

Influencia epigenómica de la actividad/inactividad física en el origen de la Diabetes mellitus tipo 2.

Epigenomic influence of the physical activity/inactivity in the origin of type 2 diabetes.

José Luis Márquez Andrade

Departamento de Kinesiología, Universidad Católica del Maule, Chile

Luis Antonio Salazar Navarrete

Laboratorio de Biología Molecular y Farmacogenética,

Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

Resumen

Contrariamente al modelo centrado en las mutaciones, el cual asume que alteraciones en la función son consecuencia de mutaciones somáticas o heredadas en la secuencia del DNA, el modelo epigenético implica una carencia de regulación de uno o más genes. Un componente crítico del epigenoma son los patrones de distribución de las citosinas metiladas en secuencias de dinucleótidos CpG. Tal metilación marca los genes para su inactivación al interferir con la unión de factores de transcripción sensibles a DNA metilado o bien al reclutar proteínas que agrupan complejos correpresores y deacetilasas de histonas en torno a la cromatina. Estas marcas epigenéticas son propagadas luego mitótica y en algunos casos meióticamente, resultando en una herencia estable de estados regulatorios. Hoy se sabe que la dieta u otros factores ambientales son un punto de control para la regulación de la expresión génica y que durante periodos críticos de desarrollo, la cromatina sería particularmente sensible a modificaciones epigenómicas. De esta manera una explicación epigenómica del origen fetal de las enfermedades crónicas del adulto parece razonable. La presente revisión explica cómo la actividad/inactividad física de la madre o de la progenie en etapas tempranas, puede predisponer a Diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta a través de este mecanismo.

Palabras clave: diabetes; epigenética; inactividad física.

Abstract

Contrary to the model centered in the mutations, which assumes that alterations in the function are consequence of somatic or inherited mutations in the sequence of the DNA, the epigenetic model implies dysregulation of one or more genes. A critical component of epigenome is its distribution patterns of the methylated cytosines in CpG sequences. This methylation marks to genes for their inactivation interfering with the union of methylated DNA-sensitive transcription factors or recruiting proteins that group corepressor complexes and histone deacetylases around of chromatin. These epigenetic marks are propagated soon mitotic and in some cases meiotically, result in a stable inheritance of regulatory states. Today it is known that diet or other environmental factors are a control point for the regulation of the gene expression and that during critical periods of development, the chromatin would be particularly sensible to epigenomics modifications. This way, an epigenomic explanation of the fetal origin of adult's chronic diseases seems reasonable. The present review explains how physical activity/inactivity of the mother or the lineage in early stages can ready to Diabetes mellitus type 2 in the adult life through this mechanism.

Key words: diabetes; epigenetic; physical inactivity.

Correspondencia/correspondence: José Luis Márquez Andrade
Laboratorio de Biología Molecular y Farmacogenética. Departamento de Ciencias Básicas,
Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Av. Francisco Salazar 01145, Casilla 54-D. Temuco, Chile
E-mail: jmarquez@ufro.cl

Introducción

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), está aumentando en el mundo de una manera epidémica y la morbilidad y mortalidad asociada involucran un alto costo para los sistemas de salud. Se piensa que este rápido incremento en la prevalencia se debe al impacto de factores ambientales (p. ej. la disponibilidad de alimentos y la disminución en la oportunidad y motivación por la actividad física), sobre individuos genéticamente susceptibles (Sladek et al., 2007).

La Diabetes Mellitus corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambos. La hiperglucemia crónica se asocia con fallo, disfunción o daño a largo plazo en varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Dentro de los factores de riesgo para padecer diabetes, la obesidad es considerado el más importante (Barroso et al., 2003), junto con otros tales como historial previo de anomalías en la tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión, historial familiar de diabetes e inactividad física (Kaur et al., 2002; American Diabetes Association, 2004; Permutt et al., 2005).

La predisposición genética, a su vez, juega un rol no menos relevante en el desarrollo de la DM2. Estudios en gemelos monocigotos, han demostrado que la tasa de concordancia alcanza el 90% o más (So et al., 2000) valor bastante más alto que el 37% de concordancia observado en gemelos dicigotos (Permutt et al., 2005).

Si bien se han descubierto numerosos genes con una expresión alterada en diabetes, no puede asegurarse, salvo en casos particulares, que alguno de ellos sea el único causante de esta enfermedad (So et al., 2000; Sreekumar, 2002; Carulli et al., 2005). El mayor porcentaje de los casos de DM2 no sigue ningún patrón de herencia mendeliana y sólo un porcentaje reducido de diabetes (<5%) conocidas como MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) se hereda de manera autosómica dominante (Malecki, 2005).

Determinados polimorfismos, los cuales crean variantes de aminoácidos cuando están presentes en exones o que influyen la expresión de genes cuando están ubicados en regiones regulatorias, han sido asociados con una mayor susceptibilidad a DM2 (McCarthy, 2002). Los alelos para estos polimorfismos están presentes tanto en sujetos sanos como en pacientes con DM2, aunque con diferentes frecuencias. Debido a que estas variaciones de secuencias se relacionan sólo con un limitado incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad, deben ser consideradas variantes de susceptibilidad, pero no factores causales que inequívocamente determinan la enfermedad y por tanto los hallazgos de asociación deben ser analizados con cautela. La Tabla 1 muestra algunas variantes génicas asociadas con DM2.

Tabla 1. Algunos genes asociados con diabetes mellitus tipo 2

GEN ID	Producto proteico	Variante implicada	Referencia
PPARγ2	Isoforma γ 2 del receptor activado por el proliferador de peroxisomas	Pro12Ala	Deeb et al., 1998
KIR 6.2	Canal rectificador interno de potasio, miembro 11 de la subfamilia J	Glu23Lys	Gloyn et al., 2003
HNF4A	Factor nuclear 4 alfa del hepatocito	Met416Val Thr130Ile Val255Met	Barroso, 2005
ABCC8	Subunidad C del casete de unión a ATP	Ala1369Ser	Barroso et al., 2003
CAPN 10	Calpaína 10	SNP43 (4852G/A) SNP19 (7920indel32bp) SNP63 (16378 C/T) SNP44 (4841T/C)	Horikawa et al., 2000; Garant et al., 2002
IRS1	Sustrato 1 del receptor de insulina	Gly972Arg	Jellema et al., 2003
GCGR	Receptor de glucagón	Gly40Ser	Hager et al., 1995; Gough et al., 1995
SLC2A2	Transportador de glucosa 2	Thr110Ile	Barroso et al., 2003
PIK3R1	Subunidad regulatoria p85 alfa de la kinasa 3 de fosfoinositidos	Met326Ile	Baier et al., 1998
PPARGC1	Coactivador 1 alfa del receptor gama activado por el proliferador de peroxisomas	Gly482Ser y otros	Ek et al., 2001; Hara et al., 2002
AMPKγ2	Subunidad gama 2 de la kinasa activada por 5' AMP	-26 C/T	Xu et al., 2005

Por otra parte, estudios que han utilizado intervención en el estilo de vida de sujetos con intolerancia a la glucosa han mostrado que la DM2 es prevenible, o al menos retardable en su aparición (Erickson y Lindgärde, 1991; Pan et al., 1997; Tuomilehto et al., 2001; Knowler et al., 2002; Kosaka et al., 2005; Ramachandran et al., 2006). La duración en las intervenciones de estos estudios ha sido de tres a seis años y han enfatizado el control del peso corporal, la actividad física y la modificación de la dieta. La reducción en el riesgo relativo alcanzado en el grupo intervenido (versus el control) varió entre el 30 y el 67%, como se demuestra en un metaanálisis reciente (Yamaoka y Tango, 2005). El Finnish Diabetes Prevention Study (Tuomilehto et al., 2001) y el US Diabetes Prevention Program (Knowler et al., 2002) mostraron una reducción de 58% en el riesgo relativo de progresar de intolerancia a la glucosa a DM2, durante un periodo de intervención promedio de tres años (Lindström et al., 2006).

Tomando estos datos en conjunto, podemos afirmar con meridiana certeza que las intervenciones en los estilos de vida están íntimamente relacionados con la aparición y el curso temporal de la DM2. Con toda seguridad la asociación de esos factores con otros factores genéticos predisponentes interactúan para determinar un fenotipo caracterizado por la insulinoresistencia y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Aún así, la evidencia actual solo permite observar una asociación entre los factores genéticos, ambientales y la DM2 y no existe una aproximación única para explicar el verdadero origen de esta enfermedad.

El origen de la diabetes

El genotipo ahorrador: Una perspectiva evolutiva

Según Cordain et al. (1998), pocos, si es que algún cambio ha ocurrido en nuestros genes o en la secuencia de ellos en los últimos 10.000 años y ciertamente no en los últimos 40 (Chakravarthy y Booth, 2004), ¿de qué manera entonces se explica el aumento explosivo de la prevalencia de DM2 en el mundo?

Una potencial explicación está dada por la naturaleza de la selección de nuestro genoma. Algunos autores han propuesto que el 95% de la biología humana y presumiblemente algunas de nuestras conductas, fueron seleccionadas naturalmente en la era Paleolítica tardía. Durante esta era (50.000–10.000 AC), los humanos sobrevivían como cazadores-recolectores utilizando rudimentarias herramientas de piedra (Chakravarthy y Booth, 2004). Así, se estima que los hombres cazaban 1-4 días no consecutivos por semana y las mujeres recolectaban alimentos 2-3 veces en el mismo periodo (Eaton, 2002). De esta manera su vida era físicamente activa, alternando periodos de actividad moderada y esfuerzos máximos con periodos de reposo, los cuales a su vez se relacionaban estrechamente con periodos de saciedad y hambre de tal forma que el ejercicio físico y la procura de alimentos estaban íntimamente ligados a la sobrevivencia. Así, es probable que hayan influido conjuntamente en la selección de genes particulares que permitieran una regulación enzimática cíclica tanto del almacenamiento como de la utilización de sustratos energéticos (Chakravarthy y Booth, 2004).

En base a estos hechos, Neel (1962) propuso la noción de “genes ahorradores”, argumentando que ciertos genotipos fueron seleccionados en el genoma humano dada su ventaja selectiva sobre los “menos ahorradores” (Chakravarthy y Booth, 2004). Neel definió el genoma “ahorrador” como “aquel excepcionalmente eficiente en la ingesta y/o utilización de alimentos”. Junto con esta propuesta, Booth et al. extienden la teoría, postulando que la supervivencia durante periodos de saciedad/hambre de los cazadores-recolectores paleolíticos, con genes ahorradores, debió necesariamente estar relacionada a ciclos de actividad/inactividad física y por tanto la selección de genes y del genotipo ahorrador fue sustentada por una actividad física obligatoria (Booth et al., 2000; Booth et al., 2002).

Sin cambios en nuestro genoma en el pasado cercano, la presencia de genes ahorradores debería estar presente en la mayoría de los hombres modernos, sin embargo, la actividad física obligada para obtener alimentos se ha reducido drásticamente. En tal escenario, aquellos genes que favorecerían el almacenamiento de energía no presentan la contraparte necesaria para su utilización eficiente, generando esta vez un efecto deletéreo que podría explicar el origen de la obesidad, las dislipidemias y la DM2, entre otras enfermedades crónicas.

En definitiva, una presión ambiental durante la era paleolítica tardía, habría seleccionado un genotipo que hoy en día, en ausencia de estresores ambientales particulares, sería el responsable del incremento en la prevalencia de DM2.

La vida moderna facilita la adquisición de alimentos con altos índices calóricos a bajo costo, de tal manera que el exceso de energía permite el almacenamiento en forma de triglicéridos, incrementando la masa grasa y por tanto la obesidad. La obesidad se asocia fuertemente con la DM2, sin embargo, varios estudios han mostrado que no es una condición necesaria ni suficiente para producir DM2. Indígenas asiáticos de las islas Fiji tienen altas tasas de DM2, pero muy bajas tasas de obesidad (Zimmet et al., 1990). Además, en poblaciones del Pacífico, Zimmet et al (1977; 1981) han demostrado que los índices de DM2 son mayores a los esperados por la sola presencia de obesidad, sugiriendo un rol clave de la actividad física en la etiología de la diabetes. Tomando esto en cuenta, Bindon y Baker (1997) proponen que en aquellas poblaciones que han estado bajo presiones de selección para un genotipo ahorrador, la obesidad y la DM2 concurren y una no es causa de la otra.

Al igual que con la disponibilidad de alimentos, en los últimos cien años han ocurrido dramáticos cambios en nuestros niveles de actividad física y las sociedades modernas son notablemente sedentarias, con más del 80% de la población chilena en esta condición (Jadue et al., 1999) y al menos el 70% de la población de Estados Unidos con menos de 30min/día de actividad física moderada (US Department of Health and Human Services, 1996). La realidad de España no es sustancialmente mejor y muestra índices de inactividad física altos en relación al resto de la Unión Europea (European Opinion Research Group EEIG, 2003). Así, a pesar de que la ingesta calórica absoluta de los humanos modernos es probablemente más baja que la de nuestros ancestros, es muy alta en términos relativos, debido a la disminución del gasto energético vía actividad física (Cordain et al., 1998). Como consecuencia, aquellos alelos que favorecían la función y entregaban ventajas selectivas en la era paleolítica hoy en día se encuentran expuestos a una vida sedentaria, a dietas ricas en grasa y pobres en fibra, a un balance calórico positivo y a un ciclo vital mayor, todo lo cual resulta en una desventaja que promueve un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas (Chakravarthy y Booth, 2004).

El fenotipo ahorrador

La teoría del fenotipo ahorrador de Barker y sus colegas propone que varias de las enfermedades crónicas asociadas con el envejecimiento pueden ser programadas tempranamente en la vida (Adair y Prentice, 2004). Durante el desarrollo intrauterino ocurre un rápido crecimiento y la replicación y diferenciación celular son aspectos biológicos claves para la maduración funcional de los sistemas orgánicos. Todos estos procesos son influenciados por el ambiente intrauterino.

La hipótesis del fenotipo ahorrador propone que el feto se adapta a un ambiente intrauterino adverso maximizando la utilización del escaso aporte nutricional para asegurar la supervivencia. Estas adaptaciones, que favorecen el desarrollo de algunos sistemas sobre otros, pueden llevar, sin embargo, a persistentes alteraciones en el crecimiento y función de los tejidos, si bien ellas favorecen al feto, podrían generar susceptibilidad frente a

situaciones ambientales posteriores que incluyan un balance calórico positivo (Simmons, 2005).

Hoy en día se acepta que el ambiente temprano en el cual crece y se desarrolla un niño puede tener efectos a largo plazo en su salud. Un estudio clásico de Ravelli et al. (1976), mostró que la exposición del feto a la hambruna alemana de 1944-1945, durante la primera mitad del embarazo, resultó en una significativa mayor tasa de obesidad a los 19 años. Estudios posteriores han demostrado además una relación entre bajo peso al nacer y un posterior desarrollo de enfermedad cardiovascular e intolerancia a la glucosa en hombres ingleses, indicando que aquellos de bajo peso al nacer (<2,5 Kg) presentan siete veces más probabilidad de presentar intolerancia a la glucosa o DM2 que aquellos de mayor peso (Barker, 2004). Algo similar ocurre con indios Pima, donde el bajo peso al nacer incrementa en cerca de cuatro veces el riesgo de DM2 (Simmons, 2005). Por otra parte, en un estudio que incluyó jóvenes México-americanos y hombres y mujeres no hispanos del San Antonio Heart Study (Valdez et al., 1994), los individuos no diabéticos, normotensos, cuyo peso al nacer estaba en el tercil más bajo, tenían mayores tasas de insulinoresistencia, obesidad y enfermedad coronaria isquémica que aquellos con peso de nacimiento normal. Otros estudios en estadounidenses, suecos (Barker, 2004) franceses (Jaquet et al., 2000), noruegos (Egeland et al., 2000) y finlandeses (Forsen et al., 2000) han demostrado una significativa correlación entre bajo peso al nacer y un ulterior desarrollo de enfermedades en la adultez.

Las modificaciones del ambiente intrauterino pueden impactar en el desarrollo del feto modificando la expresión de sus genes, tanto en células pluripotenciales como en las diferenciadas y los efectos que se generarán en la progenie dependerán del estado de diferenciación, proliferación o madurez funcional en que se encuentren los tejidos en desarrollo al momento del disturbio. Modificaciones epigenéticas han sido señaladas como responsables de la propagación del estado de actividad de los genes de una generación de células a la siguiente, contribuyendo al desarrollo de un fenotipo anormal. El periodo previo a la implantación del embrión es particularmente sensible a modificaciones epigenéticas que pueden alterar de manera permanente el fenotipo del adulto (Reik et al., 1993; Doherty et al., 2000). Por ejemplo, en el modelo de ratón agutí, la suplementación de la dieta materna con folatos, previo a la concepción, incrementa la metilación del gen agutí e incrementa la longevidad de la progenie (Cooney et al., 2002). Por otro lado, también es posible que un ambiente intrauterino anormal, tardíamente en la gestación, pueda inducir modificaciones epigenéticas de genes claves en la regulación del desarrollo de los tejidos involucrados en la homeostasis de la glucosa (Simmons, 2005).

Tomando todo esto en conjunto podríamos decir que aquellos tejidos involucrados en la patogénesis de la DM2 pueden, potencialmente, ser blanco de modificaciones epigenéticas inducidas por alteraciones ambientales en la vida intrauterina y que estas modificaciones se heredarán de manera estable en las células con capacidad de replicación, lo cual, dependiendo del tiempo de exposición a la variable ambiental, determinará un fenotipo que puede predisponer a enfermedades crónicas o a fenotipos intermedios. En este sentido la dieta ha sido una variable que ha generado gran interés y mostrado asociación con modificaciones epigenéticas.

Otra variable asociada a enfermedades crónicas que podría modificar el ambiente intrauterino y afectar de un modo similar la expresión de genes es la inactividad física. No existen en nuestro conocimiento publicaciones que hayan estudiado el impacto de la actividad física en la expresión diferencial de genes durante el desarrollo fetal o postnatal temprano, y si ésta puede transformarse en un regulador del fenotipo del adulto a través de modificaciones epigenéticas de genes metabólicos.

Inactividad física como causa de diabetes mellitus tipo 2

La inactividad física ha sido asociada a las principales enfermedades crónicas no transmisibles de la vida moderna (Booth et al., 2002; Eaton y Eaton, 2003). Y aunque existe vasta evidencia del impacto de una vida activa sobre el origen y control de enfermedades crónicas como hipertensión, obesidad, dislipidemia y DM2 (Booth et al., 2000), hasta ahora no existe un conocimiento cabal de los mecanismos por los cuales el ejercicio mantiene la salud y la inactividad física precipita la aparición de enfermedades en sujetos con o sin una predisposición genética.

Como punto de partida es necesario manifestar que la inactividad física es fisiológicamente anormal y por tanto su contraparte, la actividad, es una condición *sine qua non* para mantener un estado de vida saludable. Según Booth (2000), el estilo de vida sedentario prevalente hoy en día, contradice directamente una de las fuerzas naturales que condicionan la evolución de nuestros genes.

De acuerdo con Booth y Lees (2007), los organismos tienen, a nivel molecular, tres grandes estrategias adaptativas para mejorar la supervivencia. Una estrategia para adaptarse a un nuevo ambiente es cambiar la secuencia de DNA, lo que implica nuevos genes o variaciones en la secuencia de los genes ya existentes y se estima que los polimorfismos ocurren en no menos de 5.000 años (Voight et al., 2006). Una segunda respuesta adaptativa es cambiar la expresión de genes existentes en un periodo de horas, días o semanas para producir un cambio en los niveles de proteínas o en la actividad catalítica de éstas. Por último, un organismo puede adaptarse a los cambios en el medioambiente a través de modificaciones epigenéticas, las cuales corresponden a modificaciones de los nucleótidos como por ejemplo la metilación de islas CpG, lo cual finalmente redundará en una expresión génica alterada. Es importante reforzar la idea de que las modificaciones epigenéticas inducen cambios en la estructura de la cromatina y no cambios en la secuencia de nucleótidos, por lo tanto, esta respuesta adaptativa puede ocurrir en un corto periodo de tiempo (Booth y Lees, 2007).

En definitiva, una presión ambiental (actividad/inactividad física) que selecciona determinados genes durante la evolución (genotipo ahorrador) unida a los cambios epigenéticos que ocurren durante la vida temprana (fenotipo ahorrador) o tardía del individuo, condicionarán el estado de salud de éste en su vida adulta.

Ejercicionómica

El ejercicio físico ha demostrado impactar positivamente en el tratamiento de la DM2 (Kriska, 2003). Sin embargo, a pesar de los efectos beneficiosos en la mayor parte de la población, existe una gran variación en las respuestas fisiológicas entre las personas frente a un mismo plan de ejercicio. Esto lleva a pensar que tales diferencias interindividuales

pueden ser atribuidas, al menos en parte, a factores genéticos. En este sentido, es importante mostrar cómo diversas variantes de secuencia en genes relacionados con DM2 pueden influenciar la respuesta al ejercicio.

El polimorfismo Leu72Met del gen de grelina ha sido asociado con la secreción de insulina. Mager et al. (2006) han mostrado en población finlandesa que sujetos con el genotipo Leu72Leu tienen menor riesgo de desarrollar DM2, particularmente en aquellos que estaban bajo un intensivo tratamiento de dieta y ejercicio. Respecto del incremento en la susceptibilidad a DM2 impuesto por el alelo 12 Ala del gen PPAR γ 2, en la misma población finlandesa, Lindi et al. (2002) han mostrado que cambios en la dieta, incremento de la actividad física y reducción de peso pueden revertir en algún grado el impacto diabotogénico de esta variante, probablemente debido a una mejoría en la sensibilidad a la insulina. En este mismo sentido Adamo et al (2005), en población canadiense, mostró que sujetos portadores del alelo 12Ala tenían una mejor respuesta en la glucemia de ayuno después de un programa de ejercicio supervisado de tres meses, comparado con los portadores del alelo 12Pro, reforzando la idea de que el polimorfismo Pro12Ala puede influenciar la respuesta al ejercicio en DM2. Estos datos contrastan con lo encontrados por Kim et al (2004) en población coreana, donde los niveles de glucosa después de una intervención con dieta hipocalórica y ejercicio no fueron dependiente del genotipo de PPAR γ 2. Por último, el polimorfismo del gen IL6 ha sido asociado con DM2 e insulinoresistencia. McKenzie et al. (2004) reportó en un grupo de hombres y mujeres adultas estadounidenses, sometidas a seis meses de entrenamiento aeróbico, que los efectos del ejercicio en la tolerancia a la glucosa y la glucemia de ayuno podrían ser influenciados por el polimorfismo G/C descrito en el nucleótido -174.

Definitivamente, el estudio de la influencia del genotipo en la respuesta al ejercicio de pacientes diabéticos es un área pobremente estudiada y constituye un desafío en la búsqueda de intervenciones eficaces en la prevención y tratamiento de esta epidemia. De todas maneras, mas allá de la configuración genética, una nueva posibilidad se abre para explicar la relación DM2 y actividad física, la cual podría explicar el aumento en la prevalencia de la enfermedad, las diferencias interindividuales en la respuesta al ejercicio, así como el origen fetal de la DM2 inducido por inactividad física. Tal posibilidad está fundamentada por un origen epigenético.

Regulación de la expresión génica por alteraciones epigenéticas

La epigenética se refiere a las modificaciones en el DNA y cromatina que juegan un rol crítico en la regulación de varias funciones genómicas. Hoy en día podría ser definida como la herencia de la información basada en los niveles de expresión génica, más que en la secuencia misma de los genes (Gallou-Kabani y Junien, 2005).

Aunque el genotipo de la mayoría de las células de un organismo dado es el mismo (con la excepción de los gametos y de las células del sistema inmune), los fenotipos celulares varían radicalmente y éstos pueden ser controlados (al menos en parte) por algún tipo de regulación epigenética diferencial, particularmente durante la diferenciación celular, en etapas tempranas del desarrollo. Una vez establecido el fenotipo celular, el genoma presentará patrones de expresión génica tejido específicos generación tras generación (Wong et al., 2005). Sin embargo, aun después de que los perfiles epigenómicos han sido

establecidos, puede ocurrir algún grado de variación epigenética, ya sea por eventos estocásticos o metilación *de novo* en el DNA o por variadas modificaciones post-traduccionales de histonas (Khan y Krishnamurthy, 2005). De esta forma, el estado epigenético de los genes puede variar amplia y dinámicamente cuando se compara con la relativamente estática secuencia de DNA. La parcial estabilidad epigenética y su rol en la regulación en la actividad del genoma, hacen de este mecanismo un atractivo modelo molecular para explicar las variaciones fenotípicas en organismos genéticamente idénticos (Wong et al., 2005) o a la no poco frecuente respuesta diferencial frente al mismo tratamiento.

Aunque se sabe por más de dos décadas que variaciones en el balance epigenético están relacionadas con enfermedades como el cáncer, la relevancia de estas alteraciones en enfermedades crónicas como la DM2 es menos clara. A pesar de esto, existe evidencia de que la metilación de DNA está involucrada en los patrones de expresión de genes asociados con esta enfermedad (Maier y Olek, 2002; Wren y Garner, 2005).

Los niveles de insulina y glucosa prenatal influyen el riesgo de padecer DM2 en la vida adulta, independientemente del tipo de diabetes materna y por tanto, independientemente de la predisposición genética (Dabalea et al., 2000). Esto sugiere la presencia de una memoria celular en los tejidos blancos de insulina, tales como el adipocito, la fibra muscular esquelética o el hepatocito. Por otra parte, varios genes involucrados en el metabolismo de la glucosa han mostrado patrones diferenciales de metilación en sus regiones promotoras, incluido el gen de Glut4 (Yokomori et al., 1999). Junto con esto, es sabido que con la edad pueden incrementarse los errores de metilación de DNA y existe evidencia de que estos defectos, en diabéticos, se asocian con la progresión de la enfermedad (Poirier et al., 2001). Tomando estos datos en conjunto, es razonable plantear que la susceptibilidad de padecer DM2 podría, al menos en parte, deberse a modificaciones en el nivel de expresión de genes relacionados con la respuesta a la insulina y el metabolismo de la glucosa y que futuros estudios deben ser realizados para indagar la verdadera relevancia de las modificaciones epigenéticas en su origen, progresión y tratamiento.

Epigenómica del ejercicio

Variaciones en las condiciones ambientales han mostrado generar cambios en los patrones de metilación de DNA y aquellos inducidos por nutrientes llevan la delantera en materia de investigación (Gallou-Kabani y Junien, 2005). Por su parte, la literatura relacionada con los efectos del ejercicio es limitada, aunque recientemente se ha postulado la interacción de AMPK y CaMK en la remodelación de cromatina, interactuando con deacetilasas de histonas y promoviendo la expresión de genes, incluido el que codifica para la proteína Glut4 (Forcales y Puri, 2006; McGee y Hargreaves, 2006) .

Junto con la falta de investigación en esta área, es importante además considerar que la interpretación de los hallazgos es dificultosa. Pocos estudios aíslan el efecto del ejercicio de los efectos inducidos por la dieta o la baja de peso sobre la DM2 y muy pocos han relacionado incluso los polimorfismos asociados a DM2 con el ejercicio. Así, no es difícil entender que el avance en epigenómica del ejercicio sea aún mínimo, sin embargo, de lograr reconocer tales cambios podría ocurrir un cambio de paradigma en la búsqueda de los responsables de la DM2, dando fundamental interés al nivel de expresión de genes

relacionados con el metabolismo de la glucosa y la DM2 y no solo a las variantes de secuencias únicas o haplotipos relacionados potencialmente con la enfermedad.

Bases moleculares de la epigénesis

El nucleosoma es la unidad básica de la cromatina y consiste en cortos fragmentos de DNA enrollados alrededor de proteínas básicas conocidas como histonas (H2A, H2B, H3 y H4). Cada nucleosoma está compuesto por un octámero de histonas (dos de cada una de ellas) y el DNA que interactúa con ellas.

El DNA transcripcionalmente inactivo se caracteriza por una cromatina altamente condensada (heterocromatina) mientras que el DNA transcripcionalmente activo lo hace por una cromatina que adopta una forma más relajada y abierta (eucromatina). Estos estados dinámicos de la cromatina son controlados de manera reversible por patrones epigenéticos de metilación de DNA y por modificación postraduccionales de las histonas. Las enzimas involucradas en este proceso incluyen entre otras, DNA metiltransferasas (DNMTs), acetiltransferasas de histonas (HATs), deacetilasas de histonas (HDACs), metiltransferasas de histonas (HMTs) y proteínas de unión a DNA metilado (MeCP₂), siendo la metilación en la posición C₅ de secuencias citosina/guanina (CpG) en el DNA un mecanismo epigenético de silenciamiento génico, mientras que las modificaciones postraduccionales del terminal amino de la cola de histonas pueden generar respuestas diversas, pudiendo ocurrir acetilación, metilación, fosforilación y ADP-ribosilación y en el extremo carboxilo de H2A puede ocurrir ubiquitinación. Solo una modificación puede ocurrir en un residuo de la cola en un momento dado. La acetilación redundante en una neutralización de la carga de la cola básica de histonas, debilitando la relación histona/DNA o la interacción nucleosoma/nucleosoma, dando accesibilidad al locus del gen. Aunque existe evidencia → de que la acetilación favorece la transcripción y la deacetilación causa represión, no toda acetilación de histonas conduce a la activación de genes (Khan y Krishnamurthy, 2005). La metilación de histonas es producida por HMTs y afecta los grupos ε-amino de los residuos de lisina y arginina de las colas de H3 y H4. La metilación de arginina en una histona conduce a la activación del gen, mientras que la metilación de lisina puede reprimirlo o activarlo. En este sentido, la metilación de lisina 9 en la terminal amino de la histona H3 es un marcador de DNA silente y está ampliamente distribuido en regiones heterocromáticas como centrómeros, telómeros y promotores silentes. En contraste, la metilación de lisina 4 de la histona H3 denota actividad y se encuentra predominantemente en los promotores de genes activos. En cuanto a la fosforilación, hasta ahora se han descrito múltiples proteínas kinasas que fosforilan residuos H3-S10 y otros residuos de serina (S) e histidina (H) en el extremo amino terminal de la cola de las histonas H2A-S1, H3-S28, H4-S1, H4-H18, H2B-S14 y H2B-S32 y tanto en el extremo amino como carboxilo de la histona H1. Proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK), han demostrado al menos ser capaces de fosforilar H3. Es importante destacar que la existencia de proteínas fosfatasa permite defosforilar dinámicamente estos sitios (Sng et al., 2004).

La Figura 1 esquematiza los efectos de las modificaciones epigenéticas en la estructura de la cromatina y su estado de condensación, lo cual se relaciona directamente con el nivel de expresión de los genes que contiene.

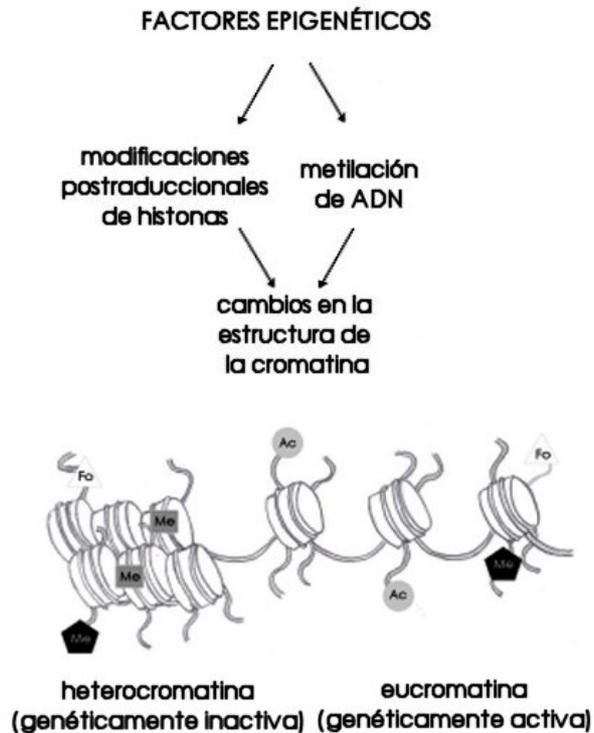


Figura 1. Factores epigenéticos y remodelación de la cromatina.

Herencia epigenómica

En células somáticas humanas, la metilación de citosinas ocurre en aproximadamente un 1% del total de bases de DNA, afectando así al 70-80% de todos los dinucleótidos CpG del genoma. Este patrón promedio, sin embargo, presenta intrigantes variaciones temporales y espaciales. Durante una fase definida del desarrollo temprano del ratón, los niveles de metilación declinan rápidamente hasta un 30% de los niveles somáticos típicos. La metilación de novo restaura los niveles normales al momento de la implantación. En los ratones y probablemente en otros mamíferos el ciclo de demetilación embriogénica temprana seguida por metilación de novo es crítica en determinar los patrones de metilación somática de DNA y el posterior fenotipo adulto (Bird, 2002).

Una vez el fenotipo celular es establecido, el genoma de las células somáticas se estabiliza en un patrón tejido específico de expresión génica, generación tras generación. Esta heredabilidad de la información epigenética en las células somáticas ha sido llamada “sistema de herencia epigenética” (Maynard-Smith, 1990). Aún después de que este perfil epigenómico es establecido, algunos grados de variación epigenética pueden ocurrir durante las divisiones mitóticas de las células, aun en ausencia de un factor ambiental específico (Wong et al., 2005).

Los cambios en los patrones de metilación durante el desarrollo temprano del embrión han sido estudiados principalmente en genes improntados, sin embargo, estos cambios tendrían los mismos efectos en todos los genes regulados durante en desarrollo y diferenciación

celular. Durante estos periodos que contemplan ventanas espaciotemporales críticas, cualquier falla puede generar trastornos irreversibles (Gallou-Kabani y Junien, 2005).

Si bien se sabe que el efecto de la restricción dietaria y el subsecuente retardo del crecimiento intrauterino genera posteriormente fenotipos notablemente similares a la insulinoresistencia y DM2 (Ozanne y Hales, 2002), llama la atención la escasa información disponible respecto de otros factores ambientales que, durante el desarrollo fetal, puedan generar una predisposición a DM2, particularmente el efecto de la actividad física, entendiendo la asociación ampliamente reportada, la importancia de estos factores en la sociedad moderna y su bien documentado efecto terapéutico. En este sentido existe evidencia de que el ejercicio físico de la madre puede inducir la sobreexpresión de genes en el hipocampo de ratas, lo cual se traduce en un aumento del aprendizaje espacial (Parnpiansil et al., 2003). Además, la natación de la madre rata durante el embarazo ha mostrado incrementar significativamente la expresión de mRNA del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), potenciar la neurogénesis hipocámpal y mejorar la capacidad de memoria a corto plazo en su progenie (Lee et al., 2006). Similares resultados han sido descritos por Kim et al. (2007). Junto con esto, resultados de Vickers et al. (2003), sugieren que un ambiente prenatal adverso (desnutrición materna) puede conducir al desarrollo de conductas alimentarias y de ejercicio anormales concluyendo que la conducta sedentaria y de sobreingesta, en sujetos con enfermedades crónicas, pueden ser determinadas por un ambiente prenatal. Es decir, existe evidencia de que el ejercicio materno logra influenciar las funciones de un tejido no directamente asociado con el metabolismo energético. De la misma manera existe evidencia de que otros factores ambientales como la dieta, pueden influenciar la conducta motora de la progenie. Así, es razonable esperar encontrar asociaciones entre el ejercicio materno y la función de otros órganos directamente relacionados con la mantención de la homeostasis energética, como son el adipocito, el hepatocito o el músculo esquelético.

Por otra parte, existe evidencia, en animales, de que modificaciones epigenéticas pueden ocurrir en una etapa postnatal, al menos en ciertos órganos. Weaver et al., (2004) ha mostrado que la ontogenia de la metilación CpG del promotor del gen del receptor de glucocorticoides en el hipocampo de ratas estaba relacionada con el efecto postnatal del cuidado materno, lo cual provee una demostración de que la maduración de los procesos epigenéticos continúa después del nacimiento y apoya la hipótesis de que tales mecanismos son más lábiles a las influencias ambientales cuando estas ocurren en un estado de desarrollo activo (Waterland y Jirtle, 2004; Waterland, 2006).

El periodo postnatal temprano corresponde a un periodo crítico donde las interacciones sociales pueden afectar el desarrollo de las conductas sociales del adulto, generando cambios en el desarrollo del cerebro, evidenciado por modificaciones conductuales, fisiológicas y morfológicas (Cushing y Kramer, 2005). Junto con esto, Waterland et al. (2006) demostraron en ratones híbridos (provenientes de la cruce de hembras C57BL/6J con machos Cast/EiJ) que la dieta post destete afectaba la impronta de Igf2. Una dieta deficiente en dadores de grupos metilo por 60 días, después del destete, causaba una significativa pérdida de la impronta en Igf2 (normalmente se expresa sólo el alelo paterno) en relación a los efectos de una dieta control. Esta pérdida de la impronta se asociaba a una disminución en la expresión de Igf2 no atribuible a cambios en los patrones de metilación, razón por la cual estos autores sugieren que la estructura de la cromatina puede jugar algún

rol en estos efectos. Así, los efectos de la nutrición sobre el epigenoma tampoco parecen estar limitados al desarrollo fetal sino que pueden tener influencias en etapas tempranas de desarrollo postnatal (Dolinoy et al., 2007).

Durante el periodo postnatal el músculo esquelético está en un proceso de desarrollo activo, debido a la evolución de la conducta motora, la cual podría modelar la respuesta adulta del músculo esquelético, en la medida que en este órgano existan células mitóticamente activas que puedan heredar los patrones epigenéticos adquiridos durante esta etapa, de manera tal que sean estos mecanismos los responsables de generar mayor riesgo de DM2 en los sujetos sedentarios (Figura 2).

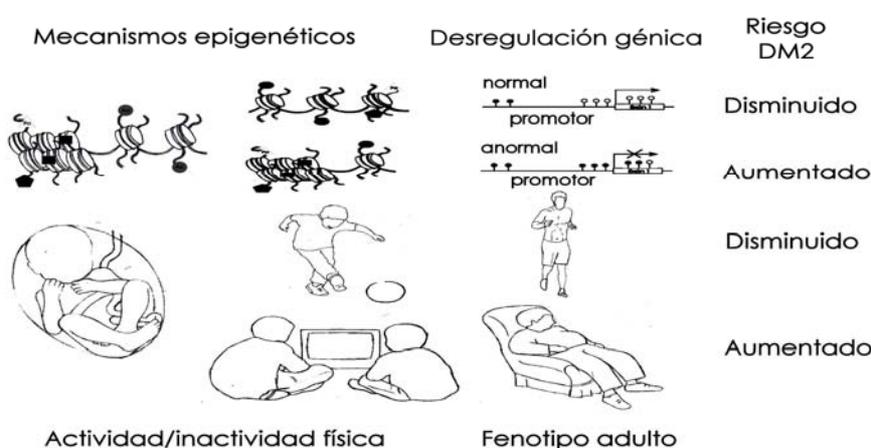


Figura 2. Actividad física en etapas tempranas como modulador del riesgo de DM2 en el individuo adulto.

Conclusiones

Contrariamente al modelo centrado en las mutaciones, el cual asume que las alteraciones en la función o actividad de un determinado tejido están determinadas por modificaciones en la secuencia de DNA, un modelo epigenético implica la desregulación de un gen o una serie de genes.

Basado en los antecedentes previos es posible deducir que cualquier factor ambiental que coexista durante periodos críticos del desarrollo del embrión o en etapas tempranas del desarrollo postnatal, puede generar cambios epigenéticos que en la vida adulta generarán susceptibilidad a enfermedades crónicas como la DM2. De esta manera, la falta de actividad física en etapas tempranas de la vida determinará un patrón de expresión génica que, durante la vida adulta de la progenie, generará una respuesta alterada frente a un ambiente que incluya nocivos estilos de vida.

Con todo esto, la presencia de un “Fenotipo Quieto”, es decir, aquel caracterizado por la falta de estímulos desencadenados por el ejercicio o actividad motora durante etapas tempranas de desarrollo, condicionarán un adulto sedentario, el cual frente al exceso de

ingesta con alto contenido calórico, expresará un fenotipo adulto metabólicamente desregulado y con mayor susceptibilidad de padecer DM2.

Referencias

- Adair, L.S. & Prentice, A.M. (2004). A critical evaluation of the fetal origins hypothesis and its implications for developing countries. *J Nutr*, 134(1), 191-193.
- Adamo, K.B.; Sigal, R.J.; Williams, K.; Kenny, G.; Prud'homme, D. & Tesson, F. (2005). Influence of Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 polymorphism on glucose response to exercise training in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48(8), 1503-1509.
- American Diabetes Association. (2004). Diagnosis and Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 27, S5-S10.
- Baier, L.J.; Wiedrich, C.; Hanson, R.L.; Bogardus, C. (1998). Variant in the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (p85 α): preliminary evidence indicates a potential role of this variant in the acute insulin response and type 2 diabetes in Pima women. *Diabetes*, 47: 973-975.
- Barker, D.J. (2004). The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*, 23(6 Suppl), 588S-595S.
- Barroso I. (2005). Genetics of Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 22(5):517-35.
- Barroso, I.; Luan, J.; Middelberg, R.; Harding, A.; Franks, P.; Jakes, R.; Clayton, D.; Schafer, A.; O'Rahilly, S.; Wareham, N. (2003). Candidate Gene Association Study in Type 2 Diabetes Indicates a Role for Genes Involved in B-Cell Function as Well as Insulin Action. *PLoS Biol*, 1(1), 041-045.
- Bindon, J.; Baker, P. (1997). Bergmann's Rule and the Thrifty Genotype. *Am J Phys Anthropol*, 104, 201-210.
- Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*, 1, 16(1), 6-21.
- Booth, F.; Chakravarthy, M.; Gordon, S. & Spangenburg, E. (2002). Waging War On physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*, 93, 3-30.
- Booth, F.; Gordon, S.; Carlson, C. & Hamilton, M. (2000). Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J. Appl. Physiol*, 88, 774-787.
- Booth, F.W. & Lees, S.J. (2007). Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiol Genomics*, 28(2), 146-157.
- Carulli, L.; Rondinella, S.; Lombardini, S.; Canedi, I; Loria, P. & Carulli, N. (2005). Diabetes, genetics and ethnicity. *Aliment Pharmacol Ther*, 22 (Suppl. 2), 16-19.
- Chakravarthy, M. & Booth, F. (2004). Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol*, 96, 3-10.
- Cooney, C.A.; Dave, A.A. & Wolff, G.L. (2002). Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr*, 132(8 Suppl), 2393S-2400S.

- Cordain, L.; Gotshall, R.W.; Eaton, S.B. & Eaton, S.B. III. (1998). Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med*, 19, 328–335.
- Cushing, B.S. & Kramer, K.M. (2005). Mechanisms underlying epigenetic effects of early social experience: the role of neuropeptides and steroids. *Neurosci Biobehav Rev*, 29(7), 1089-1105.
- Dabelea, D.; Hanson, R.L.; Lindsay, R.S.; Pettitt, D.J.; Imperatore, G.; Gabir, M.M.; Roumain, J.; Bennett, P.H. & Knowler, W.C. (2000). Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes*, 49, 2208–2211.
- Deeb, S.S.; Fajas, L.; Nemoto, M.; Pihlajamaki, J.; Mykkanen, L.; Kuusisto, J.; Laakso, M.; Fujimoto, W. and Auwerx, J. (1998) A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat. Genet.*, 20, 284–287.
- Doherty, A.S.; Mann, M.R.; Tremblay, K.D.; Bartolomei, M.S. & Schultz, R.M. (2000). Differential effects of culture on imprinted H19 expression in the preimplantation mouse embryo. *Biol Reprod*, 62(6), 1526-1535.
- Dolinoy, D.C.; Weidman, J.R. & Jirtle, R.L. (2007). Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reproductive Toxicology*, 23, 297–307.
- Eaton, S. & Eaton, S. (2003). An evolutionary perspective on human physical activity: implications for health. *Comp Biochem Physiol, Part A* 136, 153–159.
- Eaton, S.B.; Strassman, B.I.; Nesse, R.M.; Neel, J.V.; Ewald, P.W.; Williams, G.C.; Weder, A.B.; Eaton, S.B. III; Lindeberg, S.; Konner, M.J.; Mysterud, I. & Cordain, L. (2002). Evolutionary health promotion. *Prev Med*, 34, 109–118.
- Egeland, G.M.; Skjaerven, R. & Irgens, L.M. (2000). Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ*, 321(7260), 546-547.
- Ek, J.; Andersen, G.; Urhammer, S.A.; Gaede, P.H.; Drivsholm, T.; Borch-Johnsen, K.; Hansen, T.; Pedersen, O. (2001). Mutation analysis of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 (PGC-1) and relationships of identified amino acid polymorphisms to Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 44: 2220–2226.
- Eriksson, K.F. & Lindgärde, F. (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*, 34(12), 891-898.
- European Opinion Research Group EEIG. Eurobarometer: physical activity. Brussels: European Commission, 2003. Special Eurobarometer 183-6/Wave 58.2. Available online at: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_183_6_en.pdf (last accessed 11 May 2009).
- Forcales, S. & Puri, P. (2005). Signaling to the chromatin during skeletal myogenesis: Novel targets for pharmacological modulation of gene expression. *Semin Cell Dev Biol*, 16596–16611.
- Forsen, T.; Eriksson, J.; Tuomilehto, J.; Reunanen, A.; Osmond, C. & Barker, D. (2000). The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 133(3), 176-182.

- Gallou-Kabani, C. & Junien, C. (2005). Nutricional epigenomics of metabolic syndrome. New perspective against the epidemic. *Diabetes*, 1899-1906.
- Garant, M.J.; Kao, W.H.; Brancati, F.; Coresh, J.; Rami, T.M.; Hanis, C.L.; Boerwinkle, E.; Shuldiner, A.R. (2002). Atherosclerosis Risk in Communities Study. SNP43 of CAPN10 and the risk of type 2 diabetes in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 51: 231–237.
- Gloyn, A.L.; Weedon, M.N.; Owen, K.R.; Turner, M.J.; Knight, B.A.; Hitman, G.A.; Walker, M.; Levy, J.C.; Sampson, M.J.; Halford, S; McCarthy, M.I.; Hattersley, A.T.; Frayling, T.M. (2003) Large scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell K-ATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with increased risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 52, 568–572.
- Gough, S.C.; Saker, P.J.; Pritchard, L.E.; Merriman, T.R.; Merriman, M.E.; Rowe, B.R.; Kumar, S.; Aitman, T.; Barnett, A.H.; Turner, R.C. (1995). Mutation of the glucagon receptor gene and diabetes mellitus in the UK: association or founder effect? *Hum Mol Genet*, 4: 1609–1612.
- Hager, J.; Hansen, L.; Vaisse, C.; Vionnet, N.; Philippi, A.; Poller, W. (1995). A missense mutation in the glucagon receptor gene is associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet*, 9: 299–304.
- Hara, K.; Tobe, K.; Okada, T.; Kadowaki, H.; Akanuma, Y.; Ito, C.; Kimura, S.; Kadowaki, T. (2002). A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes. *Diabetologia*, 45: 740–743.
- Horikawa, Y.; Oda, N.; Cox, N.J.; Li, X.; Orho-Melander, M.; Hara, M.; Hinokio, Y.; Lindner, T.H.; Mashima, H.; Schwarz, P.E.; del Bosque-Plata, L.; Horikawa, Y.; Oda, Y.; Yoshiuchi, I.; Colilla, S.; Polonsky, K.S.; Wei, S.; Concannon, P.; Iwasaki, N.; Schulze, J.; Baier, L.J.; Bogardus, C.; Groop, L.; Boerwinkle, E.; Hanis, C.L.; Bell, G.I. (2000). Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 26: 163–175.
- Jadue, H.L.; Veja, J.M.; Escobar, M.C.; Delgado, V.I.; Garrido, G.C.; Lastra, M.P.; Espejo, E.F. & Peruga, U.A. (1999). Factores de riesgo para las enfermedades no transmisibles: Metodología y resultados globales de la encuesta de base del programa CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de las Enfermedades No Transmisibles). *Rev Med Chile*, 127, 1004-1013.
- Jaquet, D.; Gaboriau, A.; Czernichow, P. & Levy-Marchal, C. (2000). Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(4), 1401-1406.
- Jellema, A.; Zeegers, M.P.; Feskens, E.J.; Dagnelie, P.C.; Mensink, R.P. (2003). Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with Type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies. *Diabetologia*, 46: 990–995.
- Kaur, J.; Singh, P. & Sowers, J. (2002). Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Am J Ther*, 9, 510–515.
- Khan, A.U. & Krishnamurthy, S. (2005). Histone modifications as key regulators of transcription. *Front Biosci*, 1(10), 866-872.
- Kim, H.; Lee, S.H.; Kim, S.S.; Yoo, J.H. & Kim, C.J. (2007). The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. *Int J Dev Neurosci*, 25(4), 243-249.

- Kim, K.S.; Choi, S.M.; Shin, S.U.; Yang, H.S. & Yoon, Y. (2004). Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism*, 53(12), 1538-1543.
- Knowler, W.C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S.E.; Hamman, R.F.; Lachin, J.M.; Walker, E.A. & Nathan, D.M. (2002). Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403.
- Kosaka, K.; Noda, M. & Kuzuya, T. (2005). Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*, 67(2), 152-162.
- Kriska, A. (2003). Can a Physically active lifestyle prevent type 2 diabetes?. *Exerc Sport Sci Rev*, 31(3), 132-137.
- Lee, H.H.; Kim, H.; Lee, J.W.; Kim, Y.S.; Yang, H.Y.; Chang, H.K.; Lee, T.H.; Shin, M.C.; Lee, M.H.; Shin, M.S.; Park, S.; Baek, S. & Kim, C.J. (2006). Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups. *Brain Dev*, 28(3), 147-154.
- Lindi, V.; Uusitupa, M.; Lindström, J.; Louheranta, A.; Eriksson, J.; Valle, T.; Hämäläinen, H.; Ilanne-Parikka, P.; Keinänen-Kiukaanniemi, S.; Laakso, M. & Tuomilehto, J. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. (2002). Association Of The Pro12Ala Polymorphism In The PPAR- γ 2 Gene With 3-Year Incidence Of Type 2 Diabetes And Body Weight Change In The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*, 51, 2581-2586.
- Lindstrom, J.; Ilanne-Parikka, P.; Peltonen, M.; Aunola, S.; Eriksson, J.G.; Hemio, K.; Hamalainen, H.; Harkonen, P.; Keinanen-Kiukaanniemi, S.; Laakso, M.; Louheranta, A.; Mannelin, M.; Paturi, M.; Sundvall, J.; Valle, T.T.; Uusitupa, M. & Tuomilehto, J. (2006). Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368(9548), 1673-1679.
- Mager, U.; Lindi, V.; Lindstrom, J.; Eriksson, J.G.; Valle, T.T.; Hamalainen, H.; Ilanne-Parikka, P.; Keinanen-Kiukaanniemi, S.; Tuomilehto, J.; Laakso, M.; Pulkkinen, L. & Uusitupa, M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. (2006). Association of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene with the risk of Type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med*, 23(6), 685-689.
- Maier, S. & Olek, A. (2002). Diabetes: A Candidate Disease for Efficient DNA Methylation Profiling. *J Nutr*, 132, 2440S-2443S.
- Malecki, M. (2005). Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 68(S1), S10-S21.
- Maynard Smith, J. (1990). Models of a dual inheritance system. *J Theor Biol*, 143(1), 41-53.
- McCarthy, M. (2002). Susceptibility gene discovery for common metabolic and endocrine traits. *J Mol Endocrinol*, 28, 1-17.
- McCarthy, M. (2004). Progress in defining the molecular basis of type 2 diabetes mellitus through susceptibility-gene identification. *Hum Mol Genet*, 13(Spec N°1), R33-R41.
- McGee, S.L. (2006). Hargreaves M. Exercise and skeletal muscle glucose transporter 4 expression: molecular mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33(4), 395-399.

- McKenzie, J.A.; Weiss, E.P.; Ghiu, I.A.; Kulaputana, O.; Phares, D.A.; Ferrell, R.E. & Hagberg, J.M. (2004). Influence of the interleukin-6 -174 G/C gene polymorphism on exercise training-induced changes in glucose tolerance indexes. *J Appl Physiol*, 97(4), 1338-1342.
- Neel, J.V. (1962). Diabetes mellitus a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*, 14, 352-353.
- Ozanne, S.E. & Hales, C.N. (2002). Pre- and early postnatal nongenetic determinants of type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med*, 2002, 1-14.
- Pan, X.R.; Li, G.W.; Hu, Y.H.; Wang, J.X.; Yang, W.Y.; An, Z.X.; Hu, Z.X.; Lin, J.; Xiao, J.Z.; Cao, H.B.; Liu, P.A.; Jiang, X.G.; Jiang, Y.Y.; Wang, J.P.; Zheng, H.; Zhang, H.; Bennett, P.H. & Howard, B.V. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537-544.
- Parnpiansil, P.; Jutapakdeegul, N.; Chentanez, T. & Kotchabhakdi, N. (2003). Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup. *Neurosci Lett*, 352(1), 45-48.
- Permutt, A.; Wasson, J. & Cox, N. (2005). Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest*, 115, 1431-1439.
- Poirier, L.A.; Brown, A.T.; Fink, L.M.; Wise, C.K. & Randolph, C.J. (2001). Delongchamp RR, Fonseca VA. Blood S-adenosylmethionine concentrations and lymphocyte methylenetetrahydrofolate reductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Metabolism*, 50, 1014-1018.
- Ramachandran, A.; Snehalatha, C.; Mary, S.; Mukesh, B.; Bhaskar, A.D. & Vijay, V. (2006). Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*, 49(2), 289-297.
- Ravelli, G.P.; Stein, Z.A. & Susser, M.W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*, 12, 295(7), 349-353.
- Reik, W.; Römer, I.; Barton, S.C.; Surani, M.A.; Howlett, S.K. & Klose, J. (1993). Adult phenotype in the mouse can be affected by epigenetic events in the early embryo. *Development*, 119(3), 933-942.
- Simmons, R. (2005). Developmental origins of adult metabolic disease: concepts and controversies. *Trends Endocrinol Metab*, 16(8), 390-394.
- Sladek, R.; Rocheleau, G.; Rung, J.; Dina, C.; Shen, L.; Serre, D.; Boutin, P.; Vincent, D.; Belisle, A.; Hadjadj, S.; Balkau, B.; Heude, B.; Charpentier, G.; Hudson, T.J.; Montpetit, A.; Pshzhetsky, A.V.; Prentki, M.; Posner, B.I.; Balding, D.J.; Meyre, D.; Polychronakos, C. & Froguel, P. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 445, 881-885.
- Sng, J.C.; Taniura, H. & Yoneda, Y. (2004). A Tale of Early Response Genes. *Biol Pharm Bull*, 27(5), 606-612.
- So, W.; Ng, M.; Lee, S.C.; Sancke, T.; Lee, H. & Chan, J. (2000). Genetics of Type 2 diabetes mellitus. *HKMJ*, 6, 69-76.

- Sreekumar, R.; Halvatsiotis, P.; Schimke, J.C. & Nair, K.S. (2002). Gene Expression Profile in Skeletal Muscle of Type 2 Diabetes and the Effect of Insulin Treatment. *Diabetes*, 51, 1913-1920.
- Tuomilehto, J.; Lindström, J.; Eriksson, J.G.; Valle, T.T.; Hämäläinen, H.; Ilanne-Parikka, P.; Keinänen-Kiukaanniemi, S.; Laakso, M.; Louheranta, A.; Rastas, M.; Salminen, V. & Uusitupa, M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 3, 344(18), 1343-1350.
- US Department of Health and Human Services. (1996). *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Dept. of Health and Human Services., Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Prevention and Health Promotion.
- Valdez, R.; Athens, M.A.; Thompson, G.H.; Bradshaw, B.S. & Stern, M.P. (1994). Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia*, 37(6), 624-631.
- Vickers, M.H.; Breier, B.H.; McCarthy, D. & Gluckman, P.D. (2003). Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285(1), R271-R273.
- Voight, B.F.; Kudravalli, S.; Wen, X. & Pritchard, J.K. (2006). A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol*, 4,e72.
- Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*, 20, 63-68.
- Waterland, R.A.; Lin, J.R.; Smith, C.A. & Jirtle, R.L. (2006). Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum Mol Genet*, 15(5), 705-716.
- Waterland, RA. (2006). Epigenetic mechanisms and gastrointestinal development. *J Pediatr*, 149, s137-s142.
- Weaver, I.C.; Cervoni, N.; Champagne, F.A.; D'Alessio, A.C.; Sharma, S.; Seckl, J.R.; Dymov, S.; Szyf, M. & Meaney, M.J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7, 847-854.
- Wong, A.; Gottesman, I. & Petronis, A. (2005). Phenotypic differences in genetically identical organism: the epigenetic perspective. *Human Molecular Genetics*, 14, R11-R18.
- Wren, J. & Garner, H. (2005). Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2, 104-112.
- Xu, M.; Li, X.; Wang, J.G.; Du, P.; Hong, J.; Gu, W.; Zhang, Y. & Ning, G. (2005). Glucose and lipid metabolism in relation to novel polymorphisms in the 5'-AMP-activated protein kinase γ gene in Chinese. *Molecular Genetics and Metabolism*, 86, 372-378.
- Yamaoka, K. & Tango, T. (2005). Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 28(11), 2780-2786.

Márquez, J.L.; Salazar, L.A (2009). Influencia epigenómica de la actividad/inactividad física en el origen de la Diabetes mellitus tipo 2. *Revista Internacional de Ciencias del Deporte*. 16(5), 1-20.
<http://www.cafyd.com/REVISTA/01601.pdf>

Yokomori, N.; Tawata, M. & Onaya, T. (1999). DNA demethylation during the differentiation of 3T3-L1 cells affects the expression of the mouse GLUT4 gene. *Diabetes*, 48, 685-690.

Zimmet, P.; Dowse, G. & Finch, C. (1990). The epidemiology and natural history of NIDDM—lessons from the South Pacific. *Diabetes Metab Rev*, 6, 91-124.

Zimmet, P.; Faaisu, S.; Ainuu, J.; Whitehouse, S.; Milne, B. & DeBoer, W. (1981). The prevalence of diabetes in the rural and urban populations of Western Samoa. *Diabetes*, 30, 45-51.

Zimmet, P.; Seluka, A.; Collins, J.; Currie, P.; Wicking, J. & DeBoer, W. (1977). Diabetes mellitus in an urbanized, isolated Polynesian population: The Funafuti survey. *Diabetes*, 26, 1101-1108.