



unl

Universidad
Nacional
de Loja

1859

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**Metilación del ADN en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: factores
y dianas moleculares. Revisión sistemática.**

Trabajo de Integración Curricular,
previo a la obtención de título de
Licenciado en Laboratorio Clínico

AUTOR:

José Miguel Maza Paredes

DIRECTORA:

Lcda.: María del Cisne Loján González., Mg. Sc

LOJA – ECUADOR

2024

Certificación



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

**Sistema de Información Académico
Administrativo y Financiero - SIAAF**

CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **LOJAN GONZALEZ MARIA DEL CISNE**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **METILACIÓN DEL ADN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: FACTORES Y DIANAS MOLECULARES. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**, perteneciente al estudiante **JOSE MIGUEL MAZA PAREDES**, con cédula de identidad N° **1105584831**.

Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 23 de Julio de 2024



Firmado electrónicamente por:
**MARIA DEL CISNE
LOJAN GONZALEZ**

F) _____
**DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN
CURRICULAR**




Certificado TIC/TT.: UNL-2024-001302

1/1
Educamos para Transformar

Autoría

Yo, **José Miguel Maza Paredes**, declaro ser autor del presente *Trabajo de Integración Curricular* y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

Firma: 

Autor: José Miguel Maza Paredes

Cédula de identidad: 1105584831

Fecha: Catorce de agosto del dos mil veinticuatro

Correo electrónico: jose.m.maza@unl.edu.ec

Teléfono o Celular: 0986003504

Carta de autorización


Carta de autorización de trabajo de integración curricular por parte del autor para la consulta de producción parcial o total, y publicación electrónica de texto completo

Yo, **José Miguel Maza Paredes**, declaro ser autor del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Metilación del ADN en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: factores y dianas moleculares. Revisión sistemática**, como requisito para optar el título de **Licenciado en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los catorce días del mes de agosto de dos mil veinticuatro

Firma: 

Autor: José Miguel Maza Paredes

Cedula de identidad: 1105584831

Dirección: San José Alto (calles Francisco Arias y Bolívar Bailón)

Correo electrónico: jose.m.maza@unl.edu.ec

Teléfono: 0986003504

DATOS COMPLEMENTARIO:

Directora del Trabajo de Integración Curricular: Lcda.: María del Cisne Loján González., Mg. Sc

Dedicatoria

El presente Trabajo de Integración Curricular quiero dedicar a Dios y la Virgen del Cisne. Su infinita bondad y guía han sido mi sostén y mi inspiración a lo largo de este camino.

A mis padres **Jorge Maza y Elina Paredes**, cuyo apoyo incondicional ha sido fundamental para culminar esta etapa de mi vida, por ser mi motivación y ejemplo a seguir.

A mis queridos hermanos Rosita, Manuel, Jorge, Mateo quienes me han brindado sus palabras de aliento en el transcurso de este camino, y en especial a mi hermano Mateo por ser uno de mis primeros pacientes y por confiar en mí para practicar la extracción de sangre. Este logro también lo comparto con mis tres hermanos que físicamente ya no están con nosotros, pues sé que desde el cielo también me acompañan en este camino. Con el mismo amor, dedico este logro a mis sobrinos Rosita y Francisco.

También quiero dedicar este trabajo a Nancy, Tahidi y Monica, cuya amistad ha sido un regalo invaluable en mi vida, por el apoyo incondicional que me han brindado día a día. Además, deseo dedicar este trabajo para todas aquellas personas que conocí durante mi etapa de formación. Cada uno de ustedes dejaron una huella imborrable en mi camino y contribuyeron a mi crecimiento personal y académico.

José Miguel Maza Paredes

Agradecimiento

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja, Carrera de Laboratorio Clínico por brindarme la oportunidad de cursar mis estudios superiores y proporcionarme un entorno académico enriquecedor que ha contribuido significativamente a mi formación integral.

Mi más sincero agradecimiento a mi directora del presente Trabajo de Integración Curricular **Lcda. María del Cisne Loján González., Mg. Sc.** por su invaluable orientación, dedicación y apoyo durante todo el proceso de elaboración de este trabajo. Sus conocimientos, sugerencias y motivación fueron fundamentales para alcanzar este logro.

A toda la planta docente de la carrera de Laboratorio Clínico, cuya labor pedagógica ha sido fundamental en mi formación académica. Sus enseñanzas y experiencia han dejado una huella imborrable en mi trayectoria educativa.

José Miguel Maza Paredes

Índice de contenidos

Portada.....	
Certificación.....	ii
Autoría.....	iii
Carta de autorización.....	iv
Dedicatoria.....	v
Agradecimiento.....	vi
Índice de contenidos.....	vii
Índice de tablas.....	ix
Índice de figuras.....	x
Índice de anexos.....	xi
1. Título.....	
2. Resumen.....	2
2.1 Abstract.....	3
3. Introducción.....	4
4. Marco Teórico.....	6
4.1 ¿Qué es la diabetes mellitus tipo 2?.....	6
4.2 Mecanismos moleculares de la secreción de insulina.....	6
4.3 Relación entre resistencia de la insulina y epigenética de la DM2.....	9
4.4 Metilación del ADN.....	10
4.5 La metilación del ADN influye en la expresión génica.....	11
4.6 Efectos de la metilación en la regulación génica de las dianas.....	12
4.6.1 Tejido pancreático.....	12
4.6.2 Tejido adiposo.....	13
4.6.3 Hígado.....	13
4.6.4 Musculo esquelético.....	13

4.7	Factores de riesgo y factores protectores	14
4.7.1	Factores de riesgo modificables	14
4.7.2	Factores de riesgo no modificables	15
4.7.3	Factores protectores.....	15
5.	Metodología.....	17
5.1	Diseño de estudio	17
5.2	Criterio de elegibilidad.....	17
5.3	Criterios de inclusión.....	17
5.4	Criterios de exclusión.....	17
5.5	Fuentes de información	18
5.6	Estrategias de búsqueda y selección de estudio.....	18
5.7	Proceso de recopilación y extracción de datos	19
5.8	Lista de datos	19
5.9	Evaluación de la calidad:.....	19
5.9.1	Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios.....	19
5.9.2	Evaluación de riesgo de sesgo de la revisión sistemática.....	20
5.10	Síntesis de resultados	21
6.	Resultados	22
7.	Discusión.....	30
8.	Conclusiones	36
9.	Recomendaciones	37
10.	Bibliografía.....	38
11.	Anexos.	44
	44

Índice de tablas

Tabla 1. *Factores determinantes que modifican los patrones de metilación del ADN* .. 25

Tabla 2. *Dianas moleculares susceptibles a las variaciones en la metilación del ADN* 28

Índice de figuras

Figura 1 <i>Viaje de la insulina en el cuerpo</i>	7
Figura 2 <i>Expresión del gen de la insulina</i>	8
Figura 3 <i>Epigenética de la diabetes mellitus tipo 2</i>	9
Figura 4 <i>Interacción entre factores ambientales, la genética y la epigenética</i> ..	10

Índice de anexos

Anexo 1. <i>Diagrama de flujo para la selección de los estudios</i>	44
Anexo 2. <i>Matriz que resumió las características fundamentales de los estudios</i>	45
Anexo 3. <i>Matriz que controló la calidad de los estudios en relación con el riesgo de sesgo.</i>	50
Anexo 4. <i>Evaluación de calidad de la revisión sistemática</i>	51
Anexo 5. <i>Certificado de pertinencia del proyecto de Integración Curricular</i>	52
Anexo 6. <i>Asignación de director para el Trabajo de Integración Curricular</i>	53
Anexo 7. <i>Certificado de traducción del resumen</i>	54

1. Título

Metilación del ADN en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: factores y dianas moleculares. Revisión sistemática.

2. Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica, caracterizada por niveles elevados de glucosa en la sangre, debido a la resistencia a la insulina y una disfunción progresiva de las células beta del páncreas. Esta sigue siendo una pandemia sin una solución clara a la vista. Se ha demostrado que, los mecanismos epigenéticos pueden mediar en la expresión de los genes involucrados en la función de las células beta pancreáticas, así como la regulación del metabolismo y la homeostasis glucémica. Para ello, esta revisión sistemática tuvo como objetivo esquematizar los factores determinantes que modifican los patrones de metilación del ADN y describir las dianas moleculares susceptibles a las variaciones en la metilación del ADN en pacientes con DM2. Se realizó una búsqueda exhaustiva empleando combinaciones con términos Mesh y el operador booleano AND en Lilacs, Pubmed y SciELO. Con la ayuda del método PRISMA, se seleccionaron 21 estudios, cuya calidad metodológica fue evaluada con la herramienta JBI. Dos artículos se eliminaron por poseer un riesgo de sesgo alto, quedando un total de 19 artículos para dar cumplimiento a los objetivos. Dentro de los factores de riesgo implicados en la regulación epigenética se encontraron: la edad, el sexo, la dieta, la obesidad y el ambiente intrauterino, los cuales afectan los patrones de metilación del ADN, y exacerban el riesgo de DM2, en cambio, la actividad física emerge como un factor protector ya que mejora la sensibilidad a la insulina, ayuda a controlar el peso, y consecuentemente disminuye el riesgo de desarrollar DM2. Así también, se encontró que las dianas moleculares susceptibles a las variaciones en la metilación del ADN son los tejidos pancreáticos, adiposo, esquelético, hígado y sangre, los cuales pueden verse hipo o hipermetilados y dichas modificaciones están implicadas en la regulación de la sensibilidad a la insulina, el metabolismo energético, la inflamación y la función mitocondrial. En conclusión, tanto los factores protectores como los de riesgo influyen directamente sobre la función/disfunción de las células beta pancreáticas; asimismo, el silenciamiento y la sobreexpresión de las diferentes dianas moleculares pueden contribuir con el desarrollo y progresión de la DM2 al afectar procesos clave como la secreción de insulina, la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, metilación del ADN, expresión génica, factores de riesgo, factores proyectores, dianas moleculares

2.1 Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels due to insulin resistance and progressive dysfunction of the beta cells of the pancreas. This remains a pandemic with no clear solution in sight. It has been shown that epigenetic mechanisms can mediate the expression of genes involved in pancreatic beta-cell function, as well as the regulation of metabolism and glycemic homeostasis. To this end, this systematic review aimed to outline the determinants that modify DNA methylation patterns and to describe the molecular targets susceptible to variations in DNA methylation in patients with DM2. An exhaustive search was performed using combinations with Mesh terms and the Boolean AND operator in Lilacs, Pubmed and SciELO. With the help of the PRISMA method, 21 studies were selected, whose methodological quality was evaluated with the JBI tool. Two articles were eliminated for having a high risk of bias, leaving a total of 19 articles to meet the objectives. Among the risk factors involved in epigenetic regulation we found age, sex, diet, obesity and the intrauterine environment, which affect DNA methylation patterns and exacerbate the risk of DM2, whereas physical activity emerges as a protective factor since it improves insulin sensitivity, helps to control weight and consequently decreases the risk of developing DM2. It was also found that the molecular targets susceptible to variations in DNA methylation are pancreatic, adipose, skeletal, liver and blood tissues, which can be hypo- or hypermethylated and these modifications are involved in the regulation of insulin sensitivity, energy metabolism, inflammation and mitochondrial function. In conclusion, both protective and risk factors directly influence pancreatic beta-cell function/dysfunction; likewise, silencing and overexpression of different molecular targets may contribute to the development and progression of DM2 by affecting key processes such as insulin secretion, insulin resistance and pancreatic beta-cell dysfunction.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, DNA methylation, gene expression, risk factors, projector factors, molecular targets.*

3. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, que se caracteriza por la resistencia a la insulina e incapacidad del cuerpo para producir esta y compensar su resistencia. Alrededor de 422 millones de personas en todo el mundo poseen dicha enfermedad, de las cuales 62 millones se encuentran en América. Se proyecta que para el 2040 la prevalencia tendrá un aumento significativo alcanzando 109 millones de personas. En las Américas, en el 2019 hubo un estimado de 244 084 muertes causadas por la DM2 convirtiéndose en la sexta causa principal de muerte (OPS/OMS, 2019).

De acuerdo con los datos de la Federación Internacional de Diabetes hasta el año 2022, se estimó que alrededor del 9,4 % de la población adulta en América Latina presentó diabetes. En Perú se prevé que alrededor del 7,0 % al 7,5 % de la población tiene DM2 y en México los resultados son del 10,7 %; en las ciudades de Guatemala y Bogotá, se mantiene una incidencia entre el 8 % y 10 %. Sin embargo, se observa un cambio significativo cuando se cruza la frontera entre México y Estados Unidos, con un aumento drástico del 16 % (Cedeño et al., 2023). Un estudio epidemiológico realizado en el año 2014 por ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) notificó que la población ecuatoriana en el rango de edad de 10 a 59 años mostró una prevalencia de DM de 2,7%, esto debido a que las personas adultas mayores se vuelven sedentarias, con reducción de masa muscular y aumento de comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad renal, alteraciones visuales, enfermedades cardiovasculares, amputaciones), además, muerte prematura (González et al., 2018)

Por otro lado, en los últimos años se ha descubierto que la DM2 tiene una arquitectura poligénica, con más de 500 loci genéticos que se asocian con un mayor riesgo, ya que muchos presentan heterogeneidad en las frecuencias alélicas y los efectos en función a las ascendencias genéticas. La mayor parte de los loci genéticos identificados están asociados con la disfunción de las células beta del páncreas, y menos loci genéticos son afines con la obesidad o la resistencia a la insulina (Sørensen et al., 2022). Sin embargo, los estudios han demostrado que los mecanismos epigenéticos pueden mediar en la expresión de los genes involucrados en la función de las células beta pancreáticas, así como la regulación del metabolismo y la homeostasis glucémica. Los mecanismos epigenéticos se describen como un proceso que modifica la función de un gen, posiblemente transmitiendo dichos cambios, sin alterar la secuencia de nucleótidos (Storino & Contreras, 2012). Dentro de las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del ADN, ARNs no codificantes (ARNnc) y modificación de las histonas. La primera es uno de los procesos epigenéticos que puede regular la expresión

de los genes y se ha descrito que dichas alteraciones en el proceso pueden estar involucradas en la aparición de la DM2 (Bansal & Pinney, 2017).

De acuerdo con la literatura, los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de DM2 son la alimentación, dislipidemia, obesidad e hipertensión y sedentarismo (González et al., 2018). Es importante tener en cuenta que la genética no es el único factor determinante, ya que el estilo de vida y otros factores ambientales también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (Cerecedo et al., 2018). Dentro de estos factores se encuentran, factores de riesgo (modificables y no modificables) y factores protectores.

Para abordar este desafío, este análisis sistemático tiende a comprender cómo ciertos factores medioambientales contribuyen a modificar los patrones de metilación en pacientes con DM2, para lo cual se ha planteado la siguiente pregunta de investigación ¿Qué factores modifican los patrones de metilación del ADN y cómo dichas variaciones afectan a dianas moleculares específicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

Para dar respuesta a la interrogante planteada, la presente revisión tuvo como propósito esquematizar los factores determinantes que modifican los patrones de metilación del ADN en pacientes con DM2 y describir las dianas moleculares susceptibles a las variaciones en la metilación del ADN en pacientes con DM2. El presente estudio resulta crucial debido a la evidencia actual que sugiere la influencia significativa de los cambios epigenéticos y ambientales en esta enfermedad metabólica. A pesar de los avances en la comprensión de los factores genéticos y ambientales implicados en la DM2, los mecanismos epigenéticos, exclusivamente la metilación del ADN, han emergido como elementos clave en la regulación y la expresión de genes asociados con la fisiopatología de la enfermedad (Bansal & Pinney, 2017).

En individuos con diabetes, los picos de azúcar en la sangre pueden modificar la función de ciertos factores de transcripción proinflamatorios, generando una alteración en el patrón normal de expresión en varios tipos celulares. Estos hallazgos destacan la urgencia de realizar intervenciones tempranas en tener un mayor conocimiento sobre la fisiopatología de la DM2, de tal forma obtener el control de los niveles de glucosa, ya que las consecuencias negativas de la exposición prolongada a niveles elevados de azúcar pueden perdurar por años, aumentando el riesgo de complicaciones vasculares en aquellos que han experimentado periodos de desequilibrio glucémico. Este entendimiento resalta la relevancia de investigar a fondo la metilación del ADN en la DM2, concretamente para evaluar sus implicaciones epigenéticas.

4. Marco Teórico

4.1 ¿Qué es la diabetes mellitus tipo 2?

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la hiperglucemia persistente, es decir, niveles elevados de glucosa en sangre. En la DM2, el cuerpo no puede usar eficazmente la insulina producida por el páncreas (resistencia a la insulina) o el páncreas no produce suficiente insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre bajo control. Esta condición conlleva a una serie de alteraciones metabólicas en los procesos de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Este tipo de diabetes representa aproximadamente el 95% de los casos a nivel mundial (Zavala Calahorrano & Fernández, 2018). Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han revelado que existen numerosas variantes genéticas con efectos pequeños que aumentan la predisposición a desarrollar DM2. El envejecimiento, la obesidad, las dietas con alto contenido calórico, la falta de actividad física y un entorno intrauterino desfavorable son factores no genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar DM2 (Rönn & Ling, 2015).

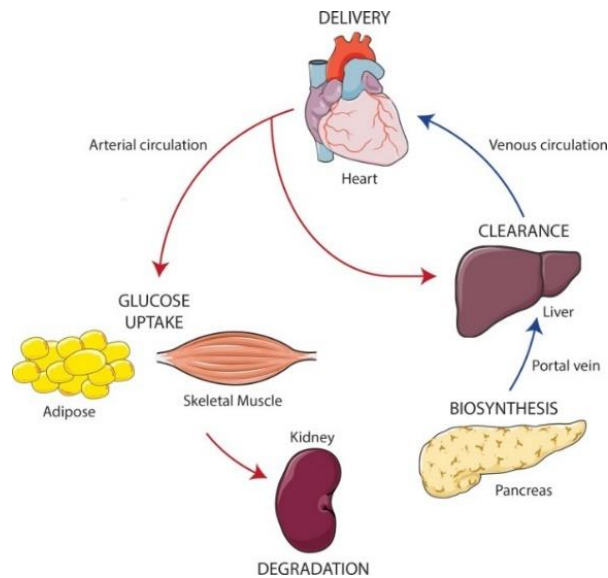
4.2 Mecanismos moleculares de la secreción de insulina

La insulina es una hormona proteica producida por las células beta en los islotes del páncreas cuando son estimuladas por sustancias tanto internas como externas, como la glucosa y el glucagón. Esta hormona es única en el cuerpo ya que reduce los niveles de azúcar en la sangre y también promueve la síntesis de glucógeno y proteínas (Zhai et al., 2016).

Su síntesis, control de calidad, administración y acción están cuidadosamente regulados en diferentes órganos o etapas dentro del cuerpo, comenzando con la producción y síntesis en las células β del páncreas, y luego se transporta a través de la circulación portal al hígado. Durante este proceso inicial, más del 50% de la insulina es eliminada por los hepatocitos del hígado. La insulina que se queda sale del hígado a través de la vena hepática y se distribuye por el cuerpo a través de la circulación venosa hasta llegar al corazón. A medida que se mueve a lo largo del sistema arterial, la insulina promueve la dilatación de los vasos sanguíneos. Cuando se administra insulina directamente a través de la arteria, ejerce sus efectos metabólicos en el hígado y es eliminada aún más. La insulina abandona la circulación en la microvasculatura y llega a las células musculares y adiposas, donde estimula la translocación de GLUT4 y facilita la captación de glucosa. La insulina circulante restante se dirige hacia el riñón y finalmente se degrada allí, véase en la **figura 1** (Tokarz et al., 2018).

Figura 1.

Viaje de la insulina en el cuerpo



Nota. Adaptado de la biología celular de la función sistémica de la insulina. por (Tokarz et al., 2018), Journal of Cell Biology.

CUGBP1 es una proteína versátil que se encuentra tanto en el núcleo como en el citoplasma y juega un papel importante en la regulación de varios procesos biológicos. Estos incluyen la síntesis de proteínas, la eliminación de colas de poli(A) en el ARN mensajero, la transcripción del ARN, la alternativa de empalme y la estabilidad del ARNm (Zhai et al., 2016).

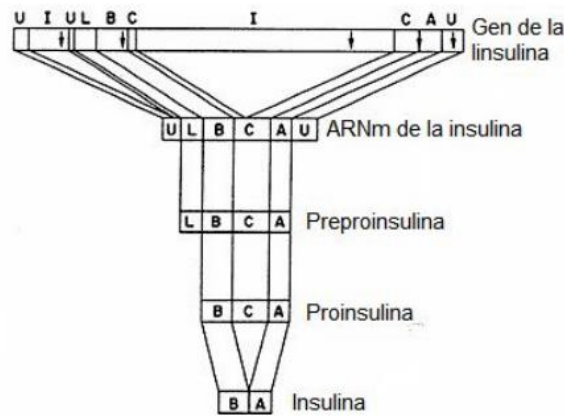
Químicamente, la insulina es una hormona polipeptídica que contiene 254 átomos de C, 337 de H, 65 de N, 75 de O y 6 de S. Consta de dos cadenas polipeptídicas: la cadena alfa formada por 21 aminoácidos, y la cadena beta formada por 30 aminoácidos. Estas dos cadenas están unidas por dos enlaces disulfuro (Col et al., 2005).

En los gránulos secretorios de las células β del páncreas, la insulina se encuentra en forma de hexámeros coordinados con 2 átomos de zinc^{2+} . Estos hexámeros son la forma de almacenamiento de la hormona. En los seres humanos, existe un solo gen de insulina ubicado en el cromosoma 11p15.5. Este gen consta de 3 exones (región codificante de un gen o preARNm) y 2 intrones (región no codificante de un gen o preARNm). El exón 1 del gen de la insulina codifica una región del ARNm que no se traduce, el exón 2 codifica el péptido señal de la cadena beta y parte del péptido C. Por otro lado, el exón 3 codifica el resto del péptido C y la cadena alfa. Se esquematizan de arriba abajo la estructura del gen de la insulina, el ARNm maduro, la proteína traducida a partir de él, la preproinsulina y su proceso de maduración hasta la producción de insulina. Se utilizan letras para representar diferentes componentes: I para los

intrones, U para las regiones no traducidas, L para el péptido líder, B para la cadena beta, C para el péptido C y A para la cadena alfa, como se observa en la **figura 2** (González, 2017).

Figura 2

Expresión del gen de la insulina



Nota: Se presenta una representación visual de arriba hacia abajo que muestra la estructura del gen de la insulina. Adaptado de Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación por González, 2017

La primera etapa en la síntesis de la insulina ocurre a nivel de los ácidos nucleicos. El ARN transcrito primario sufre un proceso llamado "splicing", que implica la eliminación de los intrones y la unión de los exones. Durante este proceso, se eliminan los dos intrones y se añaden una molécula de 7-metil guanosina (casquete) en el extremo 5' y una cola de poliadenina (poli A) en el extremo 3' del ARNm. Esto da como resultado el ARNm maduro, que luego es traducido en el retículo endoplasmático rugoso para producir la preproinsulina. El ARNm maduro de la insulina tiene una capucha de 7-metil guanosina en el extremo 5' y una cola de poliadenina en el extremo 3'. Este ARNm sirve como molde para la síntesis de la preproinsulina, una proteína de 110 aminoácidos. La preproinsulina se convierte en proinsulina al perder el péptido líder al entrar en el retículo endoplasmático. Luego, la proinsulina se pliega y forma enlaces disulfuro antes de ser transportada al aparato de Golgi. En este lugar, se elimina el péptido C, dando lugar a la insulina madura, que se almacena en los gránulos secretorios (Tokarz et al., 2018).

La insulina realiza sus funciones biológicas al unirse a su receptor, una glucoproteína integral de membrana compuesta por dos subunidades α y dos subunidades β . La subunidad α del receptor, que tiene un peso molecular de 135 kDa, contiene el sitio de unión para la insulina y se conecta con la región extracelular de la subunidad β , así como con otra subunidad α , mediante puentes disulfuro. La subunidad β , con un peso molecular de 95 kDa, incluye un dominio extracelular, uno transmembranal y uno intracelular de cinasa, que se activa por

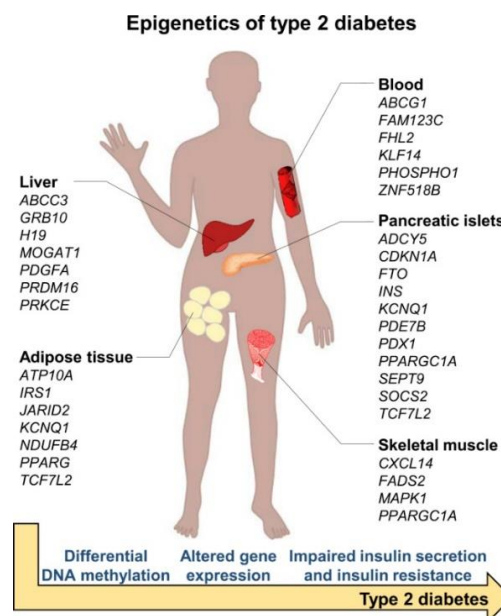
autofosforilación. La unión de la insulina a la subunidad α del receptor provoca cambios conformacionales que activan su actividad catalítica y la autofosforilación de múltiples residuos de tirosina en la región citosólica de la subunidad β . Estos residuos autofosforilados son reconocidos por proteínas adaptadoras, como el sustrato del receptor de insulina (IRS), iniciando cascadas de señalización intracelular (Rodelo et al., 2017).

4.3 Relación entre resistencia de la insulina y epigenética de la DM2

La resistencia a la insulina y la variación en la secreción de insulina son características distintivas de la DM2. Estudios en cohortes de casos y controles de DM2 han identificado numerosas modificaciones epigenéticas en los tejidos objetivo de la insulina, como el músculo esquelético, el tejido adiposo, páncreas, sangre y el hígado (**Figura 3**). Estas modificaciones incluyen cambios en la metilación del ADN de genes candidatos asociados con la DM2, como PPARG, KCNQ1, TCF7L2 e IRS1. También se han observado alteraciones en la metilación del ADN en el tejido adiposo, así como en mioblastos y miotubos de individuos obesos con resistencia a la insulina en comparación con aquellos que no presentan obesidad (Ling & Rönn, 2019a).

Figura 3

Epigenética de la diabetes mellitus tipo 2



Nota: Representación de los genes alterados en cada tejido cuando se presenta la enfermedad. Adaptado de Epigenética en la obesidad humana y la diabetes tipo 2 por (Ling & Rönn, 2019a), Cell Metabolism.

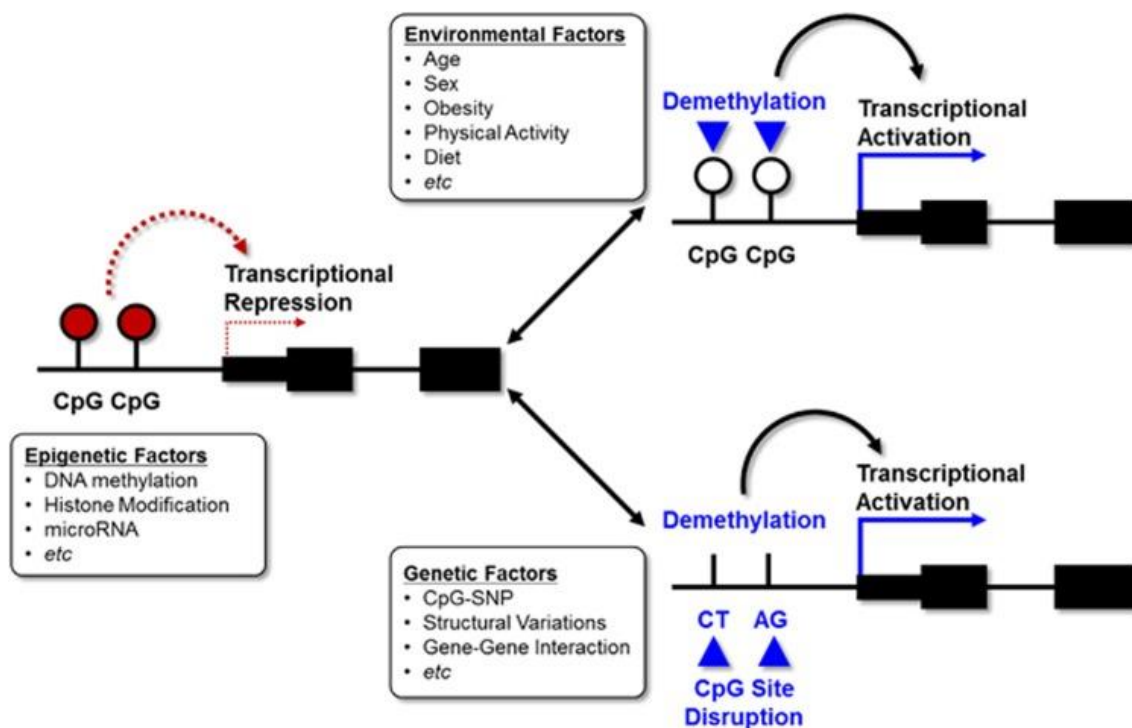
Las investigaciones iniciales examinaron la metilación del ADN en genes específicos asociados con la DM2 tales como INS (gen que produce insulina), PDX1, PPARGC1A (gen

que codifica PGC1 α) y GLP1R (gen del receptor GLP-1), en islotes pancreáticos humanos procedentes de donantes con DM2 (Ling & Rönn, 2019).

La expresión genética de tejidos específicos puede ser modulada por la epigenética, a través de procesos como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el microARN. Estas regulaciones epigenéticas pueden ser influenciadas por factores ambientales como la edad, la obesidad, la actividad física y la dieta (**Figura 4**). Además, las variaciones en la secuencia de ADN, como CpG-SNP, las variaciones estructurales y las interacciones entre genes también pueden modular la regulación epigenética (Kwak & Park, 2016).

Figura 4

Interacción entre factores ambientales, la genética y la epigenética



Nota: Adaptado de Avances recientes en la investigación genética y epigenética sobre la DM2 por (Kwak & Park, 2016), Experimental and Molecular Medicine.

4.4 Metilación del ADN

La metilación del ADN es un fenómeno epigenético que involucra la adición de grupos metilo a las bases del ADN, y este proceso es catalizado por una familia de enzimas conocidas como ADN metiltransferasas (Dnmts). Estas enzimas transfieren un grupo metilo de la S-adenosil metionina (SAM) al quinto carbono de un residuo de citosina, formando así la 5-metilcitosina (5mC). Durante la replicación del ADN, Dnmt1 cumple la función de copiar el patrón de metilación del ADN de la cadena de ADN parental a la cadena hija recién sintetizada. Esta enzima, conocida como ADN metiltransferasa 1, se encarga de mantener la metilación del

ADN durante el proceso de replicación. Aunque el cerebro contiene algunos de los niveles más altos de metilación del ADN de cualquier tejido del cuerpo, la 5-metilcitosina (5mC) solo representa aproximadamente el 1% de los ácidos nucleicos en el genoma humano, pero la mayor parte de la metilación del ADN ocurre en citosinas que preceden a un nucleótido de guanina o sitios CpG (Moore et al., 2013).

La metilación del ADN en células de mamíferos implica típicamente la adición de un grupo metilo (-CH₃) en la posición 5' del anillo de citosina dentro de los dinucleótidos 5'-CpG-3', lo que resulta en la formación de 5-metilcitosina (5-mC). Los sitios CpG tienden a agruparse en secuencias repetitivas conocidas como islas CpG (CpGI), las cuales se encuentran en promotores de genes o en regiones con repeticiones en tándem centroméricas. En humanos, aproximadamente el 70% de los dinucleótidos CpG están metilados, mientras que los dinucleótidos CpG presentes en las islas CpG en células germinales y cerca de los promotores de células somáticas permanecen mayormente sin metilar. Para que un gen sea transcrito, es necesario que el promotor y otras regiones reguladoras del gen, incluyendo los potenciadores, sean accesibles a los factores de transcripción y a otros complejos reguladores. La metilación del ADN disminuye la accesibilidad del ADN y puede impedir la unión de factores de transcripción, lo cual afecta la expresión génica. De hecho, hay evidencia de que los cambios en la densidad de CpG y el estado de metilación en promotores específicos de tejido desempeñan un papel importante en el control de la expresión de los genes asociados (Bansal & Pinney, 2017).

4.5 La metilación del ADN influye en la expresión génica

La adición de grupos metilo al ADN juega un papel fundamental durante el desarrollo temprano del embrión en células de mamíferos y también juega un papel importante en la regulación de la expresión genética específica de tejido y en la impronta genómica. Dependiendo de la ubicación de la metilación del ADN en la secuencia genómica, puede tener diversos efectos en la función de los genes. Por ejemplo, generalmente no hay metilación del ADN en los promotores de genes y en las regiones intergénicas, como los potenciadores, pero en ocasiones estas regiones pueden metilarse y silenciar genes, lo que afecta la expresión genética durante el desarrollo y la diferenciación. Además, la metilación del ADN en las islas CpG desempeña un papel importante en el establecimiento de marcas de impronta, mientras que la metilación del ADN en el cuerpo del gen se asocia con una expresión genética alterada en las células en división (Bansal & Pinney, 2017).

4.6 Efectos de la metilación en la regulación génica de las dianas moleculares

La metilación del ADN desempeña un papel fundamental en el desarrollo embrionario, la estabilidad cromosómica y la identidad celular. La mayoría de islas CpG en las regiones promotoras de los genes constitutivos suelen estar libres de metilación, mientras que los sitios CpG en los cuerpos genéticos de los genes de mantenimiento están metilados.

Aunque se piensa comúnmente que la metilación del ADN reduce la expresión génica, en realidad tiene una función diversa en la regulación de la expresión genética. Además, la metilación de los cuerpos genéticos previene la transcripción espuria y regula el empalme alternativo (Akhouri et al., 2023).

En general, la hipermetilación de las islas CpG del promotor está relacionada con la adición excesiva de grupos metilo al ADN, lo cual se asocia con el silenciamiento de la expresión génica. Por otro lado, la hipometilación de las islas CpG del promotor implica una disminución en la metilación del ADN, lo que se asocia con la activación de la transcripción génica. Sin embargo, la metilación de sitios CpG en regiones reguladoras fuera del promotor también desempeña un papel en la regulación de la expresión génica, lo que agrega una capa adicional de complejidad a este proceso. Se ha demostrado que los islotes pancreáticos derivados de la DM2 tienen una disminución en la expresión del ARNm de PDX-1. La reducción mencionada se atribuye a la hipermetilación de 10 sitios CpG localizados en las regiones promotoras y potenciadoras distales de PDX-1. Esta hipermetilación se correlaciona positivamente con la expresión de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) y el ARNm de insulina. Por otro lado, la hipermetilación de estos sitios CpG se asocia negativamente con la expresión de PDX-1, lo cual se respalda con la disminución de la expresión del gen en células beta clonales. Aunque los datos indican que la hipermetilación en células beta, tanto en humanos como en líneas celulares, está relacionada con la hiperglucemia, solo en las líneas celulares cultivadas se ha observado un aumento significativo en la expresión de DNMT1 en asociación con la hiperglucemia (Ahmed et al., 2020).

4.6.1 Tejido pancreático

En cuanto al tejido pancreático, según Dayeh et al (2013) la diabetes tipo 2 (DM2) se manifiesta cuando las células beta del páncreas no producen suficiente insulina, mientras que las células alfa pancreáticas a menudo muestran un incremento anormal en la liberación de glucagón. Además, se observó que un mayor nivel de metilación se asociaba con una expresión reducida del ARNm del gen correspondiente en los islotes diabéticos y con niveles más altos de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), que es una medida de los niveles de glucosa en

plasma a largo plazo. Se descubrió que los niveles elevados de glucosa aumentan directamente la metilación del ADN de los genes Pdx1 e Ins en las células β clonales.

4.6.2 Tejido adiposo

El tejido adiposo desempeña un papel crucial en el control del metabolismo energético al almacenar y liberar lípidos. Además de esta función, actúa como un órgano endocrino al secretar sustancias llamadas adipocinas, como la leptina, la adiponectina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Estas adipocinas circulantes tienen un impacto en la regulación del apetito, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo en general. Cuando hay un exceso de lípidos, estos pueden acumularse en otros tejidos además del tejido adiposo, como el hígado, los músculos y los islotes pancreáticos, lo cual puede llevar a resistencia a la insulina y disminución de su función. Junto con la disfunción del tejido adiposo, la obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar DM2. Es posible que los cambios en los patrones de metilación del ADN contribuyan y sean causados por la DM2 y la obesidad (Nilsson et al., 2014).

4.6.3 Hígado

El hígado desempeña una función única en la regulación de los niveles de glucosa en sangre tanto en estado de alimentación como en ayunas. Después de la ingestión de carbohidratos, el hígado almacena glucógeno en respuesta a la estimulación de la insulina. Por otro lado, durante el ayuno, el glucagón liberado aumenta la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado para prevenir la hipoglucemia. En la diabetes tipo 2, la acción de la insulina se altera y la acción del glucagón aumenta, lo que conduce a un aumento de la producción hepática de glucosa y, en consecuencia, a la hiperglucemia (Davegårdh et al., 2018). Las modificaciones epigenéticas en el hígado humano pueden contribuir al metabolismo hepático alterado observado en la diabetes tipo 2, junto con factores genéticos y otros factores de riesgo.

4.6.4 Musculo esquelético

El músculo esquelético desempeña un papel fundamental en la absorción de glucosa estimulada por la insulina y es esencial para nuestra capacidad de realizar actividad física. Tanto la variación genética como la epigenética se han relacionado con la expresión y función de varios genes metabólicos clave en el músculo esquelético. Un ejemplo de esto es el gen NDUFB6, que codifica una proteína que forma parte del complejo 1 de la cadena respiratoria y es esencial para la fosforilación oxidativa. La expresión reducida de NDUFB6 en el músculo esquelético de pacientes con diabetes tipo 2 y con la edad se relaciona con un aumento en la metilación del promotor (Zhou et al., 2018). Esta hipermetilación del ADN en el promotor de

la subunidad B6 de la ubiquinona oxidorreductasa (NDUFB6) está directamente correlacionada negativamente con su expresión en el músculo esquelético, lo cual afecta negativamente la sensibilidad a la insulina.

4.7 Factores de riesgo y factores protectores

La predisposición genética desempeña un papel crucial en el desarrollo de la diabetes tipo 2, aumentando el riesgo cuando hay antecedentes familiares. Además, varios genes están asociados con un mayor riesgo de DM2, aunque factores ambientales como el estilo de vida también son determinantes (Cerecedo et al., 2018)

4.7.1 Factores de riesgo modificables

Obesidad y sobrepeso: La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m², y el sobrepeso, con un IMC entre 25 y 30 kg/m², incrementan el riesgo de intolerancia a la glucosa y desarrollo de DM2 en todas las edades. Estas condiciones fomentan la resistencia a la insulina. Más del 80% de los casos de DM2 están vinculados a la obesidad, y reducir el peso también disminuye el riesgo y mejora el control de la glucosa en pacientes con diabetes (Martinez, 2015). Además, se ha observado que la metilación del ADN en sitios CpG del gen HIF3A, que codifica un factor de transcripción asociado con respuestas a baja tensión de oxígeno, está implicada en este proceso. También se han encontrado vínculos entre la obesidad y la metilación de genes asociados con DM2, como FTO, TCF7L2 e IRS1 (Davegårdh et al., 2018).

Sedentarismo: Un estilo de vida inactivo reduce el gasto energético y promueve el aumento de peso, elevando el riesgo de DM2. Actividades sedentarias, como ver televisión por largos períodos, están asociadas con obesidad y DM2. En contraste, la práctica regular de actividad física moderada reduce la incidencia de nuevos casos de DM2, independientemente de la tolerancia a la glucosa (Martinez, 2015).

Patrones dietéticos: Una dieta rica en carnes rojas o procesadas, productos lácteos altos en grasa, refrescos azucarados, dulces y postres está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar DM2, independientemente del IMC, la actividad física, la edad o los antecedentes familiares. El riesgo es mayor en personas obesas que siguen esta dieta en comparación con aquellas con un IMC normal. En cambio, una dieta rica en verduras, frutas, pescado, aves y cereales integrales se asocia con una reducción moderada del riesgo de DM2.

Lactancia materna: La lactancia materna ofrece beneficios para la salud de la madre y el bebé. La ausencia de lactancia materna está asociada con un mayor riesgo de obesidad y DM2. Prolongar la lactancia materna disminuye el riesgo de DM2 en las madres. Los bebés amamantados por más de un año tienen un menor riesgo de desarrollar DM2 comparado con

aquellos que no reciben lactancia materna. Además, existe una relación entre la duración de la lactancia y la metilación del ADN de LINE-1 en madres mayores de 50 años (Wang Qijin, 2017).

4.7.2 Factores de riesgo no modificables

Edad: A medida que las personas envejecen, su riesgo de desarrollar DM2 aumenta debido a diversos factores, como una menor eficiencia en el uso de la insulina, conocida como resistencia a la insulina. Además, es más común que las personas ganen peso y desarrollen obesidad con la edad, lo que incrementa el riesgo de DM2 (Cerecedo et al., 2018).

Raza e historia familiar: La predisposición genética influye significativamente en la DM2. Las personas con uno o ambos padres diabéticos tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Existe una alta concordancia en gemelos idénticos, lo que indica que la genética juega un papel importante en la DM2. Se han identificado más de 20 genes relacionados con la enfermedad, principalmente asociados con la disfunción de las células beta pancreáticas. Algunos grupos étnicos, como los indígenas de América del Norte, las islas del Pacífico y Australia, tienen un mayor riesgo de DM2, mientras que en África el riesgo es menor (Cerecedo et al., 2018).

Antecedentes de diabetes gestacional: La diabetes gestacional ocurre durante el embarazo en mujeres que no tenían diabetes previamente. Estas mujeres tienen un riesgo más alto de desarrollar DM2 después del parto. Aproximadamente el 40% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollan DM2 en los 5 años posteriores al parto, y un 48% experimentan diabetes gestacional en embarazos futuros (Martínez, 2015).

4.7.3 Factores protectores

Ejercicio: Un estilo de vida saludable, con ejercicio regular y una dieta adecuada, puede reducir el riesgo de DM2. Se ha demostrado que un programa de ejercicio de seis meses puede cambiar el patrón de metilación del ADN en el tejido adiposo de hombres con sobrepeso y sedentarios. Algunos genes, como HDAC4 y NCOR2, mostraron una mayor metilación y una disminución en su expresión tras el ejercicio, lo cual puede influir en la lipogénesis y otros procesos metabólicos. Además, la metilación del ADN de genes asociados con la obesidad y la DM2, como FTO, KCNQ1 y TCF7L2, también puede alterarse con el ejercicio (Davegårdh et al., 2018).

Dieta y adelgazamiento: Según Davegårdh et al (2018) han explorado cómo las dietas afectan la metilación del ADN en el tejido adiposo humano. Por ejemplo, una dieta alta en grasas puede provocar cambios en la metilación del ADN en sitios CpG del tejido adiposo, que están en genes relacionados con el metabolismo y la diferenciación del tejido adiposo. La

composición de las grasas en la dieta también afecta la metilación del ADN en el tejido adiposo, con diferentes efectos dependiendo de si son ácidos grasos saturados o poliinsaturados. El ayuno también puede modificar el patrón de metilación del ADN en el tejido adiposo. Estos estudios indican que la ingesta de alimentos, la composición de la dieta y el ayuno pueden influir en el epigenoma del tejido adiposo humano, afectando su metabolismo y función.

5. Metodología

5.1 Diseño de estudio

Esta investigación se basa en una revisión sistemática de la literatura, donde se analizaron minuciosamente y ordenadamente estudios e investigaciones previas relacionadas con el tema de interés. Una revisión sistemática es un tipo especial de estudio observacional y retrospectivo que recopila de manera exhaustiva el estado actual de la investigación sobre un tema específico, siguiendo un proceso sistemático, riguroso y reproducible (Sobrido & Rumbo, 2018).

5.2 Criterio de elegibilidad

Para el desarrollo de la presente revisión sistemática se siguieron las pautas del sistema Cochrane (Sgarbossa et al., 2022). Los criterios de selección fueron previamente establecidos utilizando la estrategia PICO (**P.** Population, **I.** Intervention, **C.** Comparison, **O.** Outcome)

Población: Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

Intervención: No aplica.

Comparación: No aplica.

Resultados: Factores protectores y de riesgo que modifican los patrones de metilación del ADN y susceptibilidad de las dianas moleculares a dichas variaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

5.3 Criterios de inclusión

Para recoger la información para el siguiente estudio se aplicaron los siguientes criterios:

- Estudios de cohorte relevantes que aporten al logro de los objetivos planteados.
- Artículos publicados a partir del año 2013.
- Estudios de casos y controles, cohortes prospectivas, estudios de intervención, ensayos experimentales con células humanas in vitro expuestas a factores de riesgo ambientales y sistemas modelo biológicos en organismos no humanos.
- Modelos animales diseñados para simular la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, así como la resistencia a la insulina, hiperglucemia y otras condiciones metabólicas.
- Literatura gris que contenga información relevante para esta revisión.
- Artículos redactados en idioma inglés.

5.4 Criterios de exclusión

De igual manera se tomaron los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos de acceso restringido o de pago.

- Estudios sin relevancia para los objetivos.
- Documentos o publicaciones sin respaldo científico o académico.
- Investigaciones sin datos detallados para su análisis.
- Estudios que no estuvieron disponibles en los idiomas seleccionados para la revisión.

5.5 Fuentes de información

En el proceso de búsqueda de literatura para esta revisión sistemática, se accedió a diversas fuentes de información científica y académica. Se realizó búsquedas exhaustivas en bases de datos electrónicas como PubMed, Scielo, Lilacs.

5.6 Estrategias de búsqueda y selección de estudio

Para la identificación y búsqueda de los artículos, se aplicó el diagrama PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) este es un método que permitió asegurar que la publicación de la presente revisión sea transparente, exhaustiva y precisa. Esta declaración proporcionó pautas y directrices para mejorar la presentación de informe en la revisión sistemática, lo cual nos ayudó a explicar de manera clara el propósito de la revisión, los pasos seguidos en la selección de los estudios y los hallazgos en términos de las características de los estudios incluidos (Matthew et al., 2021). Se prefirió artículos publicados en los últimos 10 años, en el idioma inglés, para la búsqueda se emplearon los siguientes términos MeSh (Medical Subject Headings): type 2 diabetes mellitus, dna methylation, insulin resistance, risk factors, lifestyle, gene expression; estos fueron asociados con el operador booleano: AND.

Las combinaciones de búsqueda fueron:

- ((type 2 diabetes mellitus) AND (dna methylation)) AND epigenetics
- epigenetic changes in type 2 diabetes AND (insulin resistance)
- ((type 2 diabetes mellitus) AND hypomethylation and hypermethylation
- (((type 2 diabetes mellitus) AND protective factors AND (risk factors)) AND (lifestyle)
- methylation of CpG islands AND (type 2 diabetes mellitus)
- molecular targets AND target genes AND (type 2 diabetes mellitus)
- (type 2 diabetes mellitus) AND epigenome AND environmental mechanisms AND (gene expression))

Tras realizar la búsqueda exhaustiva de las publicaciones, se identificaron un total de 2950 estudios a través de la búsqueda en 3 bases de datos electrónicas, distribuidas: PubMed (1755), Scielo (3) y LILACS (1192). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando

las herramientas Covidence (Mierden et al., 2019) para la eliminación de duplicados y Ryyan (Ouzzani et al., 2016) para verificar que no hubiera quedado ningún duplicado, además de realizar las demás etapas de cribado, eliminándose 1144 estudios, pasando a la siguiente fase 1806 artículos. Posteriormente, mediante la lectura de títulos y resúmenes se eliminaron 1631 estudios, quedando un total de 175 artículos relevantes; de estos, se analizaron que tengan texto completo, eliminándose 30 y pasando a la posterior fase un total de 145 estudios. Seguidamente se aplicaron los criterios de exclusión e inclusión eliminándose 124 estudios; finalmente, se seleccionaron (n = 21) artículos para su inclusión. En el **Anexo 1** se detalla el proceso de selección de los estudios en la presente revisión.

5.7 Proceso de recopilación y extracción de datos

Una vez culminado el cribado de los artículos y obtener una lista final de selección, se procedió a sintetizar la información más relevante mediante la creación de una tabla de extracción de datos **Anexo 2**. En esta tabla se incluyó detalles como el título del artículo, los autores, el año de publicación, el país, tipo de muestra, tipo de estudio, objetivos, DOI. Esta sistematización de información facilitó el análisis posterior de datos recopilados.

Todos los artículos fueron publicados en el idioma inglés y abarcaron un periodo de publicación comprendido entre el año 2013 y 2023. Específicamente un estudio se publicó en 2013, tres en 2014, dos en 2015, dos en 2016, uno en 2017, tres en 2018, dos en 2019, uno en el 2020, tres en 2022 y tres en 2023. Dentro de los veintiún artículos seleccionados, en tres no se encontró el país, mientras que cinco fueron de Suecia, tres de China, dos de Países Bajos, uno de Corea, uno de Bulgaria, uno de Finlandia, dos de México, dos de Alemania y uno de España. Referente al tipo de estudio, nueve son casos y controles, seis son revisiones narrativas, uno cuasiexperimental, tres analítico transversal, uno cohorte y uno metaanálisis, En cuanto al tipo de muestra que se utilizó en estos estudios la mayoría fueron sangre, tejido pancreático, músculo esquelético y tejido adiposo, seguido de tejidos como hígado, riñones y cerebro.

5.8 Lista de datos

Las variables seccionadas en nuestra investigación para dar cumplimiento a nuestros objetivos fueron: patrones de metilación del ADN, factores de riesgo y protectores asociados a la DM2, dianas moleculares, estado epigenético.

5.9 Evaluación de la calidad:

5.9.1 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios

Se llevó a cabo una evaluación exhaustiva de la calidad de los estudios incluidos utilizando la herramienta JBI (Institute Joanna Briggs, 2020) organización que promueve y apoya decisiones basadas en evidencia que mejoran la salud y la prestación de servicios de la

salud, brindando soluciones para acceder, evaluar la calidad metodológica de estudios de investigación y revisiones sistemáticas.

Para la evaluación de la calidad de acuerdo al riesgo de sesgo JBI se utilizó una serie de cuestionarios, de acuerdo al tipo de estudio de cada artículo. Una vez respondido el cuestionario se calcula mediante una regla de tres simple el porcentaje de riesgo de sesgo. Para realizar la interpretación según el porcentaje se la realiza de la siguiente manera:

Si el estudio cumple con el mayor o igual al 70 % el riesgo de sesgo se determina **bajo**, el estudio es aceptable; Si el estudio cumple con un porcentaje del 50 al 69% el riesgo de sesgo es **moderado**, el estudio es aceptable; Si el estudio cumple con un porcentaje menor al 50 % el riesgo de sesgo es **alto**, se rechaza el estudio. A medida que el riesgo de sesgo aumenta, la solides metodológica del estudio se ve comprometida (Institute Joanna Briggs, 2020).

La evaluación de la calidad de los estudios de la presente revisión sistemática se detalla en el **Anexo 3**. En total, se evaluaron veintidós estudios para determinar su calidad metodológica. De estos, dos estudios fueron calificados como riesgo de sesgo moderado y diecinueve estudios fueron calificados como riesgo de sesgo bajo, es decir una calidad de metodología alta, esto sugiere que el estudio tiene un método riguroso y proporciona resultados confiables en sus resultados. Sin embargo, se identificaron dos estudios con un sesgo < 50 % dando un riesgo de sesgo alto, los cuales presentaban deficiencias significativas en cuanto a su diseño y ejecución.

Por lo tanto, se tomó la decisión de excluir estos estudios de los resultados finales, garantizando así la integridad y validez de los hallazgos obtenidos en esta revisión. Quedando un total de diecinueve artículos para poder cumplir con los objetivos planteados.

5.9.2 Evaluación de riesgo de sesgo de la revisión sistemática

La evaluación de la presente revisión sistemática se la realizó mediante el formato PRISMA, herramienta diseñada para mejorar la calidad de los informes en revisiones sistemáticas y metaanálisis (Willis & Quigley, 2011). El formato PRISMA tiene un cuestionario de 27 ítems que aborda las secciones como título, abstract, introducción, metodología, resultados, discusión, otra información. Para indicar el grado de cumplimiento, cada ítem de la lista tenía 3 opciones para escoger: “sí” indicando que si cumple totalmente, “parcial” cumplimiento parcial y “no” incumplimiento de la pregunta. Es así como se sumaron los ítems y para poder clasificarlos se sigue el formato establecido, es decir, si el estudio cumple con o igual al 70 % tienen un riesgo de sesgo bajo, del 50-69 % riesgo de sesgo moderado y menor al 50 % riesgo de sesgo alto. En esta revisión sistemática se obtuvo un riesgo de sesgo

del 74,08 % clasificándose dentro de riesgo bajo, demostrando un rigor metodológico adecuado y fiabilidad en los resultados

5.10 Síntesis de resultados

Los artículos seleccionados se presentaron en tablas de extracción de datos según las variables estudiadas que se identificaron durante la revisión sistemática. Estas tablas permitieron organizar la información en función de los objetivos establecidos en este trabajo de revisión sistemática.

6. Resultados

A continuación, se detallan los resultados obtenidos de los 19 estudios seleccionados, los mismos que se presentaron en tablas, de acuerdo a las variables estudiadas. Como se muestra en la **Tabla 1** se seleccionaron 8 estudios los cuales han aportado información relevante para dar cumplimiento al primer objetivo. Se encontró que factores de riesgo no modificables como la edad y el sexo, pueden influir en la regulación epigenética de la DM2. Asimismo, se observó que factores de riesgo modificables como la dieta desequilibrada, obesidad y ambiente intrauterino, también pueden afectar los patrones de metilación del ADN, exacerbando el riesgo de DM2. Sin embargo, la actividad física y la dieta saludable emergen como un factor protector ya que ayuda con el control de peso, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo de desarrollar DM2.

Los estudios de Rönn & Ling, (2015), Nilsson & Ling, (2017), Davegårdh et al., (2018) han demostrado que la metilación del ADN en la región promotora de COX7A1 y NDUFB6 aumenta con la **edad**, lo cual se asoció con una disminución en la expresión de ARNm en el músculo esquelético de gemelos monocigotos en edad avanzada. Debido a que estos dos genes son críticos para la función mitocondrial y la producción de ATP en la DM2, la disminución en su expresión reduce la capacidad de las células musculares para producir energía, por ende, generan una hiperglucemia. Así mismo, Ling & Rönn, (2019) han descubierto que la metilación en la región promotora de los genes KLF14, FHL2, ZNF518B y FAM123C también aumenta con la edad, reduciendo su expresión y alterando la función normal como reguladores en el metabolismo, incluyendo proliferación, diferenciación y supervivencia celular; la alteración de estos, contribuye a una disfunción de las células beta pancreáticas lo que causa una secreción de insulina insuficiente, agravando la DM2. Y en un estudio de Thio, et al., (2022) más actual ha demostrado que la edad superior a 45 años se considera un factor de riesgo para DM2.

En cambio, en los **hombres**, Davegårdh et al., (2018) encontró que el 40% de los sitios CpG están metilados en el cromosoma X, lo que conlleva a una disminución más significativa en la expresión de genes críticos, dado que solo tienen una copia de este cromosoma. En las mujeres, aunque un cromosoma X está inactivado, la compensación por el otro cromosoma X puede moderar el impacto de la metilación, sin embargo, la hipermetilación de genes específicos como APLN y NKAP en islotes pancreáticos de mujeres, afecta significativamente la función de las células beta pancreáticas y la secreción de insulina, siendo esto una relación directa con la DM2.

Los diferentes estudios han demostrado una interrelación compleja entre la ingesta de folato, una dieta alta en grasas y la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En su

estudio Nilsson & Ling, (2017) indican que la **ingesta** adecuada de folato está asociada con un menor riesgo de desarrollar DM2 debido a su papel crucial en la transferencia de unidades de carbono, un proceso esencial para la biosíntesis de nucleótidos y la metilación del ADN. Además, el folato modula la expresión génica y la síntesis del ADN, siendo esencial para la detoxificación de la homocisteína y la síntesis de neurotransmisores imprescindibles para el mantenimiento de la función cognitiva. Una deficiencia de folato, por otro lado, puede llevar a un aumento de la homocisteína, un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y alteraciones metabólicas, incrementando así la susceptibilidad a la DM2.

Mientras tanto, Davegårdh et al., (2018) encontraron que el consumo de dietas ricas en grasas, específicamente de oleato y palmitato, ocasiona una desregulación de la homeostasis glucémica al inducir cambios en la metilación de genes como PPARGC1A, PPARG y CPT1B. Esto no solo aumenta la resistencia a la insulina, sino que también promueve la obesidad y la inflamación crónica, agravando el riesgo de DM2. Y Ling & Rönn, (2019) realizaron su experimento donde una dieta rica en grasas tan solo por 5 días, cambió los patrones de metilación del músculo esquelético y del tejido adiposo y por ende su expresión genética.

Al mismo tiempo, en los estudios se encontró que metilaciones en el gen HIF3A, que codifica la subunidad alfa del factor 3 inducible por la hipoxia, pueden influir en la adipogénesis y la distribución de la grasa corporal, contribuyendo a un mayor **IMC**. La hipoxia celular puede desencadenar respuestas metabólicas que alteran el metabolismo de los lípidos y la glucosa, lo que potencialmente conduce a la acumulación de tejido adiposo. Además, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica, inducidas por la hipoxia, pueden contribuir al aumento del IMC. Las células beta del páncreas, que producen insulina, son sensibles a la hipoxia. La hipoxia puede provocar estrés oxidativo y disfunción de las células beta, lo que afecta negativamente la secreción de insulina y puede contribuir al desarrollo de la DM2. Estudios más actuales han detectado un aumento de metilación en genes candidatos con la DM2 como: FTO, TCF7L2 e IRS1 los cuales tienen un rol en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética. Las alteraciones epigenéticas en estos genes pueden afectar la capacidad del cuerpo para gestionar el equilibrio energético, contribuyendo a la obesidad. En cambio, TCF7L2 e IRS1 son fundamentales en la vía de señalización de la insulina, sin embargo, una metilación alterada en los promotores provoca una disminución en su expresión lo que genera resistencia a la insulina (Nilsson & Ling, 2017) y (Davegårdh et al., 2018).

En cuanto al **ambiente intrauterino**, el gen IGF2 (factor de crecimiento similar a la insulina 2) proporciona el crecimiento y desarrollo fetal; las modificaciones en la metilación de este gen, afectan su expresión y predispone a alteraciones metabólicas en la vida posterior.

Mientras que, la desnutrición puede inducir a desarrollar la DM2 al modificar la metilación de las células germinales. El gen IGF2 está sujeto a impronta genómica, un proceso epigenético en el cual solo uno de los alelos se expresa dependiendo de su origen parental. En el caso de IGF2, el alelo paterno es el que normalmente se expresa, mientras que el alelo materno está silenciado debido a la metilación diferencial. Si la metilación del ADN del alelo paterno se altera, puede desregular la expresión de IGF2, llevando a defectos en el crecimiento y el metabolismo que aumentan la susceptibilidad a la DM2. Estos cambios epigenéticos pueden interferir con la producción y función de IGF2, afectando la regulación de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, lo que subraya la importancia de la metilación precisa en la protección contra la enfermedad (Nilsson & Ling, 2017).

Por otro lado, el **ejercicio físico** por 6 meses tiene un impacto significativo en la metilación del ADN y la expresión de varios genes ya que mejora la biogénesis mitocondrial y el metabolismo energético a través de la hipometilación y aumento de la expresión de genes como PPARGC1A, TFAM, PPARD y PDK4. Esto puede aumentar la capacidad de oxidación de ácidos grasos y la producción de energía, mejorando la resistencia física y la salud metabólica. Además, MEF2A y PRKAA2 regulan la señalización y diferenciación muscular, por otro lado, TCF7L2 e IRS1 causa un efecto en la respuesta a la insulina y el metabolismo de la glucosa. Por último, el ejercicio también impacta la regulación epigenética y transcripcional a través de la hipermetilación de HDAC4 y NCOR2, lo cual, al reducir su expresión, se podría mejorar el entorno inflamatorio, que es un factor de riesgo para DM2. Además, durante periodos de inactividad, como el reposo prolongado durante 9 días, puede ocurrir hipermetilación en la región promotora del gen PPARGC1A, esto puede llevar a una reducción en la expresión de PGC-1 α , lo que afecta negativamente la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo en el músculo esquelético (Rönn & Ling, 2015) y (Davegårdh et al., 2018) y (Ling & Rönn, 2019).

Igualmente, Zhou et al., (2018) en su estudio más actual encontró otros compuestos dentro de la **dieta**, como los extractos de helicriso y pomelo, que también influyen en la metilación del ADN, específicamente del gen TNF α en el hígado. Esta citoquina proinflamatoria interfiere con la acción de la insulina. Los extractos naturales de pomelo y helicriso, ricos en flavonoides, tienen propiedades hipoglucemiantes en el intestino, mejoran la hiperglucemia regulando el metabolismo de la glucosa en el hígado y presentan propiedades antiinflamatorias y antioxidantes beneficiosas contra la diabetes y la obesidad.

Tabla 1. Factores determinantes que modifican los patrones de metilación del ADN

Nro	Autor	Factores de riesgo/protectores	Resultados
1	(Rönn & Ling, 2015)	Ejercicio Edad	<p>Ejercicio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ metilación del ADN ↑ expresión: PPARGC1A, TFAM, PPARD, PDK4 después del ejercicio - Metilados diferencialmente: MEF2A, THADA, NDUFC2, IL7: intervención de ejercicio 6 meses <p>Edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ metilación del ADN ↓ expresión: en el promotor de NDUFB6 y COX7A1: personas mayores
2	(Kulkarni et al., 2015)	Sexo Edad	<ul style="list-style-type: none"> - 22,3% de los sitios CpG: asociaron - edad, mientras que 2,8% - con el sexo. - Patrones de hipermetilación relacionados con la edad y el sexo, especialmente en mujeres.
3	(Nilsson & Ling, 2017)	Ambiente intrauterino Dieta Obesidad Ejercicio Edad	<p>Ambiente intrauterino:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jóvenes con BPN: ↑ resistencia a la insulina - ↑ lipólisis y ↓ expresión de proteínas - Metilación diferencial: IGF2- niños nacidos de madres - hambruna: aparición de DM2 en futuro - Niños de madres con suplementos ácido fólico: ↑ metilación en IGF2 <p>Dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles ↓ de folato circulante contribuyen al desarrollo de DM2. <p>Obesidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ metilación del ADN: HIF3A asociada con un mayor IMC <p>Ejercicio</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 días de reposo: cambios en la metilación en PGC1α - 6 meses ejercicio: cambió metilación del ADN - expresión del ARNm de varios genes <p>Edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NDUFB6 y COX7A1: cambios en la expresión - ME - gemelos jóvenes y ancianos.
4	(Davegårdh et al., 2018)	Sexo Edad Dieta Ejercicio Obesidad	<p>Sexo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -40% de los sitios CpG del cromosoma X ↑ metilados en hombres que en mujeres. - APLN- NKAP hipermetilados en islotes de mujeres ↓ secreción de insulina <p>Edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avanzada edad: ↑ riesgo de DM2- deterioro - función de las células β - ↑ metilación - ↓ expresión - promotor de NDUFB6 y COX7A1: avanzada edad <p>Dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alimentación jóvenes con HFD 5 días: ↑ niveles de glucosa e insulina en ayunas - ↑ metilación ↓ expresión: PPARGC1A, PPARD y CPT1B - palmitato y oleato <p>Ejercicio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ metilación ↓ de la expresión: HDAC4 y NCOR2 - después del ejercicio - Ejercicio agudo ↑ absorción de glucosa- ejercicio crónico mejora la función mitocondrial. - ↓ la metilación sitios CpG en CCGG en biopsias musculares - ejercicio en ayunas. - ↓ metilación promotora ↑ expresión: PPARGC1A, TFAM, PDK4, MEF2A, y PPARD <p>Obesidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ Metilación: FTO, TCF7L2 e IRS1 candidatos – DM2 - Metilación ↑: ELOVL2, KLF14 y FHL2 en el hígado
5	(Zhou et al., 2018)	Edad Dieta	<p>Edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ metilación del promotor COX7A1- músculo en mayores. <p>Dieta:</p>

		Ambiente intrauterino	- Palmitato: modificaciones de la metilación del ADN - alteración - secreción de insulina - ↑ la metilación del ADN: TNF α – consumir helicriso y pomelo en el hígado Ambiente intrauterino: - Desnutrición intrauterina: modificaciones de la metilación en las células germinales
6	(Ling & Rönn, 2019)	Dieta Ejercicio Edad	Dieta: - ↑ ingesta dietética de folato: ↓ riesgo de diabetes en las mujeres - Dieta de HFD 5 días, cambió expresión genética - patrones de metilación en el ME y TA Ejercicio: - Alteró metilación sitios CpG CREB4, ADCY5, TCF7L2 y KCNQ1- ejercicio de 6 meses - Metilación alterada del promotor: PRKAA2 en 4 semanas de ejercicio intenso Edad: - Envejecimiento ↑ la metilación de KLF14, FHL2, ZNF518B y FAM123C
7	(Ling, 2020)	Edad	- ↑ metilación y ↓ expresión COX7A1 ME personas mayores.
8	(Fraszczyk, et al., 2022)	Edad	- La edad superior a 45 años se considera un factor de riesgo para DM2

Fuente: Autoría propia

Nota. ↓: disminución; ↑: aumento; DM2: diabetes mellitus tipo 2; sitios CpG: Citocina Fosfato Guanina; NBW: peso normal al nacer; BPN: peso bajo al nacer; HFD: dieta rica en grasas; TA: Tejido adiposo; ME: musculo esquelético; IP: Islote pancreático; RI: Radiación ionizante; BH: biopsias hepáticas.

Para dar cumplimiento al segundo objetivo, se seleccionaron 17 estudios en donde se encontraron diferentes dianas moleculares susceptibles a las variaciones de la metilación del ADN, siendo así: tejido adiposo, sangre, tejido pancreático, músculo esquelético e hígado (**Tabla 2**).

Dentro del **tejido pancreático** autores como Dayeh et al., (2013), Rönn & Ling, (2015), Dayeh et al., (2016), Zhou et al., (2018), Ling & Rönn, (2019), encontraron una inhibición de la metilación en los intrones de TCF7L2, HHEX, CDKN2A, SLC30A8, CDKAL1, ADCY5 y WFS1 sabiendo que los intrones no codifican proteínas, ya que pueden contener elementos reguladores que influyen en la expresión del gen, como potenciadores o silenciadores, por ende, causa una afectación de la transcripción del gen y la maduración del ARN mensajero, alterando la producción de proteínas. Por otro lado, los diferentes estudios han detectado hipermetilación en diferentes genes como PPARGC1A, PDX-1, INS, TCF7L2, THADA, KCNQ1, FTO, IRS1, PPARG, CDKN1C, GAD1, GLRA1, IL6, RBP4, SLC2A2, estos están involucrados en la biogénesis mitocondrial y el metabolismo energético, disminución en la oxidación de ácidos grasos y en la sensibilidad a la insulina, además, es crucial para el desarrollo de las células beta pancreáticas y la producción de la insulina, afectando procesos como la lipogénesis, la oxidación de ácidos grasos, la adipogénesis y la señalización de la insulina en el tejido adiposo.

En cuanto al **tejido sangre**, Canivell et al., (2014), Karachanak et al., (2015), Dayeh et al., (2016), Krause et al., (2019), Thio et al., (2022), Fraszczyk et al., (2022.), Seo et al., (2023), detectaron patrones de metilación elevados en los promotores de varios genes implicados en diferentes procesos metabólicos y del ciclo celular, como TCF7L2, IGFBP1, BRCA1, CCND1, PRDX2, SCARA3, TP53, PRDX2, ABCG1, FAM123C, FHL2, KLF14, PHOSPHO1, ZNF518B, ALOX12, PAMR1, GNAS, SREBF1, PFKFB3, TXNIP, PDE1C, lo que podría conducir a su silenciamiento transcripcional, afectando vías como la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de lípidos, la proliferación celular y la respuesta antioxidante. En cuanto a genes involucrados en procesos inflamatorios y el metabolismo de la glucosa, se encontraron niveles de metilación heterogéneos en LGALS3BP y PFKFB3. En varios estudios, se propuso que los genes SOCS3 y TXNIP pueden servir como biomarcadores predictivos para el desarrollo de DM2. Cuando se analizaron genes con hipometilación como DIP2C, FLJ90757, PRSS50, TDRD9, NKX6.2, SYNPO, RHOT1 y CABLES1, se observaron alteraciones metabólicas sistémicas. Estas observaciones se realizaron predominantemente en leucocitos, linfocitos y monocitos, que pueden reflejar cambios epigenéticos asociados con la inflamación y la disfunción metabólica en DM2.

En el **tejido adiposo** Nilsson et al., (2014), Davegårdh et al., (2018), Barajas-Olmos et al., (2018), Ling, (2020), observaron cambios en los patrones de metilación en genes candidatos para DM2 tales como IRS1, PPARG, KCNQ1, los cuales cumplen funciones como mediadores principales que se fosforilan en respuesta a la activación del receptor de insulina, factores de transcripción que regulan la diferenciación de adipocitos, el almacenamiento de lípidos y la sensibilidad a la insulina y codifican una subunidad de canales de potasio. Los cambios de metilación pueden llevar a una señalización de insulina defectuosa, como también influir en la acumulación de grasa y la función de los adipocitos, afectando la homeostasis de la glucosa y contribuyendo a la resistencia a la insulina. Otros genes que experimentaron variaciones en la metilación en pacientes con DM2 fueron ELOVL6, GYS2, FADS1, IRS1, ADIPOQ, LCAT, FOXA2, KCNQ1, GCKR, PPARGC1A, INS, PDX1, TCF7L2 y ADCY5, que, en cuyo caso se observó hipermetilación, afectando varias funciones orgánicas como: alteración de la composición de ácidos grasos, influencia en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico, así como también, reducción de la síntesis de glucógeno, alteración del equilibrio de ácidos grasos esenciales, inflamación, entre otras.

Referente al **tejido esquelético**, Dayeh et al., (2016) y Davegårdh et al., (2018), observaron mayores tasas de metilación en los genes NDUFB6 y PPARGC1A, el primero codifica para una subunidad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que

probablemente altera la función mitocondrial y el metabolismo energético en el tejido esquelético; y el segundo codifica para un co-activador transcripcional, clave en la biogénesis mitocondrial y el metabolismo energético, esto podría afectar negativamente la función mitocondrial, la oxidación de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético. La hipometilación en el tejido esquelético del gen PHOSPHO1 ha demostrado resultar en una mayor expresión de este gen, implicado en la mineralización ósea y su desregulación podría contribuir a alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. Además, este gen codifica proteínas adaptadoras que están involucradas en la señalización de insulina, así como en el transporte de ácidos biliares y otros compuestos, lo que subraya su importancia en el mantenimiento de diversas funciones metabólicas.

En el **hígado** Davegårdh et al., (2018) encontró sitios CpG con una variabilidad en los patrones de metilación del ADN entre diferentes genes como GRB10, ABCC3, MOGAT1, PRDM16, H19, PRKCE, los cuales normalmente cumplen funciones como regulador de la acción de la insulina, síntesis de triglicéridos y fosfolípidos, co-regulador de transcripción y controla el desarrollo de los adipocitos, proliferación, diferenciación y apoptosis, etc. La variabilidad en los patrones de metilación del ADN, puede influir en la susceptibilidad a la DM2. Las investigaciones sugieren que la metilación diferencial en genes como GRB10, que desempeñan un papel crucial en la regulación del crecimiento y el metabolismo, puede tener efectos significativos en la homeostasis de la glucosa y la señalización de la insulina.

Tabla 2. *Dianas moleculares susceptibles a las variaciones en la metilación del ADN*

Nro	Autor/año	Dianas moleculares	Resultados
1	(Dayeh et al., 2013)	Islote pancreático	- Inhiben metilación - intrones: TCF7L2, HHEX, CDKN2A, SLC30A8, CDKAL1, ADCY5 y WFS1
2	(Nilsson et al., 2014)	Tejido adiposo	- ↑ expresión: SPP1 - ↓ expresión: ELOVL6, GYS2, FADS1
3	(Dayeh et al., 2014)	Islote pancreático	- ↑ metilación del ADN ↓ expresión: PPARGC1A, PDX-1 e INS, TCF7L2, THADA, KCNQ1, FTO e IRS1
4	(Canivell et al., 2014)	Sangre	- ↑ metilación del ADN ↓ expresión del ARNm promotor: TCF7L2
5	(Rönn & Ling, 2015)	Islote pancreático Sangre	Islote pancreático: - ↑ metilación del ADN ↓ expresión ARNm: PPARGC1A, TCF7L2, KCNQ1, THADA, FTO, IRS1 y PPARG Sangre: - ↑ metilación del ADN ↓ expresión: IGFBP1
6	(Karachanak et al., 2015)	Sangre	- ↑ metilación del ADN: BRCA1, CCND1, PRDX2 y SCARA3
7	(Dayeh et al., 2016)	Sangre	Sangre: - ↑ metilación del ADN sitios CpG: ABCG1 y ↓ metilación TXNIP

		Músculo esquelético Islotes pancreáticos Hígado Tejido adiposo	Musculo esquelético: - ↓ metilación del ADN: PHOSPHO1 Islotes pancreáticos - ↑ metilación del ADN de SREBF1 en DM2 - ↓ metilación TXNIP Tejido adiposo - ↑ metilación del ADN ABCG1
8	(Davegårdh et al., 2018)	Islote pancreático Músculo esquelético Tejido adiposo Sangre Hígado.	Islote pancreático: - ↑ metilación de promotores INS, PDX1, PPARGC1A, GLP1R Músculo esquelético: - ↑ metilación de PPARGC1A - correlación negativa con la expresión del ARNm Tejido adiposo: - ↑ metilación del ADN: PPARG, IRS1, TCF7L2 y KCNQ1 Sangre: - ↑ metilación del ADN: loci - ABCG1 y PHOSPHO1 - asoció – DM2 – futuro. Hígado: - Metilados diferencialmente en sitios CpG GRB10, ABCC3, MOGAT1, PRDM16, H19, PRKCE
9	(Zhou et al., 2018)	Islote pancreático Musculo esquelético Sangre	Islotes pancreáticos: - ↑ metilación del ADN - ↓ expresión en promotor PPARGC1A y PDX-1 Músculo esquelético - ↑ metilación del ADN ↓ expresión - promotor NDUFB6 Sangre: - ↑ metilación del ADN IGFBP1 - IGFBP7
10	(Barajas et al., 2018)	Sangre Tejido adiposo	Sangre: - ↑ metilación del ADN ALOX12, PAMR1 y GNAS Tejido adiposo: - ↑ metilación del ADN IRS1 y ADIPOQ, LCAT, FOXA2, KCNQ1 y GCKR
11	(Krause et al., 2019)	Sangre:	- ↑ metilación del ADN el locus ABCG1 y SREBF1
12	(Ling & Rönn, 2019)	Islote pancreático,	- ↑ metilación del ADN ↓ expresión: INS, PDX-1, PPARGC1A, GLP1R 2
13	(Ling, 2020)	Tejido adiposo	- ↑ Metilación del ADN - expresión ↓: PPARGC1A, INS, PDX1, PPARG, KCNQ1, TCF7L2, IRS1, ADCY5
14	(Thio et al., 2022)	Sangre	- Diferencias de metilación en sitios CpG: ABCG1, PFKFB3 y TXNIP.
15	(Fraszcyk et al., 2022.)	Sangre	- Metilación diferencial del ADN: LGALS3BP, ABCG1, PFKFB3
16	(Seo et al., 2023)	Sangre	- ↓ metilación del ADN DIP2C, FLI90757, PRSS50 y TDRD9 - ↑ metilación del ADN PDE1C
17	(Rönn et al., 2023)	Islote pancreático Sangre	Islote pancreático: - ↑ metilación del ADN ↓ expresión: CDKN1C, GAD1, GLRA1, IL6, RBP4 y SLC2A2 Sangre: - ↓ metilación en islotes NKX6.2, SYNPO, RHOT1 y CABLES1

Fuente: Autoría propia

Nota: ↓: disminución; ↑: aumento; DM2: diabetes mellitus tipo 2; SNP: polimorfismos de un solo nucleótido;

IH: Islotes humanos; sitios CpG: Citocina – Fosfato – Guanina

7. Discusión

La metilación del ADN en pacientes con DM2 ha sido objeto de investigación para comprender mejor los mecanismos epigenéticos subyacentes a esta enfermedad metabólica (Rönn & Ling, 2015). La investigación ha revelado que la DM2 no solo se atribuye a la genética y el estilo de vida, sino también a factores de riesgo modificables, no modificables y factores protectores que influyen en el desarrollo temprano y predisponen a enfermedades crónicas como la DM2 en etapas posteriores de la vida. Los factores de riesgo como una dieta desequilibrada, el ejercicio, el ambiente intrauterino, la obesidad, el ejercicio físico, pueden influir en la forma en que se expresan nuestros genes mediante procesos epigenéticos. Estos mecanismos determinan cómo nuestras células responden y se adaptan a su entorno. Por lo tanto, un desequilibrio metabólico puede afectar la forma en que nuestros genes se expresan y, en consecuencia, contribuir al desarrollo de la DM2 y sus diversas complicaciones.

Descubrimientos recientes en el campo de la nutrición han revelado como factores de riesgo no modificables, como la **edad** de cada persona puede influir en el riesgo de desarrollar DM2. Estos factores interactúan con variantes genéticas específicas. Además, estas interacciones pueden modificar las marcas epigenéticas, afectando la activación y expresión de los genes. Estos cambios epigenéticos pueden alterar las vías metabólicas, contribuyendo así al desarrollo de la enfermedad. Según, Nilsson & Ling (2017) y Davegårdh et al (2018) encontraron que una edad avanzada causa un aumento de la metilación en la región promotora de NDUFB6, que a su vez afecta la cadena de transporte de electrones y disminuye la producción de ATP, esto puede llevar a una menor disponibilidad de energía para las células, particularmente en tejidos como el músculo y el hígado, que son críticos para la regulación de la glucosa y la insulina, resultando en una disfunción mitocondrial que contribuye a la resistencia a la insulina y a la disfunción metabólica observada en la DM2; a su vez también afecta la función del complejo I y reduce la eficiencia de la fosforilación oxidativa. Al igual que con COX7A1, esta reducción en la eficiencia energética puede contribuir a la resistencia a la insulina y a la acumulación de estrés oxidativo. La disfunción del complejo I también está asociado con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden causar daño celular adicional y exacerbar la inflamación y la resistencia a la insulina en DM2. Por otro parte, estudios más actuales, Zhou et al (2018) y Ling, (2020) reafirman que una hipermetilación en el promotor del COX7A1, disminuye la expresión en el músculo de personas mayores.

Así mismo, han identificado otros genes cuya metilación se modifica con la edad, tanto en células de los islotes pancreáticos como en sangre periférica, tales como KLF14, FHL2,

ZNF518B y FAM123C sugiriendo su potencial como biomarcadores del envejecimiento y sus complicaciones metabólicas asociadas (Ling & Rönn., 2019). En concordancia con los autores mencionados, el factor edad afecta la metilación del ADN y la expresión génica, lo cual contribuye a la adquisición de la DM2.

Referente a otro de los factores de riesgo no modificables se encuentra el **sexo**, donde Davegårdh et al (2018) detectaron que el riesgo de desarrollar DM2 es mayor en hombres que en mujeres. Observaron diferencias en la metilación del ADN entre los sexos, particularmente en el cromosoma X. Aunque se esperaría que en las mujeres exista una mayor metilación debido a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X, los islotes de donantes masculinos mostraron una mayor metilación en casi el 40% de los sitios CpG importantes, en comparación con los de las mujeres. Sin embargo, un estudio incluido en esta revisión reportó que el 30% de las mujeres examinadas presentaron hipermetilación de los genes APLN y NKAP en los islotes pancreáticos, lo que se asoció con una disminución en la secreción de insulina. Primero, si hay una reducción en APLN, esto tiene un impacto negativo en la señalización de apelin y, en consecuencia, disminuye la capacidad de las células beta pancreáticas de secretar insulina correctamente. NKAP es una proteína que modula la activación de NF- κ B, por lo que si se reduce su expresión, esto tiene el efecto de disminuir la activación de NF- κ B, lo que influye en la funcionalidad y la receptividad de las células a estímulos promotores de la secreción de insulina Davegårdh et al., (2018).

Por otro lado, al hablar de factores de riesgo modificables se encuentra la **dieta rica en grasas**, donde según Zhou et al (2018) la exposición al palmitato y oleato ha demostrado aumentar significativamente la metilación de PPARGC1A, PPARD y CPT1B, lo que resulta en una alteración en la secreción de insulina. Estudios sugieren que el palmitato puede inducir estrés oxidativo, inflamación y disfunción mitocondrial en las células beta, lo que contribuye a la resistencia a la insulina y al desarrollo de DM2 (Davegårdh et al., 2018). Además, Nilsson & Ling, (2017) menciona que niveles disminuidos de folato circulante han sido propuestos como un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. El folato es una vitamina B involucrada en reacciones de transferencia de grupos metilo, las cuales son fundamentales para los procesos epigenéticos como la metilación del ADN.

Los estudios de Nilsson & Ling, (2017) y Zhou et al (2018) destacan la influencia significativa de las personas con bajo peso al nacer (BPN) y las perturbaciones en el **ambiente intrauterino**, uno de los factores de riesgo modificable, evidenciando que los individuos con BPN muestran mayor resistencia a la insulina, alteración en la lipólisis y disminución en la expresión de proteínas relacionadas con la señalización de la insulina. Además, se ha observado

que en madres que experimentaron hambruna durante el embarazo, se produce una metilación directa en el promotor IGF2 en el recién nacido, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar DM2 más adelante en la vida. El gen IGF2 es fundamental en el crecimiento y desarrollo fetal, y cualquier disminución en su expresión podría afectar el crecimiento y desarrollo metabólico del feto, predisponiéndolo a alteraciones similares en la edad adulta.

En uno de los estudios más actualizados menciona que se han identificado asociaciones entre uno de los factores de riesgo modificables como la **obesidad** y la metilación de varios genes candidatos para la DM2, como FTO, TCF7L2 e IRS1; mostrando un aumento de metilación del ADN en el tejido adiposo de individuos con DM2, siendo así, FTO está asociado con la regulación del peso corporal y el metabolismo energético, mientras que TCF7L2 y IRS1 están implicados en la regulación de la secreción de insulina y la homeostasis glucémica. Así mismo, se observó un aumento de metilación en KLF14 y FHL2 en el hígado, desempeñando su papel en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación y la respuesta a señales extracelulares. Se ha asociado con procesos metabólicos y enfermedades como la obesidad y la resistencia a la insulina.

Los resultados del presente estudio resaltan la importancia de uno de los factores protectores en la epigenética de la DM2, siendo este el **ejercicio físico** actuando como modulador de los patrones epigenéticos en el músculo esquelético. Los estudios realizados por Rönn & Ling (2015) y Davegårdh et al (2018) demostraron que después del ejercicio, disminuye la metilación y aumenta la expresión de genes clave involucrados en el metabolismo energético muscular, como PPARGC1A que promueve la biogénesis mitocondrial y mejora la capacidad oxidativa de las células, lo que es crucial para una mejor gestión de la glucosa y la sensibilidad a la insulina; TFAM que codifica el factor de transcripción mitocondrial, facilita la replicación del ADN y la función mitocondrial, mejorando así la eficiencia energética celular; PPARD mejora la oxidación de ácidos grasos y la capacidad de respuesta metabólica, lo que es beneficioso para la gestión de lípidos y glucosa; PDK4 aumenta su expresión, facilitando la conservación de glucosa y promoviendo el uso de ácidos grasos como fuente de energía durante y después del ejercicio. Sin embargo, Davegårdh et al (2018) en el mismo estudio encontraron dos genes HDAC4 y NCOR2 con una metilación aumentada y una disminución de la expresión después del ejercicio, lo contrario a los genes anteriores, esto debido a que HDAC4 es una enzima que regula la acetilación de histonas y proteínas no histonas, lo que afecta la expresión génica y diversos procesos celulares, incluyendo la diferenciación celular y la adaptación al estrés, por otro lado NCOR2 es un represor transcripcional que modula la actividad de varios receptores nucleares, incluyendo aquellos

involucrados en el metabolismo de lípidos y glucosa. Los cambios epigenéticos inducidos por el ejercicio en el músculo esquelético parecen ser parcialmente reversibles y dependientes del tiempo de entrenamiento. De acuerdo con Nilsson & Ling, (2017) después de 9 días de reposo en cama, los cambios en la metilación del promotor del gen PGC1 α , un regulador maestro de la biogénesis mitocondrial, no se revertían completamente incluso después de 4 semanas de reentrenamiento.

Pero, otro de los factores protectores es la dieta saludable, donde se ha observado que los extractos de helicriso y pomelo tienden a aumentar la metilación del ADN en la región promotora del gen TNF α en el hígado. Este aumento en la metilación probablemente conduce a una disminución en la expresión de TNF α , disminuyendo la inflamación hepática, lo que es beneficioso para mejorar la función hepática y la homeostasis metabólica. Esta reducción en la inflamación hepática puede mejorar la sensibilidad a la insulina, lo que ayuda a controlar los niveles de glucosa en sangre y a mitigar la resistencia a la insulina Zhou et al (2018).

En la presente revisión sistemática se han identificado diversas dianas moleculares, como la sangre, el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hígado y el tejido pancreático. Estos tejidos juegan un papel crucial en la regulación metabólica y la homeostasis del cuerpo, y su disfunción está estrechamente relacionada con el desarrollo y la progresión de la DM2.

Cuando nos referimos a la diana molecular **sangre**, se han realizado varios estudios como los desarrollados por Canivell et al (2014) , Rönn & Ling, (2015) y Ling, (2020), quienes, encontraron una disminución de la expresión del ARNm de TCF7L2, tanto en la sangre, como en las células β pancreáticas y el tejido adiposo. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 10, codifica para TCF4, que se une β - catenina, y este complejo induce la expresión de genes diana implicados en el desarrollo pancreático y en la homeostasis de la glucosa tales como genes que expresan incretinas en células enteroendocrinas que potencian la secreción de insulina en células pancreáticas.

En cambio, ABCG1 solo se expresa en las células de la sangre, se ha sugerido que puede desempeñar un papel en la función de las células β y la homeostasis de la glucosa. La metilación aumentada de este gen se ha asociado con un mayor riesgo de DM2. Los estudios de Davegårdh et al (2018) y Dayeh et al (2016) mencionan que ABCG1 al igual que PHOSPHO1, codifican para una enzima involucrada en la mineralización ósea y la regulación del metabolismo del fósforo en el músculo esquelético, lo cual podría contribuir a la disfunción metabólica observada en la DM2 al influir en la homeostasis del calcio y del fósforo, así como en la liberación de factores que regulan el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina. En los estudios realizados por Dayeh et al (2016) y Krause et al (2019) encontraron

un aumento de metilación del ADN de SREBF1 en DM2 y una disminución de expresión el cual está asociado a la regulación de la síntesis de ácidos grasos y la formación de triglicéridos, procesos conocidos como lipogénesis, acumulación de lípidos en tejidos como el músculo esquelético y el hígado, lo cual puede interferir con la señalización de la insulina y promover la resistencia a la insulina, un factor clave en el desarrollo de la DM2.

Así mismo, estudios han revelado que varios genes candidatos para la DM2 muestran patrones de metilación diferencial en el **tejido adiposo**; Nilsson et al (2014) y Davegårdh et al (2018) concuerdan con que los genes IRS1 y KCNQ1 han exhibido metilación alterada en este tejido de individuos con DM2; IRS-1 mediador clave en las vías de señalización de la insulina, desempeña su papel como transmisor de señales desde el receptor de insulina a las moléculas intracelulares, dando lugar a diversas respuestas celulares como la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y el crecimiento celular. Así también, el gen KCNQ1 codifica un canal de potasio dependiente de voltaje que está implicado en la regulación del potencial de membrana y la excitabilidad eléctrica de las células.

Los estudios realizados por Davegårdh et al (2018) , Zhou et al (2018) y T. Dayeh et al (2016) fueron fundamentales para identificar genes clave en los **islotos pancreáticos**, los cuales se asocian con el riesgo de desarrollar DM2; estos estudios revelaron hipermetilación de los promotores de genes clave como INS, PDX1, PPARGC1A y TCF7L2 en los islotos de individuos con DM2, lo que se asoció con una menor secreción de insulina estimulada por glucosa. Debido a que PPARGC1A, es un regulador transcripcional maestro de genes que participan en la fosforilación oxidativa, la disminución de sus niveles puede conducir a una reducción de la producción de ATP en las mitocondrias, lo que altera la secreción de insulina estimulada por glucosa. Además, el promotor de INS facilita la captación de glucosa en las células, especialmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo, y regula la síntesis de glucógeno en el hígado, PDX1 importante tanto para el desarrollo pancreático como para la función de las células β maduras.

Según el estudio realizado por Dayeh et al (2016) en pacientes con DM2 se ha observado que en el **músculo esquelético** está presente la metilación aumentada de NDUFB6. Este complejo, también conocido como NADH: ubiquinona oxidoreductasa, es esencial para la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa, desempeñando un papel crucial en la transferencia de electrones desde NADH a la ubiquinona, un paso fundamental en la generación de energía celular, se ha asociado con una disminución en su expresión y una menor sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético de pacientes con DM2 (Zhou et al., 2018).

Así mismo Davegårdh et al (2018) en su estudio, reportó que los genes GRB10, ABCC3, MOGAT1 y PRDM16, mostraron sitios CpG metilados diferencialmente en el **hígado** de individuos con DM2, en donde GRB10 su metilación diferencial podría afectar estos procesos y contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina hepática en la DM2. Por otro lado, el ABCC3 su metilación anormal podría alterar el metabolismo lipídico hepático, un factor clave en el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2. Los genes MOGAT1 y PRDM16 si están implicados en una metilación diferencial podría contribuir a las alteraciones en el metabolismo lipídico y la acumulación de grasa ectópica, factores asociados con la resistencia a la insulina y la DM2. Si bien los estudios en el hígado son limitados, estos hallazgos sugieren que la metilación del ADN en este órgano podría desempeñar un papel en la patogénesis de la DM2, al afectar procesos como la señalización de la insulina, el metabolismo de la glucosa y el metabolismo lipídico.

Limitaciones

En esta revisión sistemática nos encontramos con un paisaje desafiante. En primer lugar, el campo es relativamente nuevo por lo que la comprensión sobre este tema aún está todavía en desarrollo y la información disponible es limitada. Además, muchos estudios y datos cruciales están publicados en revistas de acceso restringido, lo que dificulta el acceso a la información completa. A pesar de estas limitaciones, esta revisión proporciona una visión integral de los factores y dianas moleculares asociados con la metilación del ADN en pacientes con DM2, destacando la necesidad de investigación adicional para abordar estas limitaciones y fortalecer la evidencia en este campo.

8. Conclusiones

Dentro de los factores de riesgo relacionados con la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta pancreáticas se esquematizaron aquellos como la dieta rica en grasas, la obesidad, el ambiente intrauterino, la edad y el sexo, los cuales tienen la capacidad de aumentar la metilación del ADN en genes clave y promover el desarrollo de la DM2. Entre otros, la actividad física regular y la dieta saludable actúan como factores protectores al modular positivamente los patrones de metilación y regular la expresión de genes relacionados con la sensibilidad a la insulina, ayudando a prevenir la aparición y progresión de la DM2.

Se ha identificado diversas dianas moleculares, como islotes pancreáticos, la sangre, el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado, donde la metilación diferencial de los genes presentes en estos tejidos conduce a su silenciamiento o sobreexpresión, lo que contribuye al desarrollo y progresión de la DM2.

En concreto, todo este análisis nos indica que la relación entre la metilación del ADN y la diabetes mellitus tipo 2 es bidireccional, donde la hipermetilación de ciertos genes puede contribuir al desarrollo de DM2 al alterar la expresión de genes clave en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, mientras que la DM2, a través de la hiperglucemia crónica y otros factores asociados, puede inducir cambios en el perfil de metilación del ADN. Esta interacción compleja sugiere que tanto la hipermetilación de los genes puede ser una causa como una consecuencia de la DM2.

9. Recomendaciones

Se considera crucial continuar investigando los patrones de metilación del ADN en pacientes con DM2, con el fin de identificar las diferentes funciones específicas de cada gen que aún se encuentran en estudio. Esto permitirá darle mayor importancia a las implicaciones epigenéticas que conlleva esta enfermedad.

Realizar estudios experimentales en nuestro país para obtener datos específicos de la población local y actualizada, lo que puede mejorar la relevancia y aplicabilidad de los hallazgos a nivel nacional.

Incentivar a la comunidad científica a investigar otros factores de riesgo y protectores que proporcionen más información sobre los patrones de metilación en pacientes sanos frente a aquellos con diabetes mellitus tipo 2. Esto contribuirá a una mejor comprensión de la epigenética de la enfermedad y ayudará en el diagnóstico y pronóstico de la DM2.

10. Bibliografía.

- Aguilar Cerecedo, S. A., Santes Bastián, M. del C., Del Ángel Salazar, E. M., Lavoignet Acosta, B., & Fernández Sánchez, H. (2018). Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico entre profesionales de enfermería. *Revista Médica de La Universidad Veracruzana*, 18(2), 53–65. <https://doi.org/10.25009/rmu.2018.2.26>
- Ahmed, S. A. H., Ansari, S. A., Mensah-Brown, E. P. K., & Emerald, B. S. (2020). The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In *Clinical Epigenetics* (Vol. 12, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00896-4>
- Akhouri, V., Majumder, S., & Gaikwad, A. B. (2023). Targeting DNA methylation in diabetic kidney disease: A new perspective. In *Life Sciences* (Vol. 335, p. 122256). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122256>
- Bansal, A., & Pinney, S. E. (2017). DNA methylation and its role in the pathogenesis of diabetes. In *Pediatric Diabetes* (Vol. 18, Issue 3, pp. 167–177). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1111/pedi.12521>
- Barajas-Olmos, F., Centeno-Cruz, F., Zerrweck, C., Imaz-Rosshandler, I., Martínez-Hernández, A., Cordova, E. J., Rangel-Escareño, C., Gálvez, F., Castillo, A., Maydón, H., Campos, F., Maldonado-Pintado, D. G., & Orozco, L. (2018). Altered DNA methylation in liver and adipose tissues derived from individuals with obesity and type 2 diabetes. *BMC Medical Genetics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0542-8>
- Canivell, S., Ruano, E. G., Sisó-Almirall, A., Kostov, B., González-De Paz, L., Fernandez-Rebollo, E., Hanzu, F. A., Párrizas, M., Novials, A., & Gomis, R. (2014). Differential Methylation of TCF7L2 promoter in peripheral blood DNA in newly diagnosed, drug-naïve patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099310>
- Cedeño, J., Chancay, J., Cevallos, J., & Castro, Y. (2023). Diabetes Mellitus morbilidad latente en la sociedad: Prevalencia, Factores de riesgo, sociodemográficos y diagnósticos clínicos. *Revista Científica Biomédica Del ITSUP*, 8(1). <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/741/1642>
- Davegårdh, C., García-Calzón, S., Bacos, K., & Ling, C. (2018). DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans. In *Molecular Metabolism* (Vol. 14, pp. 12–25). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.022>
- Dayeh, T. A., Olsson, A. H., Volkov, P., Almgren, P., Rönn, T., & Ling, C. (2013). Identification of CpG-SNPs associated with type 2 diabetes and differential DNA methylation in human pancreatic islets. *Diabetologia*, 56(5), 1036–1046. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2815-7>

- Dayeh, T., Tuomi, T., Almgren, P., Perflyev, A., Jansson, P. A., de Mello, V. D., Pihlajamäki, J., Vaag, A., Groop, L., Nilsson, E., & Ling, C. (2016). DNA methylation of loci within ABCG1 and PHOSPHO1 in blood DNA is associated with future type 2 diabetes risk. *Epigenetics*, *11*(7), 482–488. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1178418>
- Dayeh, T., Volkov, P., Salö, S., Hall, E., Nilsson, E., Olsson, A. H., Kirkpatrick, C. L., Wollheim, C. B., Eliasson, L., Rönn, T., Bacos, K., & Ling, C. (2014). Genome-Wide DNA Methylation Analysis of Human Pancreatic Islets from Type 2 Diabetic and Non-Diabetic Donors Identifies Candidate Genes That Influence Insulin Secretion. *PLoS Genetics*, *10*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004160>
- Fraszczuk, E., Spijkerman, A. M. W., Zhang, Y., Brandmaier, S., Day, F. R., Zhou, L., Wackers, P., Dollé, M. E. T., Bloks, V. W., Gào, X., Gieger, C., Kooner, J., Kriebel, J., Susan, & H., Picavet, J., Rathmann, W., Schöttker, B., Loh, M., Verschuren, W. M. M., ... Snieder, H. (2022). *Epigenome-wide association study of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of five prospective European cohorts*. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05652-2/Published>
- Fraszczuk, E., Thio, C. H. L., Wackers, P., Dollé, M. E. T., Bloks, V. W., Hodemaekers, H., Picavet, H. S., Stynenbosch, M., Verschuren, W. M. M., Snieder, H., Spijkerman, A. M. W., & Luijten, M. (2022). DNA methylation trajectories and accelerated epigenetic aging in incident type 2 diabetes. *GeroScience*, *44*(6), 2671–2684. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00626-z>
- González Morocho Maritza, Chacho Uyaguari Johanna, Medina Apolo Alexander, Aguirre Carrión Carlos, Peñaloza Buele Yasmín, Ajila Vacacela José, Hernández Lalinde Juan, Rojas Palacio Marcos, & Bermúdez Valmore. (2018). Comportamiento epidemiológico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en pacientes adultos en la consulta externa del Hospital Básico de Paute, Azuay - Ecuador. In *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. <https://www.redalyc.org/journal/1702/170263334012/html/>
- González-Mujica, F., & Cirujano en Bioquímica, M. (2017). *Artículos Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (Revisión) Introducción Estructura de la insulina Biosíntesis de la insulina. Regulación de la síntesis de insulina Secreción de insulina Referencias*. https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5600.pdf
- Hong, X., Wu, Z., Cao, W., Lv, J., Yu, C., Huang, T., Sun, D., Liao, C., Pang, Y., Pang, Z., Cong, L., Wang, H., Wu, X., Liu, Y., Gao, W., & Li, L. (2022). Longitudinal Association of DNA Methylation With Type 2 Diabetes and Glycemic Traits: A 5-Year Cross-Lagged Twin Study. *Diabetes*, *71*(12), 2804–2817. <https://doi.org/10.2337/db22-0513>
- Institute Joanna Briggs (2020). JBI REVIEWER'S MANUAL.

- Karachanak-Yankova, S., Dimova, R., Nikolova, D., Nesheva, D., Koprinarova, M., Maslyankov, S., Tafradjiska, R., Gateva, P., Velizarova, M., Hammoudeh, Z., Stoynev, N., Toncheva, D., Tankova, T., & Dimova, I. (2015). Epigenetic Alterations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Balkan Journal of Medical Genetics*, *18*(2), 15–24. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2015-0081>
- Krause, C., Sievert, H., Geißler, C., Grohs, M., El Gammal, A. T., Wolter, S., Ohlei, O., Kilpert, F., Krämer, U. M., Kasten, M., Klein, C., Brabant, G. E., Mann, O., Lehnert, H., & Kirchner, H. (2019). Critical evaluation of the DNA-methylation markers ABCG1 and SREBF1 for Type 2 diabetes stratification. *Epigenomics*, *11*(8), 885–897. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0159>
- Kulkarni, H., Kos, M. Z., Neary, J., Dyer, T. D., Kent, J. W., Göring, H. H. H., Cole, S. A., Comuzzie, A. G., Almasy, L., Mahaney, M. C., Curran, J. E., Blangero, J., & Carless, M. A. (2015). Novel epigenetic determinants of type 2 diabetes in Mexican-American families. *Human Molecular Genetics*, *24*(18), 5330–5344. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv232>
- Kwak, S. H., & Park, K. S. (2016). Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 48, Issue 3, p. e220). Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.7>
- Ling, C. (2020). Epigenetic regulation of insulin action and secretion – role in the pathogenesis of type 2 diabetes. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 288, Issue 2, pp. 158–167). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/joim.13049>
- Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. In *Cell Metabolism* (Vol. 29, Issue 5, pp. 1028–1044). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
- Martinez, J. (2015). ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2? *Guía De Actualización En Diabetes*, 16–18.
- Matthew J. Page, Joanne E. McKenziea, Patrick M. Bossuytb, Isabelle Boutronc, Tammy C. Hoffmand, Cynthia D. Mulrowe, Larissa Shamseerf, Jennifer M. Tetzlaffg, Elie A. Aklh, Sue E. Brennan, Roger Choui, Julie Glanvillej, Jeremy M. Grimshawk, Asbjørn Hrobjartssonl, Manoj M. Lalum, Tianjing Lin, Elizabeth W. Loder, Evan Mayo Wilsonp, Steve McDonald, ... David Moherv. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Espanola de Cardiologia*, *74*(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Mierden Van der Stevie, Tsaïoun Katya, Bleich André, & Leenaars H. C Cathalijn. (2019). Software tools for literature screening in systematic reviews in biomedical research. *ALTEX* -

Alternatives to Animal Experimentation, 36(3), 508–517.

<https://doi.org/10.14573/ALTEX.1902131>

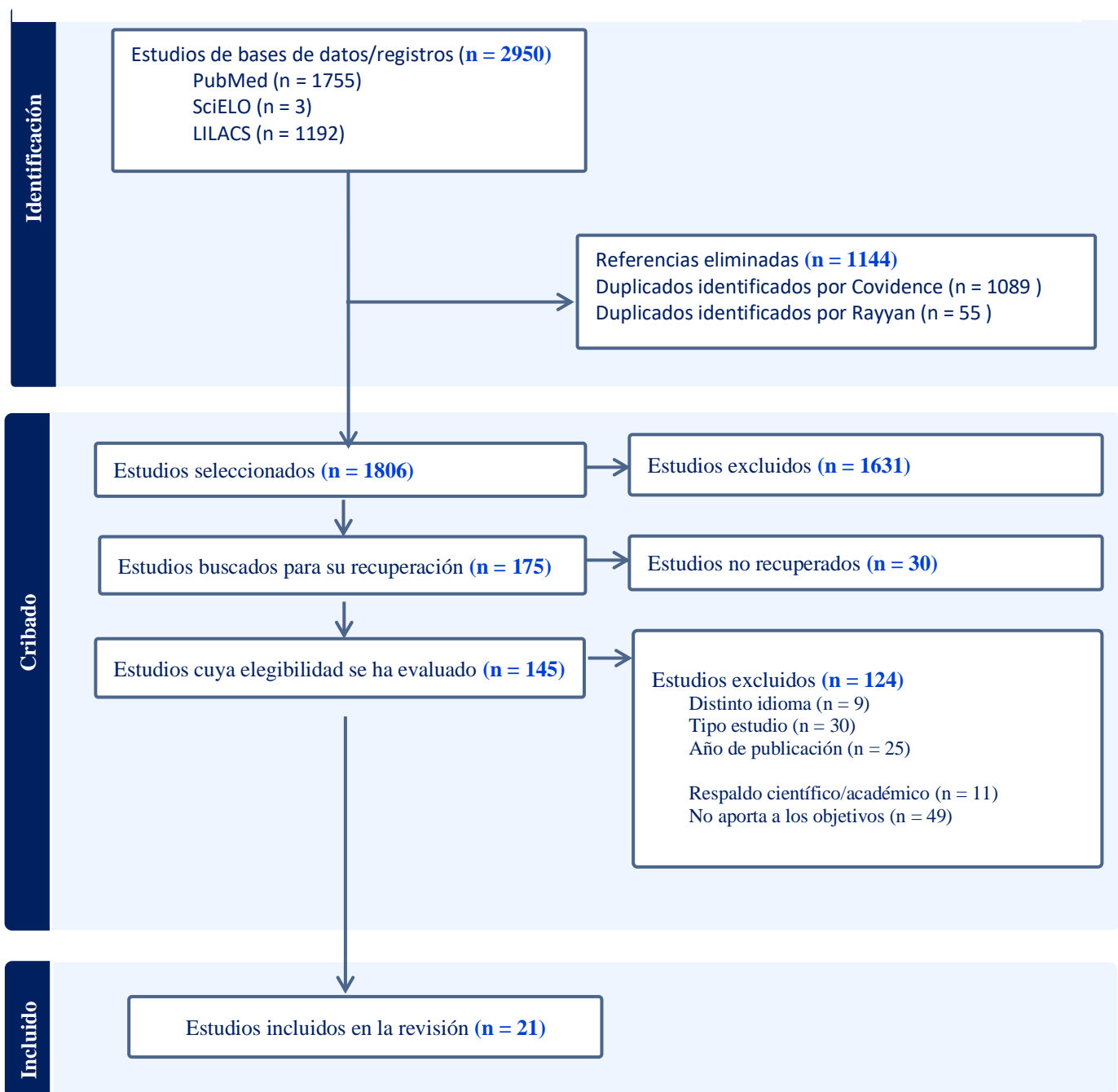
- Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 38, Issue 1, pp. 23–38). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
- Nilsson, E., Jansson, P. A., Perfilyev, A., Volkov, P., Pedersen, M., Svensson, M. K., Poulsen, P., Ribel-Madsen, R., Pedersen, N. L., Almgren, P., Fadista, J., Rönn, T., Pedersen, B. K., Scheele, C., Vaag, A., & Ling, C. (2014). Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 63(9), 2962–2976. <https://doi.org/10.2337/db13-1459>
- Nilsson, E., & Ling, C. (2017). DNA methylation links genetics, fetal environment, and an unhealthy lifestyle to the development of type 2 diabetes. In *Clinical Epigenetics* (Vol. 9, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0399-2>
- OPS/OMS. (2019). Determinantes sociales de la salud - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. In *Latinoamerica* (p. 657). <https://www.paho.org/es/temas/determinantes-sociales-salud>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13643-016-0384-4/FIGURES/6>
- Rodelo, G., Citlaly, & Roura Guiberna Jesús Alberto Olivares Reyes. (2017). Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update MEDICAL GAZETTE OF MEXICO REVIEW ARTICLE Correspondence. *Gac Med Mex*, 153, 214–242.
- Rönn, T., & Ling, C. (2015). DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes. In *Epigenomics* (Vol. 7, Issue 3, pp. 451–460). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/epi.15.7>
- Rönn, T., Ofori, J. K., Perfilyev, A., Hamilton, A., Pircs, K., Eichelmann, F., Garcia-Calzon, S., Karagiannopoulos, A., Stenlund, H., Wendt, A., Volkov, P., Schulze, M. B., Mulder, H., Eliasson, L., Ruhrmann, S., Bacos, K., & Ling, C. (2023). Genes with epigenetic alterations in human pancreatic islets impact mitochondrial function, insulin secretion, and type 2 diabetes. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43719-9>
- Seo, H., Park, J. H., Hwang, J. T., Choi, H. K., Park, S. H., & Lee, J. (2023). Epigenetic Profiling of Type 2 Diabetes Mellitus: An Epigenome-Wide Association Study of DNA Methylation in the Korean Genome and Epidemiology Study. *Genes*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/genes14122207>

- Sgarbossa, N., Cobaisse, M. I., Cianciulli, G. G., Bracchiglione, J., & Franco, J. V. A. (2022). Systematic reviews: Key concepts for health professionals. *Medwave*, 22(9).
<https://doi.org/10.5867/MEDWAVE.2022.09.2622>
- Sobrido Prieto, M., & Rumbo-Prieto, J. M. (2018). La revisión sistemática: pluralidad de enfoques y metodologías. *Enfermería Clínica*, 28(6), 387–393.
<https://doi.org/10.1016/J.ENFCLI.2018.08.008>
- Sørensen, T. I. A., Metz, S., & Kilpeläinen, T. O. (2022). Do gene–environment interactions have implications for the precision prevention of type 2 diabetes? *Diabetologia*, 65(11), 1804–1813. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05639-5>
- Storino Farina Marcelo Alejandro, & Contreras Zambrano Miguel Ángel. (2012). Epigenética y diabetes: El rol de las DPP-4. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 20(4), 169–174.
- Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. In *Journal of Cell Biology* (Vol. 217, Issue 7, pp. 2273–2289). The Rockefeller University Press. <https://doi.org/10.1083/jcb.201802095>
- Wang Qijin, L. W. (2017). Diversos factores favorecen el desarrollo de diabetes tipo 2 mediante la metilación del ADN. *Revista China de Diabetes*, 9(12), 787–789.
<https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.1674-5809.2017.12.013>
- Wang, X., Liu, J., Wang, Q., & Chen, Q. (2023). The transcriptomic and epigenetic alterations in type 2 diabetes mellitus patients of Chinese Tibetan and Han populations. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1122047>
- Willis, B. H., & Quigley, M. (2011). The assessment of the quality of reporting of meta-analyses in diagnostic research: A systematic review. In *BMC Medical Research Methodology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-163>
- Y Col, M. R., Mendoza, K. C., Márquez, R. O., Donado, A., Echenique, O., Luz Mendoza, D. M., Pérez, M. C., & Macias, V. V. (2005). *Revista de la Facultad de Ciencias de Salud FUNDAMENTOS BIOMOLECULARES DE LA DIABETES MELLITUS REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA*.
- Zavala Calahorrano, A. M., & Fernández, E. (2018). Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: revisión epidemiológica. *Mediciencias UTA*, 2(4), 3.
<https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v2i4.132.2018>
- Zhai, K., Gu, L., Yang, Z., Mao, Y., Jin, M., Chang, Y., Yuan, Q., Leblais, V., Wang, H., Fischmeister, R., & Ji, G. (2016). RNA-binding protein CUGBP1 regulates insulin secretion via activation of phosphodiesterase 3B in mice. *Diabetologia*, 59(9), 1959–1967.
<https://doi.org/10.1007/S00125-016-4005-5>

Zhou, Z., Sun, B., Li, X., & Zhu, C. (2018). DNA methylation landscapes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In *Nutrition and Metabolism* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0283-x>

11. Anexos.

Anexo 1. Diagrama de flujo para la selección de los estudios



Anexo 2. Matriz que resumió las características fundamentales de los estudios

N	Título	Autor/Año	País	Tipo de muestra	Tipo de estudio	Objetivos	DOI/URL
1	Identification of CpG-SNPs associated with type 2 diabetes and differential DNA methylation in human pancreatic islets	(T. A. Dayeh et al., 2013)	Alemania	Islote pancreático	CuasiExperimental	Examinar si 40 SNP previamente asociados con la diabetes tipo 2 introducen o eliminan posibles sitios de metilación del ADN (sitios CpG) y si estos CpG-SNP están asociados con la metilación diferencial del ADN y posteriormente afectan la expresión génica	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462794/
2	Altered DNA Methylation and Differential Expression of Genes Influencing Metabolism and Inflammation in Adipose Tissue From Subjects With Type 2 Diabetes	(Nilsson et al., 2014)	Suecia	Tejido adiposo	Casos y controles	Investigar las diferencias en todo el genoma en la expresión y la metilación del ADN en el tejido adiposo de pares de gemelos MZ discordantes para la diabetes tipo 2	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812430/
3	Genome-Wide DNA Methylation Analysis of Human Pancreatic Islets from Type 2 Diabetic and Non-Diabetic Donors Identifies Candidate Genes That Influence Insulin Secretion	(T. Dayeh et al., 2014)	Suecia	Islotes pancreáticos	Casos y controles	Desentrañar la base epigenética de la diabetes tipo 2 mediante el análisis de la metilación del ADN de 479.927 sitios CpG en islotes pancreáticos humanos de donantes no diabéticos y con diabetes tipo 2.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24603685/
4	Differential Methylation of TCF7L2 Promoter in Peripheral Blood DNA in Newly Diagnosed, Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes	(Canivell et al., 2014)	España	Sangre	casos y controles	Comparar el perfil epigenético entre pacientes con diabetes tipo 2 y controles de la misma edad e IMC.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24914535/
5	DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes	(Rönn & Ling, 2015)	China	Tejido pancreático	Revision narrativa	Resumir los datos experimentales publicados que respaldan el papel de la variación epigenética en el desarrollo de la diabetes tipo 2, centrándose en los	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077431/

						hallazgos de estudios en humanos, incluidos enfoques de genes candidatos y estudios de todo el genoma	
6	Epigenetic alterations in patients with type 2 diabetes mellitus.	(Karachanak et al., 2015)	Bulgaria	Sangre	Casos y controles	Proporcionar conocimientos sobre la expresión del gen MBD2 en muestras de sangre de pacientes con DM2 y, por lo tanto, probarlo como un biomarcador epigenético distinto para el desarrollo de la enfermedad.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5026264/
7	Novel epigenetic determinants of type 2 diabetes in Mexican-American families	(Kulkarni et al., 2015)	mexicanoamericanos	Sangre Tejido adiposo	Estudios analíticos de corte transversal	Caracterizar el papel de la metilación del ADN en todo el epigenoma en la diabetes tipo 2 (DT2).	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101197/
8	DNA methylation of loci within ABCG1 and PHOSPHO1 in blood DNA is associated with future type 2 diabetes risk	(T. Dayeh et al., 2016)	Finlandia	Islotes pancreáticos Hígado Tejido adiposo Músculo esquelético	Casos y controles	Replicar el uso potencial de los 5 loci de metilación del ADN en el ADN sanguíneo que recientemente se informó que está asociado con la diabetes tipo 2, para predecir la futura diabetes tipo 2 en sujetos del estudio prospectivo de Botnia.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939923/
9	DNA methylation links genetics, fetal environment, and an unhealthy lifestyle to the development of type 2 diabetes	(Nilsson & Ling, 2017)		Tejido adiposo Músculo esquelético Hígado Tejido pancreáticas	Revisión narrativa	Resumir los estudios que respaldan la epigenética como vínculo entre la genética, el entorno fetal, un estilo de vida poco saludable y el desarrollo de diabetes tipo 2.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29026446/
10	DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans	(Davegårdh et al., 2018)		Islotes pancreáticos Músculo esquelético Tejido adiposo Hígado.	Revisión narrativa	Analizar las alteraciones en la metilación del ADN en cuatro tejidos humanos de importancia para la enfermedad; islotes pancreáticos, músculo esquelético, tejido adiposo y hígado.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496428/

11	DNA methylation landscapes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.	(Zhou et al., 2018)		Islotes pancreáticos Músculo esquelético Hígado Riñones Cerebro Tejido adiposo Sangre"	Revisión narrativa	Comprender mejor la patogénesis de la DM2 y proporcionar nuevas ideas para el tratamiento personalizado de esta enfermedad asociada al metabolismo.	https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-018-0283-x
12	Altered DNA methylation in liver and adipose tissues derived from individuals with obesity and type 2 diabetes	(Barajas-Olmos et al., 2018)	Mexico	Tejido hepático Tejido adiposo visceral y subcutáneo Sangre	Casos y controles	identificamos alteraciones de la metilación del ADN que influyen en la patogénesis de la diabetes tipo 2 en los tejidos adiposos subcutáneos y viscerales, el hígado y la sangre de individuos con obesidad.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822594/
13	Critical evaluation of the DNA-methylation markers ABCG1 and SREBF1 for Type 2 diabetes stratification	(Krause et al., 2019)	Hamburgo, Alemania	Sangre Hígado	Cohortes	Evaluar la utilidad de los dos marcadores de metilación, el locus ABCG1 cg06500161 y el locus SREBF1 cg11024682, para la predicción y el diagnóstico de la diabetes tipo 2 en la práctica clínica	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169416/
14	Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes	(Ling & Rönn, 2019)	Suecia	Tejido adiposo Músculo esquelético Islotes pancreáticos Hígado Sangre	Revision narrativa	Resumir la evidencia de la metilación alterada del ADN, como causa y consecuencia de la obesidad humana y la diabetes tipo 2.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982733/
15	Epigenetic regulation of insulin action and secretion – role in the pathogenesis of type 2 diabetes	(Ling, 2020)	Suecia	Músculo esquelético Tejido adiposo Hígado Islotes pancreáticos	revisión Narrativa	Resumir los avances recientes en epigenética relacionada con la diabetes tipo 2, con especial atención en la acción y secreción alteradas de la insulina en humanos.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32363639/

16	DNA methylation trajectories and accelerated epigenetic aging in incident type 2 diabetes.	(Thio, et al., 2022)	Países Bajos	Sangre	Casos y controles	Estimar las trayectorias de ADNm de los sitios CpG asociados con la diabetes tipo 2, la edad epigenética (DNAmAge) y la aceleración de la edad en función de cuatro relojes epigenéticos en el período de 10 años antes y hasta el inicio de la diabetes tipo 2.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35947335/
17	Longitudinal Association of DNA Methylation With Type 2 Diabetes and Glycemic Traits: A 5-Year Cross-Lagged Twin Study.	(Hong et al., 2022)	China	Sangre	Analítico transversal	1) validar los sitios CpG asociados a la DMT2 y a los rasgos glucémicos en la población de gemelos basándose en los sitios CpG de los que se ha informado previamente, 2) examinar la relación temporal de la DNAm con la DMT2 y los rasgos glucémicos, y 3) explorar la vía de mediación desde los factores de estilo de vida hasta la DNAm y la DMT2 o los rasgos glucémicos en un entorno longitudinal.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36170668/
18	Epigenome-wide association study of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of five prospective European cohorts	(Fraszczyk et al., 2022.)	Países Bajos	Sangre	Metaanálisis	Identificar marcadores de metilación del ADN adicionales para la diabetes tipo 2 incidente.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169870/
19	Epigenetic Profiling of Type 2 Diabetes Mellitus: An Epigenome-Wide Association Study of DNA Methylation in the Korean Genome and Epidemiology Study	(Seo et al., 2023)	Corea	Sangre	Casos y controles	Identificar cambios epigenéticos asociados con un rasgo o enfermedad en particular	https://www.mdpi.com/2073-4425/14/12/2207

20	Genes with epigenetic alterations in human pancreatic islets impact mitochondrial function, insulin secretion, and type 2 diabetes.	(Rönn et al., 2023)	Suecia	Tejido pancreático	Casos y controles	<p>Objetivo 1: Realizar un estudio de asociación de todo el epigenoma en islotes pancreáticos de una cohorte más grande de casos y controles de diabetes tipo 2 y probar si las alteraciones epigenéticas asociadas a la diabetes tipo 2 también están asociadas linealmente con la HbA1c utilizando islotes de individuos no diagnosticados previamente con diabetes.</p> <p>Objetivo 2: Si las alteraciones epigenéticas identificadas están asociadas con la diabetes tipo 2 en el futuro según la metilación del ADN en muestras de sangre de una cohorte prospectiva</p>	https://www.nature.com/articles/s41467-023-43719-9
21	The transcriptomic and epigenetic alterations in type 2 diabetes mellitus patients of Chinese Tibetan and Han population	(Wang et al., 2023)	China	Sangre	Análítico transversal	Concluir las manifestaciones clínicas de los pacientes con DM2 tibetano y Han y su asociación con alteraciones transcriptómicas y epigenéticas.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9987421/

Anexo 3. Matriz que controló la calidad de los estudios en relación con el riesgo de sesgo.

Número	Autores	% JBI	Riesgo de sesgo
1	(Dayeh et al., 2013)	60	Moderado
2	(Nilsson et al., 2014)	90	Bajo
3	(Dayeh et al., 2014)	78	Bajo
4	(Canivell et al., 2014)	80	Bajo
5	(Rönn & Ling, 2015)	100	Bajo
6	(Yankova et al., 2015)	100	Bajo
7	(Kulkarni et al., 2015)	100	Bajo
8	(Dayeh et al., 2016)	90	Bajo
9	(Nilsson & Ling, 2017)	80	Bajo
10	(Davegårdh et al., 2018)	100	Bajo
11	(Zhou et al., 2018)	84	Bajo
12	(Barajas et al., 2018)	80	Bajo
13	(Krause et al., 2019)	73	Bajo
14	(Ling & Rönn, 2019)	84	Bajo
15	(Ling, 2020)	100	Bajo
16	(Fraszcyk, et al., 2022)	82	Bajo
17	(Hong et al., 2022)	38	Alto
18	(Fraszcyk et al., 2022.)	82	Bajo
19	(Seo et al., 2023)	60	Moderado
20	(Rönn et al., 2023)	80	Bajo
21	(Wang et al., 2023)	38	Alto

Nota: JBI: Instituto Joanna Briggs

Anexo 4. Evaluación de calidad de la revisión sistemática

Sección	Nro.	Ítems	Si	Parcial	No
Título	1	Título	X		
Abstract	2	Resumen estructurado	X		
Introducción	3	Razón fundamental	X		
	4	Objetivos	X		
Metodología	5	Criterios de elegibilidad	X		
	6	Fuentes de información	X		
	7	Estrategias de búsqueda	X		
	8	Proceso de selección de estudios	X		
	9	Proceso de extracción de datos	X		
	10	Lista de datos	X		
	11	Evaluación de riesgo de sesgo del estudio individuales	X		
	12	Medidas de efecto			X
	13	Métodos de síntesis	X		
	14	Evaluación del sesgo en la publicación	X		
	15	Evaluación de la certeza de la evidencia			X
Resultados	16	Selección de estudios	X		
	17	Características de los estudios individuales	X		
	18	Riesgo de sesgo en los estudios	X		
	19	Resultado de los estudios individuales	X		
	20	Resultado de síntesis	X		
	21	Riesgo de la publicación	X		
	22	Certeza de la evidencia			X
Discusión	23	Discusión	X		
Otra información	24	Registro y protocolo			X
	25	Autofinanciación	X		
	26	Conflicto de intereses			X
	27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales			X
		TOTAL	21	0	6
	%	77,77	0	22,22	

Fuente: Elaboración propia

Nota. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

Anexo 5. Certificado de pertinencia del proyecto de Integración Curricular

Memorando Nro.: UNL-FSH-CLC-2024-013E-M

Loja, 07 de febrero de 2024

PARA: Señor:
José Miguel Maza Paredes.
**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA.**

ASUNTO: Traslado de informe de pertinencia

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Lic. María del Cisne Loján Mg.Sc., docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: "METILACIÓN DEL ADN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: FACTORES Y DIANAS MOLECULARES. REVISIÓN SISTEMÁTICA", de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Anexo 6. Asignación de director para el Trabajo de Integración Curricular



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-38-M
Loja, 16 de abril de 2024

PARA: Licenciada

María del Cisne Lojan González

**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: Designación de Dirección del Trabajo de Integración Curricular

Por medio del presente, y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 27 de enero de 2021 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora para el Trabajo de Integración Curricular, titulado: **"METILACIÓN DEL ADN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: FACTORES Y DIANAS MOLECULARES. REVISIÓN SISTEMÁTICA"**, autoría del Sr. José Miguel Maza Paredes.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



**SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA**

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Archivo Cc. . José Miguel Maza Paredes.
Secretaría de la Carrera
SFC/ tsc.

Anexo 7. Certificado de traducción del resumen

Loja, 2 de agosto de 2024

Lic. Leonela Cumanda Pinta Villacres

**DOCENTE DE LA UNIDAD EDUCATIVA FISCOMISIONAL "MONSEÑOR
LUIS ALFONSO CRESPO CHIRIBOGA"**

CERTIFICO:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés del resumen del Trabajo de Integración Curricular: **"Metilación del ADN en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: factores y dianas moleculares. Revisión sistemática."**, autoría de **José Miguel Maza Paredes** con CI: **1105584831** de la carrera de Laboratorio Clínico, de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifica en honor a la verdad y autorizo al interesado hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Atentamente,



LEONELA CUMANDA PINTA VILLACRES, DOCENTE DE INGLÉS
NIVEL AVANZADO C1-INGLÉS
REGISTRO SENECYT N°: 1008-2018-1988435