in the metalloproteinase 9 (MMP9) gene in ERSD patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):133-142.
  33. Red-Eagle AR, Hanson RL, Jiang W, Han X, Matters GL, Imperatore G, et al. Meprin beta metalloprotease gene polymorphisms associated with diabetic nephropathy in the Pima Indians. *J Hum Genet* 2007;52(2):143-151.
  34. Dos Santos KG, Canani LH, Gross JL, Tschiedel B, Souto KE, Roisenberg I. The -106CC genotype of the aldose reductase gene is associated with an increased risk of proliferative diabetic retinopathy in Caucasian-Brazilians with type 2 diabetes. *Mol Genet Metab* 2006;88(3):280-284.
  35. González R, Tirado A, Balanda M, Alvo M, Barquín I, Durruty P, et al. A pilot study on genetic variation in purine-rich elements in the nephrin gene promoter in type 2 diabetic patients. *Biol Res* 2007;40:357-364.
  36. Kanková K, Stejskalová A, Hertlová M, Znojil V. Haplotype analysis of the RAGE gene: identification of a haplotype marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1093-1102.
  37. Ng MC, Baum L, So WY, Lam VK, Wang Y, Poon E, et al. Association of lipoprotein lipase S447X, apolipoprotein E exon 4, and apoC3 -455T>C polymorphisms on the susceptibility to diabetic nephropathy. *Clin Genet* 2006;70(1):20-28.
  38. Baum L, Maggie C Y, So Wing-Yee, Lam VKL, Wang Y, Poon E, et al. Effect of hepatic lipase-514C3T polymorphism and its interactions with apolipoprotein C3 -482C3T and apolipoprotein E exon 4 polymorphisms on the risk of nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:1704-1709.
  39. Canani LH, Capp C, Daniel PK, Ng D, Serena GLC, Maia A, et al. The fatty acid-binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:3326-3330.
  40. Jaakkola U, Pesonen U, Vainio-Jylha E, Koulu M, Pollonen M, Kallio J. The Leu7Pro polymorphism of neuropeptide Y is associated with younger age of onset of type 2 diabetes mellitus and increased risk for nephropathy in subjects with diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(4):147-152.
  41. Stephens RH, McElduff P, Heald AH, New JP, Worthington J, Ollier WE, et al. Polymorphisms in IGF-binding protein 1 are associated with impaired renal function in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:3547-3553.
  42. Lee DY, Kim SY, Jo DS, Hwang PH, Kang KP, Lee S, et al. Preproghrelin Leu72Met polymorphism predicts a lower rate of developing renal dysfunction in type 2 diabetic nephropathy. *Eur J Endocrinol* 2006;155(1):187-190.
  43. Cosmo De S, Trevisan R, Dalla VM, Vedovato M, Agriolas A, Solini A, et al. PC-1 amino acid variant Q121 is associated with a lower glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with abnormal albumin excretion rates. *Diabetes Care* 2003;26: 2898-2902.
  44. Gallagher CJ, Keene KL, Mychaleckyj JC, Langefeld CD, Hirschhorn JN, Henderson BE, et al. Investigation of the estrogen receptor-alpha gene with type 2 diabetes and/or nephropathy in African-American and European-American populations. *Diabetes* 2007;56(3):675-684.
  45. Araki SI, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, et al. Polymorphisms of the protein kinase C-gene (PRKCB1) accelerate kidney disease in type 2 diabetes without overt proteinuria. *Diabetes Care* 2006;29:864-868.
  46. Ishimitsu T, Tsukada K, Minami J, Ono H, Ohruji M, Hino J, Kangawa K. Microsatellite DNA polymorphism of human adrenomedullin gene in type 2 diabetic patients with renal failure. *Kidney Int* 2003;63(6):2230-2235.
  47. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, et al. Genetic variations in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005;54(4):1171-1178.
  48. Caramori ML, Canani L, Costa L, Gross J. The human peroxisome proliferator-activated receptor&2 (PPAR&2) Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52: 3010-3013.
  49. Keene KL, Mychaleckyj JC, Smith SG, Leak TS, Perlegas PS, Langefeld CD, et al. Association of



- the distal region of the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 gene with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 2008;57(4):1057-1062.
50. Yang Y, Kao MT, Chang CC, Chung SY, Chen CM, Tsai JJ, et al. Glutathione S-transferase T1 deletion is a risk factor for developing end-stage renal disease in diabetic patients. *Int J Mol Med* 2004;14(5):855-859.
  51. Pinizzotto M, Castillo E, Fiaux M, Temler E, Gaillard RC, Ruiz J. Paraoxonase 2 polymorphisms are associated with nephropathy in type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44(1):104-107.
  52. Murata M, Maruyama T, Suzuki Y, Saruta T, Ikeda Y. Paraoxonase 1 Gln/Arg polymorphism is associated with the risk of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21(8):837-844.
  53. dos Santos KG, Canani LH, Gross JL, Tschiedel B, Souto KE, Roisenberg I. The catalase -262C/T promoter polymorphism and diabetic complications in Caucasians with type 2 diabetes. *Dis Markers* 2006;22(5-6):355-359.
  54. Lim SC, Goh SK, Lai YR, Tee WW, Koh A, Xu XH, et al. Relationship between common functional polymorphisms of the p22phox gene (-930A > G and +242C > T) and nephropathy as a result of type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabet Med* 2006;23(9):1037-1041.
  55. Flekac M, Skrhaj S, Hilgertova J, Lacina Z, Jarolimkava M. Gene polymorphism of superoxide dismutase and catalase in diabetes mellitus. *BMC Med Genet* 2008;9:30.
  56. Prasad P, Tiwari A, Prasanna KM, Ammoni AC, Gupta A, Gupta R, et al. Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Medical Genetics* 2006;7:42.
  57. Liao L, Lim MC, Chan SW, Zhao JJ, Lee KO. Nitric oxide synthase gene polymorphisms and nephropathy in Asians with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006;20(6):371-375.
  58. Maltais I, Bachavarova M, Matheux P, Perron P, Marceau F, Bachavarov D. Bradykinin B2 receptor gene polymorphism is associated with altered urinary albumin/creatinine values in diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80(4):323-327.
  59. Prasad P, Kumar K, Ammini A, Gupta A, Gupta R, Thelma BK. Association of dopaminergic pathway gene polymorphisms with chronic renal insufficiency among Asian Indians with type-2 diabetes. *BMC Genetics [en línea]* 2008;9:26. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2287188/>
  60. Buraczynska M, Ksiazek P, Baranowicz-Gaszczyk I, Jozwiak L. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3): 827-832.
  61. Schjoedt KJ, Lajer M, Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Aldosterone synthase (CYP11B2)-344T/C polymorphism and renoprotective response to losartan treatment in diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66(3): 173-180.
  62. Yeon KJ, Doo SH, Lae PB, Min Kyong MM, Min CY, HY, et al. SLC12A3 (solute carrier family 12 member sodium/chloride 3) polymorphisms are associated with end-stage renal disease in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006;55:843-848.
  63. Muczuski D, Greszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24:1187-1191.
  64. Nakajima K, Tanaka Y, Niniyama T, Oghiara T, Ikeda F, Kanno R, et al. RANTES promoter genotype is associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26:892-898.
  65. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KM, Ammini AC, Gupta A, Gupta R, Thelma BK. Association of TGFbeta1, TNFalpha, CCR2 and CCR5 gene polymorphisms in type-2 diabetes and renal insufficiency among Asian Indians. *BMC Med Genet* 2007;8:20.
  66. Kitamura A, Hasegawa G, Obayashi H, Kamiuchi K, Ishii M, Yano M, et al. Interleukin-6 polymorphism (-634 C/G) in the promoter region and progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;19(12):1000-1005.
  67. Liu Y, Burdon KP, Langefeld CD, Beck SR, Wagenknecht LE, Rich SS, et al. P-selectin gene haplotype associations with albuminuria in the Diabetes Heart Study. *Kidney Int* 2005;68(2):741-746.
  68. Kamiuchi K, Hasegawa G, Obayashi H, Kitamura A, Ishii M, Yano M. Leukocyte-endothelial cell adhesion molecule 1 (LECAM-1) polymorphism is associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2002;16(5):333-337.
  69. Liu SQ, Xue YM, Yang GC, He FY, Zhao XS. Relation between plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism and type 2 diabetic nephropathy in Chinese Han patients in Guangdong Province. *Fiji Juan Ya Da Xue Bajo* 2004;24(8):904-907.
  70. Young J, Jean g L, Lee S, Jung K, Lee T, Chn-Gyon I, et al. Association of polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 promoter with diabetic kidney failure in Korean Patients with type 2 diabetes mellitus. *J Korean Med Sci* 2007; 22:810-814.
  71. Abrahamian H, Endler G, Exner M, Mauler H, Raith M, Endler L, et al. Association of low-grade inflammation with nephropathy in type 2 diabetic patients: role of elevated CRP-levels and 2 different gene-polymorphisms of proinflammatory cytokines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(1):38-41.
  72. Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, Ksiazek A. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiol* 2007;106(4):69-75.
  73. Sale M, Smith S, Mychaleckyj J, Keene K, Langefeld C, Leak T, et al. Variants of the transcription factor 7-Like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 2007; 56:2638-2642.
  74. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KM, Ammini AC, Gupta A, Gupta R, et al. Association analysis of ADPRT1, AKR1B1, RAGE, GFPT2 and PAI-1 gene polymorphisms with chronic renal insufficiency among Asian Indians with type-2 diabetes. *BMC Med Genet*; 2010;31(11):52. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855532/>

75. Maeda S, Kobayashi MA, Araki S, Babazono T, Freedman BI, Bostrom MA, et al. A single nucleotide polymorphism within the acetyl-coenzyme A carboxylase beta gene is associated with proteinuria in patients with type 2 diabetes. *PLoS Genet* 2010;6(2):e1000842.
76. Ohshige T, Tanaka Y, Araki S, Babazono T, Toyoda M, Umezono T, et al. A single nucleotide polymorphism in KCNQ1 is associated with susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(4):842-846.
77. Stefanidis I, Kytoudis K, Papathanasiou AA, Zaragotas D, Melistas L, Kitsios GD, et al. XbaI GLUT1 gene polymorphism and the risk of type 2 diabetes with nephropathy. *Dis Markers* 2009;27(1):29-35.
78. Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C, Erem C, Eminagaoglu S, Hacıhasanoglu AB, et al. Methyltetra-hydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine* 2009;36(2):255-261.
79. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Comeau ME, Divers J, Bleyer AJ, et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3366-3371.
80. Wu LS, Hsieh CH, Pei D, Hung YJ, Kuo SW, Lin E. Association and interaction analyses of genetic variants in ADIPOQ, ENPP1, GHSR, PPARgamma and TCF7L2 genes for diabetic nephropathy in a Taiwanese population with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3360-3366.
81. McDonough CW, Hicks PJ, Lu L, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW. The influence of carnosinase gene polymorphisms on diabetic nephropathy risk in African-Americans. *Hum Genet* 2009;126(2):265-275.
82. Hatunic M, Stapleton M, Hand E, DeLong C, Crowley VE, Nolan JJ. The Leu262Val polymorphism of presenilin associated rhomboid like protein (PARK2) is associated with earlier onset of type 2 diabetes and increased urinary microalbumin creatinine ratio in an Irish case-control population. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(3):316-319.
83. Szoke D, Molnar B, Solymosi N, Racz K, Gergics P, Blasko B, et al. Polymorphisms of the ApoE, HSD3B1, IL-1beta and p53 genes are associated with the development of early uremic complications in diabetic patients: results of a DNA resequencing array study. *Int J Mol Med*. 2009; 23(2):217-27.
84. Liu Y, Freedman BI, Burdon KP, Langefeld CD, Howard T, Herrington D, et al. Association of arachidonate 12-lipoxygenase genotype variation and glycemic control with albuminuria in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2008;52(2):242-250.
85. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. *Pima Diabetes Genes Group Diabetes* 1998;47(5):821-830.
86. Bowden DW, Sale M, Howard TD, Qadri A, Spray BJ, Rothschild CB, et al. Linkage of genetic markers on human chromosomes 20 and 12 to NIDDM in Caucasian sib pairs with a history of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997;46(5):882-886.
87. Vardarli I, Baier LJ, Hanson RL, Akkoyun I, Fischer C, Rohmeiss P, et al. Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes maps to 18q22.3-23. *Kidney Int* 2002; 62(6):2176-2183.
88. Chen G, Adeyemo AA, Zhou J, Chen Y, Doumatey A, et al. A genome-wide search for linkage to renal function phenotypes in West Africans with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2007;49(3):394-400.
89. Leak TS, Langefeld CD, Keene KL, Gallagher CJ, Lu L, Mychaleckyj JC, et al. Chromosome 7p linkage and association study for diabetes related traits and type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *BMC Med Genet* 2010;11:22.
90. Malhotra A, Igo RP Jr, Thameem F, Kao WH, Abboud HE, Adler SG, et al. Genome-wide linkage scans for type 2 diabetes mellitus in four ethnically diverse populations-significant evidence for linkage on chromosome 4q in African Americans: the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(8):740-747.
91. Hsieh CH, Liang KH, Hung YJ, Huang LC, Pei D, Liao YT, et al. Analysis of epistasis for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *Hum Mol Gen* 2006;15(18):2701-2708.
92. Nannipeerai M, Posadas R, Williams K, Polit E, Gonzalez-Villalpando C, Stern M, et al. Association between polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene and proteinuria; a population based study. *Diabetologia* 2003;46(3):429-432.
93. Palomo-Piñón S, Gutiérrez-Rodríguez ME, Díaz-Flores M, Sánchez-Barrera R, Valladares-Salgado A, Utrera-Barillas D, et al. DD genotype of angiotensin-converting enzyme in type 2 diabetes mellitus with renal disease in Mexican mestizos. *Nephrology* 2009;14(2):235-239.
94. Ortega-Pierres LE, Gómez-García A, Rodríguez-Ayala E, Figueroa-Núñez B, Fariás-Rodríguez VM, Higareda-Mendoza AE, et al. Angiotensin-1 converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in a Mexican population with diabetic nephropathy. *Med Clin* 2007;129(1):6-10.
95. Crespo MN, Padilla GJ, Crespo VN, Importancia de la microalbuminuria en la diabetes mellitus *Rev Cubana Med Gen Integr [en línea]* 2002;(5): 55-71.
96. Licea PM, Figueredo SE, Perich AP, Cabrera RE. Frecuencia y características clínicas de la nefropatía incipiente en personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Endocrinol [en línea]* 2003;14(1).
97. Hitchins M, Moore G. Genomic imprinting in fetal growth and development. *Expert Rev Mol Med* 2002;4(11):1-19.
98. Rudberg S. Perinatal factors can be risk factors of diabetic nephropathy. *Lakartidningen* 2000;26; 97(4):317-319.
99. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Birth weight and renal disease in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1998; 148(7):650-656.
100. Baschetti R. Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J R Soc Med* 1998;91(12):622-625.