

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Transportadores de glucosa: características genéticas, moleculares y fisiopatológicas

Dra. Keidys Teresa Machado Olano¹ , Dr. Alexander Eusebio Cárdenas Rodríguez¹ , Dra. Elina Navarro López¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática de las células tiene un papel central en la homeostasis celular. El ingreso a las células se realiza mediante tres tipos de proteínas acarreadoras: los transportadores de glucosa asociados al sodio, los facilitadores del transporte de glucosa y los transportadores dulces. Las características moleculares, genéticas y las enfermedades relacionadas con su disfunción son temas complejos reflejados de forma diferente en la literatura científica. **Objetivo:** describir las principales características genéticas, moleculares y los aspectos fisiopatológicos de los transportadores de glucosa que se conocen. **Métodos:** se realizó la revisión de la literatura científica en el período de 2015 hasta 2019; se utilizaron Google académico y las bases de datos Pubmed, Scielo y Ebsco. Se identificaron 82 artículos, 43 cumplieron los criterios de inclusión. **Resultados:** se describieron los transportadores de glucosa asociados al sodio, los facilitadores del transporte de glucosa y los transportadores dulces. Se hizo referencia resumida y actualizada de las principales características moleculares y genéticas, la distribución y la expresión en los tejidos, la especificidad al sustrato, la cinética y, en algunos, la fisiopatología de enfermedades relacionadas con su disfunción. **Conclusiones:** las características genéticas, moleculares y fisiológicas de los transportadores de glucosa determinan su importancia en el metabolismo celular. La mutación genética es una de sus principales causas de disfunción; la sobreexpresión del gen se asocia a procesos tumorales. El conocimiento ampliado de estos sistemas de transporte permitirá esclarecer e investigar varias enfermedades y diseñar estrategias más eficientes de tratamiento.

Palabras clave: transportadores de glucosa; características genéticas; características moleculares; aspectos fisiopatológicos; enfermedades

ABSTRACT

Introduction: glucose transport through the plasma membrane of cells plays a central role in cell homeostasis. The entrance to the cells occurs by means of three types of carrier proteins: the sodium-glucose cotransporters, the facilitative glucose transporters and SWEET transporters. Their molecular and genetic characteristics, and the diseases related to their dysfunction are complex issues reflected differently in scientific literature. **Objective:** to describe the main genetic, molecular and pathophysiological characteristics of known glucose transporters. **Methods:** a review of the scientific literature was carried out from 2015 to 2019; Google Scholar and the databases Pubmed, Scielo and Ebsco were used. Eighty-two articles were identified, 43 met the inclusion criteria. **Results:** sodium-glucose cotransporters, facilitative glucose transporters and SWEET transporters were described. A summarized and

updated reference was made to the main molecular and genetic characteristics, tissue distribution and expression, substrate specificity, kinetics and, in some cases, the pathophysiology of diseases related to its dysfunction. **Conclusions:** the genetic, molecular and physiological characteristics of glucose transporters determine their importance in cell metabolism. Genetic mutation is one of the main causes of dysfunction; overexpression of the gene is associated with tumour processes. The expanded knowledge of these transport systems will allow to clarify and investigate several diseases and to design more efficient treatment strategies.

Key words: glucose transporter; genetic characteristics; molecular characteristics; pathophysiological aspects; diseases

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las sustancias con actividad biológica (iones, azúcares, péptidos y lípidos) cruzan la membrana de forma selectiva para desempeñar sus funciones. Aproximadamente el 10% de los genes de una célula están relacionados con transportadores de membrana, lo que nos da una idea de la importancia de este mecanismo para la célula.

Los transportadores de glucosa son proteínas transmembrana que usan gradientes electroquímicos para mover moléculas entre ambos lados de la membrana y que trabajan de manera coordinada con factores hormonales, receptores y segundos mensajeros para mantener el flujo de este metabolito en condiciones normales. Se clasifican en tres grandes familias: la familia de los co-transportadores de sodio/glucosa (SGLT, por sus siglas en inglés), la familia de los transportadores de difusión facilitada (GLUT, por sus siglas en inglés)⁽¹⁾ y la familia de los transportadores dulces (SWEET, por sus siglas en inglés).⁽²⁾

El sistema SGLT, del que se conocen seis isoformas (SGLT1-6), es simporte, aprovecha el transporte del sodio (Na^+) a favor de su gradiente de concentración para generar una corriente electroquímica que produce cambios conformacionales para el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática. El gradiente químico de Na^+ que impulsa el transporte se mantiene por acción de la bomba de Na^+ y potasio (K^+), llamada también ATPasa de Na^+/K^+ por utilizar trifosfato de adenosina (ATP) como fuente de energía.⁽²⁾ El SGLT-4 y el SGLT-5 fueron aislados recientemente de librerías de ADNc de intestino delgado humano del "Mammalian Gene Collection, Program Team" del National Cancer Institute en los Estados Unidos de América gracias al esfuerzo de Robert L. Strausbergdel.⁽³⁾

En la familia GLUT se han descrito 14 hasta la fecha, todos poseen características comunes que, en términos bioquímicos, se denominan firma molecular de los transportadores de glucosa, conjunto de secuencias primarias aminoacídicas extremadamente conservadas que determinan sus estructuras secundarias y terciarias (dominios o motivos). Los GLUT son uniporte, excepto el GLUT13; transportan la glucosa a favor de su gradiente de concentración, de ahí el nombre de difusión facilitada, y constituyen el principal mecanismo de entrada de la glucosa a la célula. Existe la posibilidad que emergiera evolutivamente por la duplicación de una proteína con seis dominios transmembrana como lo sugiere la presencia de estructuras repetidas en ambas mitades del transportador.^(2,3)

En 1977 Michihiro Kasahara y Meter Hinkle, de la Universidad de Cornell, descubrieron el primer transportador de glucosa a partir de membranas de eritrocitos humanos. La secuencia de aminoácidos de este transportador se descubrió ocho años después, en un proyecto conjunto dirigido por Mike Mueckler y Harvey Lodish del Instituto Whitehead de investigaciones biomédicas.⁽³⁾

Recientemente se identificó una nueva clase de transportadores de glucosa (los SWEET) que fueron descubiertos en las plantas. Los SWEET pertenecen a una nueva familia de los transportadores; el homólogo al de las plantas también fue identificado en humanos. Está representado por un solo miembro en el genoma humano (SWEET1) y es uniporte de glucosa.^(2,4)

Debido a la complejidad del tema, a las diversas formas en las que es reflejado en la literatura científica, a la importancia de estas proteínas en el mantenimiento de la homeostasis y a su disfunción asociada a diferentes causas se realizó este trabajo, con el objetivo de describir las principales características genéticas, moleculares y los aspectos fisiopatológicos de los transportadores que hasta el momento se conocen; su participación en el control del metabolismo al ser mediadores de la entrada, la utilización y el almacenamiento de la glucosa; su distribución y su expresión en los tejidos y, en algunos, el papel fisiológico y las enfermedades relacionadas con su disfunción.

MÉTODOS

Para la selección de la información se priorizaron los artículos publicados en el período entre 2015 y 2019, a excepción de nueve con años de anterioridad que se incorporaron por la relevancia en el contenido. Se revisó en los idiomas español e inglés. La búsqueda de la literatura se ejecutó con los descriptores: transportadores de glucosa, características moleculares, características genéticas, aspectos fisiopatológicos y enfermedades. Se registraron de forma individual y combinada con el motor de búsqueda Google académico y en las bases de datos Pubmed, Scielo y Ebsco. Se identificaron 82 artículos por título y resumen, de los que se seleccionaron 43 que cumplieron los criterios de ser publicaciones relevantes con calidad metodológica y científica en relación a las características y las enfermedades relacionadas con los transportadores de glucosa, en las áreas de las ciencias básicas, biomédicas y salud pública. Se agruparon 19 artículos de revisión, 14 artículos originales, siete tesis y tres informes de casos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la producción de ATP, compuesto indispensable en muchas de las reacciones que se llevan a cabo en la célula, se necesitan varios sustratos energéticos, entre los que la glucosa es el de mayor importancia.

La glucosa sanguínea proviene de la digestión de los carbohidratos de la dieta, de la gluconeogénesis hepática y de su movilización a partir del glucógeno almacenado. El rango de variación de los niveles de la glucosa en la sangre es muy estrecho gracias a la acción de varias hormonas como el glucagón, la adrenalina, el cortisol y la insulina, entre otras.

En las células eucariotas cada familia de proteínas transportadoras posee una afinidad diferente para monosacáridos, que se expresan en diferentes tejidos:

- 1) Los SGLT: están localizados en el intestino delgado, el tejido renal y otros sitios aún no esclarecidos. Se encargan principalmente de la absorción y la reabsorción de nutrientes
- 2) Los GLUT: están distribuidos diferencialmente en los tejidos corporales
- 3) El SWEET: está ubicado en el aparato de Golgi, en el interior de la célula y con un mínimo de expresión en la membrana plasmática.^(2,4)

Características genéticas, moleculares y enfermedades relacionadas con los SGLT y, en algunos, los principales mecanismos fisiopatológicos

La estructura propuesta de los SGLT contiene 14 cruces transmembranales tipo α -hélice, con sus grupos amino y carboxilo terminales del lado extracelular y un sitio de glicosilación entre los segmentos 6 y 7. A la familia de genes que codifican para estos transportadores se le llama acarreadores de soluto SLC5A (por sus siglas en inglés: de solute carrier family 5A).^(1-3,5)

SGLT-1

El gen SLC5A1 de este co-transportador fue aislado a partir de librerías de cDNA de intestino delgado de conejo. Con 15 exones se ubica en el cromosoma 22 en la región q13.1. Su transcripto es una proteína de 664 aminoácidos; tiene una alta afinidad por la glucosa, con una constante de Michaelis (K_m) de 0,3mM. En el ser humano este transportador se expresa primariamente a nivel del íleon. Es específico para la absorción de glucosa y galactosa en las células epiteliales del ribete en cepillo y en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal, se encarga de la reabsorción de la glucosa filtrada que no se reabsorbió en los segmentos S1 y S2. Transporta una molécula de glucosa o galactosa por dos iones Na^+ .^(5,6)

La mutación del gen provoca la enfermedad autosómica recesiva conocida como síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa que afecta las células epiteliales de la mucosa intestinal. Este síndrome se presenta principalmente en neonatos y ocasiona severos cuadros diarreicos que suelen ser fatales en las primeras semanas de vida, a menos que la glucosa o la galactosa, así como diversos carbohidratos, sean eliminadas de la dieta. La causa de la diarrea está asociada a la salida de agua en el tracto intestinal por pérdida osmótica debido a la permanencia de glucosa/galactosa y Na^+ no absorbidos en el intestino. La mutación en un aminoácido (ácido aspártico-28 por asparagina-28) del SGLT1 resulta en pérdida de la capacidad de transportar sustratos, este aminoácido está localizado en la superficie citoplasmática del primer segmento transmembrana y parece ser fundamental para la función de transporte.^(7,8)

SGLT-2

El gen SLC5A2 de este co-transportador se aisló de librerías de tejido renal humano en el cromosoma 16 p11.2. Se expresa fundamentalmente en la corteza renal y en menor grado en el íleo, es una proteína de 672 aminoácidos, con K_m para la glucosa de 1,6mM. Se encuentra en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. La función principal es la reabsorción de Na^+ ,

glucosa y agua a nivel renal bajo los mismos principios del SGLT-1. Transporta una molécula de glucosa por un ion Na⁺.^(2,3,9)

La mutación del gen SCL5A2 (por patrones de herencia autosómica dominante o recesiva) provoca el defecto congénito en la membrana apical del segmento S1 de las células del túbulo contorneado proximal, lo que produce una glucosuria denominada glucosuria renal familiar. Como resultado, los pacientes excretan más de 100g de glucosa en orina en 24 horas. Puede clasificarse en dos tipos: el tipo A (la capacidad renal máxima de reabsorción tubular de glucosa es menor que en los individuos normales por presentan una disminución de la actividad del transportador, los enfermos presentan una glucosuria más importante) y el tipo B (el transportador no tiene afinidad por la glucosa, lo que resulta en una disminución de la tasa de reabsorción de glucosa. En estos pacientes no hay incremento en la incidencia de diabetes o de enfermedad renal el único hallazgo es glucosuria asintomática en la mayoría de los casos. Los pacientes con este padecimiento presentan niveles normales de glucosa en la sangre, pero presentan glucosuria persistente).⁽¹⁰⁻¹²⁾

SGLT-3

El gen SLC5A4 de este co-transportador se ubica en el cromosoma 22q12.2-q12.3 y se aisló por primera vez de librerías de riñones de cerdo y posteriormente en riñones humanos. Este gen codifica una proteína de 659 aminoácidos que se ha detectado en el sistema nervioso central (SNC), en las neuronas de los plexos nerviosos sub-mucosos y mioentéricos del intestino delgado y en las uniones neuromusculares del músculo esquelético a nivel de la placa motora. Tiene baja afinidad por la glucosa (Km de 6mM) y baja capacidad para su transporte. Se comporta como glucosensor en la membrana plasmática de las neuronas colinérgicas y el tejido muscular liso y estriado y regula de una forma aún desconocida la actividad muscular. Transporta una molécula de glucosa por dos iones Na⁺.

No se conocen enfermedades relacionadas directamente con este transportador.^(1-3,13)

SGLT-4

El gen SLC5A9 de este transportador se encuentra en el cromosoma 1p32. Se localiza en el intestino, el riñón (epitelio tubular renal), el hígado, el cerebro, el pulmón, la tráquea, el útero y la placenta. Posee actividad transportadora de glucosa con el Km de 2,6mM. Se cree que es capaz de transportar casi todos los monosacáridos presentes en la dieta a través del epitelio intestinal.

SGLT-5

El gen SLC5A10 de este transportador se encuentra en el cromosoma 17p11.2. Se localiza en el intestino delgado y el riñón. Transporta glucosa y manosa, aún no se cuenta con datos sobre el Km.^(2,3,13,14)

SGLT-6

El gen SLC5A11 de este transportador se encuentra en el cromosoma 16p12-p11. Codifica una proteína de 675 aminoácidos y comparte gran homología con el SGLT-1. Se localiza en el cerebro, el riñón, la médula espinal y el intestino delgado. La región del genoma que codifica este transportador se relaciona con

el gen responsable del síndrome de discinesia y convulsiones infantiles, así como el síndrome de convulsión infantil familiar benigna.^(3,13,14)

Características genéticas, moleculares y enfermedades relacionadas con los GLUT y, en algunos, los principales mecanismos fisiopatológicos

Los GLUT se pueden agrupar en tres clases principales de acuerdo a sus secuencias homólogas y a la posición del asa de glucosilación. Estos están incluidos en la familia de genes 2A de los transportadores de solutos SLC (solute carriers). La clase I comprende del GLUT1 al 4 y el GLUT14; la II (transportadores impares) incluye a los GLUT5, 7, 9 y 11; la III (transportadores pares) está conformada por los GLUT6, 8, 10 y 12 y el transportador de mioinositol impulsado por protones (HMIT o GLUT13). Todos presentan características estructurales comunes: 12 dominios alfa hélice transmembranales (cuyos grupos amino y carboxilo terminal están localizados intracitoplasmáticamente) y un dominio extracelular altamente glucosilado en el tercer o quinto bucle en dependencia del GLUT.^(2,3,15)

GLUT1

El GLUT1 es codificado por el gen SLC2A1, localizado en el cromosoma 1p34.2. La proteína está conformada por 492 aminoácidos. Se localiza en los eritrocitos, la barrera hematoencefálica, el cerebro, la placenta y el riñón.⁽¹⁶⁾

Existen dos isoformas descritas codificadas por el mismo gen que difieren por la cantidad de sitios glucosilados y su peso molecular: la primera isoforma se localiza en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, las neuronas y los eritrocitos, mientras que la segunda isoforma se encuentra en los astrocitos. La principal función del GLUT1 es mantener el consumo basal de glucosa y su aporte al cerebro. El valor de su Km para la glucosa es 3mM.⁽¹⁷⁾

Las enfermedades relacionadas con las alteraciones de este gen son: distonia tipo 9, síndrome de deficiencia de GLUT1 tipo I y tipo II, discinesia paroxística inducida por ejercicio y epilepsia idiopática generalizada. La sobreexpresión de GLUT1 se asocia con diferentes tipos de cáncer y alteraciones en la expresión de p53 (gen supresor de tumores) y posiblemente contribuya a un aumento en el aporte de glucosa al tumor.^(15,18-22)

Síndrome de deficiencia de GLUT1

Este síndrome presenta una amplia variabilidad fenotípica ocasionada por mutaciones en el gen SLC2A1. La fisiopatología está en relación al desbalance entre el aporte y la demanda de glucosa en el SNC porque existe una alteración en la proteína GLUT1 ubicada en la membrana de los eritrocitos y la microvasculatura cerebral que ocasiona estados de hipoglucorraquia que desencadena las manifestaciones clínicas en estados de mayor requerimiento energético como el ejercicio, el estrés, la ansiedad, etc. Los pacientes con deficiencia de GLUT1 presentan una disminución en la captación de glucosa en la corteza cerebral. Los criterios diagnósticos para el síndrome de deficiencia en GLUT1 son los siguientes: convulsiones, retraso en el desarrollo, desorden complejo del movimiento y cambios electroencefalográficos en el ayuno. La presentación clásica, es la forma más severa y común, se caracteriza por

encefalopatía, epilepsia de aparición temprana con retraso en el desarrollo, microcefalia adquirida, incoordinación motora y espasticidad.⁽²³⁻²⁵⁾

GLUT2

El gen SLC2A2 se localiza en el cromosoma 3q26. Codifica para una proteína de 524 aminoácidos y es altamente específico para glucosa. Se localiza en la membrana plasmática de hepatocitos, las células beta de los islotes pancreáticos y, en menor cantidad, en los epitelios del intestino delgado y el riñón.^(1-4,25) Se informan tres variantes de la proteína GLUT2 de 524, 405 y 351 aminoácidos, respectivamente. En el trastorno en el que se ve involucrado existe una relación entre la deficiencia congénita de este transportador y el síndrome de Fanconi-Bickel.⁽²⁶⁾

Síndrome de Fanconi-Bickel

Este síndrome es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen SLC2A2 que se caracteriza por acumulación de glucógeno en el hígado y el riñón. Los episodios de hipoglucemia en ayuno se explican debido a que existe una alteración en el transporte de glucosa hacia el exterior del hígado. Por otro lado, la deficiencia en la captación de glucosa en el hígado activa la gluconeogénesis, aumenta la glucosa intracelular e inhibe la degradación de glucógeno hepático (glucogenolisis), con el consecuente acúmulo de glucógeno en los hepatocitos, lo que provoca una hepatomegalia secundaria. La alteración en el GLUT2 genera, en el túbulo contorneado proximal, una pérdida renal de glucosa (glucosuria), lo que exacerba la hipoglucemia. Los pacientes presentan disminución en la función del túbulo contorneado proximal (glucosuria, hiperfosfaturia, hiperuricemia e hiperaminoaciduria), albuminuria intermitente, nefropatía, intolerancia a glucosa y galactosa, hipoglucemia en ayuno, hiperglucemia e hipergalactosemia postprandial y hepatoesplenomegalia. Los pacientes, a partir de los seis meses de edad, pueden presentar fascie de muñeca, obesidad facial, distensión abdominal importante, polidipsia, constipación crónica e hiperlordosis.⁽²⁶⁾

GLUT3

El gen que codifica para GLUT3 (SLC2A3) se localiza en el cromosoma 12p13.3. La proteína tiene una extensión de 496 aminoácidos. Es un GLUT con alta afinidad por la glucosa, también se informa con menor afinidad a la galactosa, la manosa, la maltosa, la xilosa y el ácido dehidroascórbico. Es uno de los principales transportadores de glucosa en estado basal. Se expresa en el cerebro, la placenta, los testículos y el músculo esquelético (fibras de contracción lenta).^(1-3,26)

La sobreexpresión de la proteína GLUT3 se relaciona con hipoglucemia en etapa neonatal, aumento en el riesgo de retraso psicomotriz y restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU). Los pacientes con RCIU presentan mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta. Las mutaciones en el gen SLC2A3 se han asociado a diversos procesos tumorales como aumento en el crecimiento y la metástasis de células cancerígenas y se han asociado a enfermedad de Huntington.⁽²⁶⁾

Enfermedad de Huntington

Es un trastorno genético caracterizado por neurodegeneración, se manifiesta con alteración motora conocida como corea, deterioro cognitivo y demencia. Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante. El estrés oxidativo y la baja expresión de GLUT3 contribuyen a la falla metabólica. Durante la activación de la vía corticoestriatal, el glutamato es liberado al espacio sináptico; los astrocitos que rodean el espacio sináptico toman el glutamato, el que estimula la salida de lactato y ácido ascórbico desde estas células. El ácido ascórbico intracelular es utilizado para mantener el balance redox dentro de las neuronas. La actividad sináptica produce sustancias que son reducidas por el ácido ascórbico, el que inhibe la captura de glucosa por inhibición específica del GLUT3 y estimula el transporte de lactato.⁽²⁷⁾

GLUT4

La localización cromosómica del gen SLC2A4 es en el 17p13. Codifica para una proteína de 509 aminoácidos. Presenta una alta afinidad por la glucosa ($K_m=5mM$), se expresa en el músculo esquelético y el cardíaco y en el tejido adiposo (tejidos sensibles a insulina). En estos tejidos el transporte de glucosa hacia el interior de la célula se ve incrementado por la acción del GLUT4 mediada por insulina.

El GLUT4 se localiza en el citoplasma almacenado en forma de vesículas que son sensibles a la insulina, al ejercicio físico y a las situaciones de hipoxia. La translocación del GLUT4 de las vesículas de almacenamiento en el citoplasma hacia la membrana plasmática es regulada por la acción de la insulina; este proceso ocurre por exocitosis. La translocación de GLUT4 se ve influenciada por el fosfatidilinositol3 cinasa (PI3K) tipo1a, la cinasa de proteína tipo B (PKB), la cinasa de serina/treonina (AKT) y la isoforma de cinasa de proteína atípica (PKC ζ).^(26,28)

Recientemente se ha hipotetizado que el depósito de diacilglicerol y ceramidas en el músculo esquelético y el tejido adiposo altera la translocación del GLUT4 y produce un estado inflamatorio que conduce a la resistencia a la insulina. Este último estado fisiopatológico se encuentra comúnmente en la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Diabetes mellitus tipo 2

Es una enfermedad endocrino-metabólica crónica caracterizada por defectos en la secreción y la resistencia periférica a la insulina que ocasiona hiperglucemia. En pacientes diabéticos la alteración en el transporte de glucosa es debida a defectos en la vía de señalización de insulina ocasionada por disminución o cambios en la actividad del receptor a insulina (IR) o el sustrato del receptor a insulina 1(IRS1). La actividad de la cinasa de serina del IR y del IRS se encuentra normal, mientras que la actividad de cinasa de tirosina se encuentra disminuida. Lo anterior ocasiona una alteración en la cascada de señalización y, como consecuencia, una disminución en la actividad de PI3K y PKB/AKT, con una deficiente translocación de GLUT4 intracitoplasmático a la superficie de la membrana celular.⁽³⁰⁻³³⁾

En el síndrome de ovario poliquístico el papel de la resistencia a la insulina se identifica como un contribuyente importante en su patogénesis. El GLUT4 se

encuentra disminuido en las células de la granulosa, la alteración puede ser inducida por exceso de andrógenos, de insulina o ambos factores.⁽³⁴⁾

GLUT5

La localización del gen SLC2A5 es en el cromosoma 1p36.23. Existen dos isoformas, una codifica para una proteína de 501 aminoácidos, mientras que la segunda isoforma solo contiene 244 aminoácidos y presenta un extremo carboxi-terminal diferente en relación con la isoforma 1. Se caracteriza por tener una alta especificidad a la fructosa. Se localiza en células apicales de la membrana de los enterocitos en el yeyuno, además del riñón, el cerebro, el músculo y el tejido adiposo.^(26,35)

Se describe la asociación de mutaciones en el gen SLC2A5 con hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y trastornos en el metabolismo de la urea. Se informa el incremento de la expresión de GLUT5 en el carcinoma colorrectal, de próstata, pulmonar y renal de células claras. Se evidencia el consumo preferencial de fructosa como fuente energética en este tipo de cáncer.^(26,36)

GLUT6

El gen SLC2A6 se localiza en el cromosoma 9q34. El gen SLC2A6 codifica para una proteína de 507 aminoácidos. Existen dos variantes de la proteína, la primera de 507 aminoácidos y la segunda de 445 aminoácidos debido a la ausencia de un exón. Tiene un Km de 5mM por la glucosa y se expresa en el cerebro, los leucocitos y el bazo.

Se asocian 12 mutaciones en el gen SLC2A6 con retraso en el desarrollo, los cambios morfológicos, el melanoma maligno y el cáncer de endometrio.^(26,36)

GLUT7

El gen SLC2A7 se localiza en el cromosoma 1p36.23. Codifica para una proteína de 524 aminoácidos. Es un transportador con alta afinidad por la glucosa y la fructosa. Presenta un Km para la glucosa de 0,3mM. Se expresa en los testículos, la próstata, el intestino delgado y el colon. Existen isoformas del GLUT7 que presentan una región (dominio NXI/V en la hélice transmembrana 7) responsable de la afinidad en el transporte de la fructosa.

Las mutaciones informadas en este gen son dos SNP (por sus siglas en inglés, single nucleotide polymorphisms), las que están asociados al melanoma maligno.^(26,36)

GLUT8

El gen SLC2A8 se localiza en el cromosoma 9q33. Codifica para una proteína de 477 aminoácidos también denominada GLUTX1. Se describe que la secuencia de la proteína en humanos es homóloga en un 85% con la del ratón. Este GLUT transporta glucosa y fructosa. Presenta alta afinidad por la glucosa y es inhibido por la D-fructosa y la D-galactosa. Se expresa en el tejido hepático, el corazón, los testículos, el intestino, el tejido adiposo, el cerebro y el blastocito; es importante para el desarrollo y la implantación del blastocito.

Hasta el momento se informan 106 polimorfismos en el gen SLC2A8 asociados a esteatosis y adenocarcinoma testicular. Se describe la sobreexpresión del gen SLC2A8 en pacientes con enfermedad de Alzheimer.^(26,37)

GLUT9

El gen SLC2A9 se localiza en el cromosoma 4p16. Se describen dos isoformas, de 511 y 540 aminoácidos respectivamente. Contiene un dominio extracelular que puede presentar glucosilación entre los segmentos 1 y 2 transmembranales. Una característica adicional de este GLUT es la alta afinidad por los uratos, con lo que participa en su reabsorción en el riñón, específicamente en el túbulo contorneado proximal. Existe una isoforma GLUT9L que se expresa en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal y una isoforma GLUT9S que se expresa en la membrana apical de esas células. Se localiza en el riñón y el hígado de manera casi exclusiva y, en menor cantidad, en el intestino delgado, la placenta y los leucocitos.

Las mutaciones en este gen se asocian a estados de hiperuricemia,⁽³⁸⁾ hiperuricosuria, nefropatía, insuficiencia renal moderada, abortos espontáneos e hipouricemia renal.^(38,39)

Hipouricemia renal tipo 2

La hipouricemia renal es una enfermedad que se transmite con un patrón de herencia autosómica recesiva. Se describen dos tipos de hipouricemia: la hipouricemia renal tipo 1 (ocasionada por mutaciones en el gen SLC22A12) y la hipouricemia renal tipo 2 (asociada a mutaciones en el gen SLC2A9). Los pacientes con la última variante de hipouricemia tubular renal presentan reducción en la reabsorción de uratos, ocurre en ambos lados de las células de los túbulos proximales renales y la excreción fraccional de urato es superior a 150%. El GLUT9 es el principal regulador de los niveles de urato en humanos. Las características clínicas principales son debidas a una disminución en la reabsorción renal de uratos, y ocasionalmente presentan falla renal aguda inducida por el ejercicio vigoroso y la nefrolitiasis.⁽³⁹⁾

GLUT10

El gen SLC2A10 se localiza en el cromosoma 20q13. Codifica para una proteína de 541 aminoácidos. Este transportador presenta alta afinidad por deoxi-D-glucosa y galactosa, en su estructura los residuos que se presentan en las hélices intracelulares 9 y 10 muestran un dominio de N-glucosilación y una región hidrofílica entre los residuos 6 y 7 intracelulares. Se expresa en el hígado, el páncreas, el pulmón, el corazón, el músculo esquelético, el cerebro, la placenta y el riñón.

La deficiencia de GLUT10 se asocia con el síndrome de tortuosidad arterial. El locus cromosómico en el que se encuentra SLC2A10 se asocia con susceptibilidad a diabetes mellitus tipo 2.

Síndrome de tortuosidad arterial

Este síndrome se caracteriza por presentar alteraciones en el tejido conectivo de los vasos sanguíneos, la tortuosidad de los grandes vasos, los aneurismas aórticos, la hiperextensibilidad de tejido conectivo de la piel y la hipermovilidad articular. La pérdida de la función de este GLUT ocasiona una disminución de la transcripción de decorina en respuesta a la glucosa. La decorina es un inhibidor de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). En pacientes con disminución de decorina se sobre-regula la expresión de los elementos de respuesta a TGF- β y el factor de crecimiento de tejido conectivo,

que influyen en la formación de la matriz extracelular, en particular de la elastogénesis. Se informa con un patrón de herencia autosómica recesivo. Estos pacientes presentan fascias alargada, blefarofimosis, fisuras palpebrales inferiores, arco palatino elevado y micrognatia. Con respecto a las extremidades, las alteraciones informas son la aracnodactilia y las contracturas distales.^(26,40)

GLUT11

El gen SLC2A11 se encuentra localizado en el cromosoma 22q11.23. Transporta glucosa con alta afinidad (Km 0,16mM) y también fructosa. Se describen hasta el momento tres isoformas: GLUT11-A, GLUT11-B y GLUT11-C debidas a cambios en el exón. Las diferentes isoformas codifican para proteínas con 496, 503 y 499 aminoácidos, respectivamente. Cada isoforma es específica de tejido. El GLUT11-A se expresa en el corazón, el músculo esquelético y el riñón; el GLUT11-B en la placenta, el tejido adiposo y el riñón y el GLUT11-C se ha detectado en el tejido adiposo, el corazón, el músculo esquelético y el páncreas.^(41,42)

GLUT12

El gen del GLUT12 se localiza en el cromosoma 6q23.2. Codifica para una proteína de 617 aminoácidos. Transporta glucosa y se expresa en el músculo esquelético, el tejido adiposo, el intestino delgado, la próstata, la placenta, la glándula mamaria, el riñón y el cerebro. En el músculo esquelético humano la translocación del GLUT12 a la membrana plasmática se realiza en respuesta a la insulina. Hay sobreexpresión de GLUT12 en el carcinoma ductal *in situ* de mama, la nefropatía diabética, la hiperglucemia, la hipertensión y la activación exacerbada del sistema renina-angiotensina.^(41,42)

GLUT13

El gen de SLC2A13 se encuentra localizado en el cromosoma 12q12. Codifica para una proteína de 648 aminoácidos. La homología de la proteína GLUT13 en humano es del 90% con respecto a la informada en rata. En la proteína se encuentran tres sitios de N-glucosilación, una secuencia señal para la retención en el retículo endoplasmático y un residuo de dileucina en la región N-terminal. Este GLUT tiene como función el transporte de mioinositol y produce una disminución del pH extracelular a 5,0, por lo que se denomina también como simportador de mioinositol acoplado a hidrógeno. Los fosfoinosítidos sintetizados a partir de mioinositol desempeñan un papel crítico en el desarrollo de los conos del crecimiento neuronal y en la actividad sináptica. Se localiza en vesículas intracelulares que se liberan a la membrana celular mediante la despolarización de la célula, por la activación de la proteína cinasa C o por el incremento en la concentración del calcio intracelular. Se encuentra en el cerebro, en las regiones del hipocampo, el hipotálamo, el cerebelo y en el tallo cerebral.^(41,42)

Las alteraciones en la regulación del inositol en los tejidos cerebrales por mutaciones en GLUT13 se asocian con trastorno bipolar, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar de células escamosas.⁽⁴²⁾

GLUT14

El gen de SLC2A14 se encuentra localizado en el cromosoma 12p13.31. Se informan dos isoformas, una isoforma larga (GLUT14-L) y una corta (GLUT14-S). Ambas isoformas se expresan en los testículos; sin embargo, se ha informado su expresión también en el SNC. El GLUT14-S es una proteína de 497 aminoácidos y GLUT14-L es una proteína de 520 aminoácidos. Tiene una alta afinidad por la glucosa. Se asocia el polimorfismo del gen SLC2A14 con el adenocarcinoma gástrico y la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío; sin embargo, el efecto de este polimorfismo en esta enfermedad hasta el momento no se ha dilucidado.⁽⁴²⁾

Características genéticas, moleculares y enfermedades relacionadas con los SWEET

Los SWEET pertenecen a la familia del gen SLC50 y están representados por un solo miembro en el genoma humano. El SWEET1 humano es codificado por el gen SLC50A1 (RAG1AP1). La proteína está formada por 221 aminoácidos. Se expresa en el epidídimo, el intestino (enterocitos) y los hepatocitos. Se identificó en la glándula mamaria del ratón durante la lactancia. Se describe que el SWEET1 humano suministra glucosa para la síntesis de lactosa en la glándula mamaria. La sobreexpresión del gen se ha asociado al cáncer de mama.^(4,43)

El gen que codifica para la proteína, la región del cromosoma en la que se encuentra y el valor del Km para la glucosa coincidió en los artículos revisados, incluidos los que tienen afinidad específica por otros sustratos como el GLUT5 para la fructosa. Existieron diferencias en relación a la afinidad por la glucosa del GLUT11, quedó demostrado en estudios recientes su alta afinidad; también la cantidad de aminoácidos que forman la cadena de la proteína, porque en algunos se describieron dos o más isoformas. Las enfermedades y los síndromes estuvieron asociados, fundamentalmente, a mutaciones y a aumento en la expresión del gen que los codifica, provocando alteraciones en su síntesis y su funcionamiento. Hubo limitaciones para describir la fisiopatología de algunas enfermedades por ser un tema aún desconocido.

A pesar de las investigaciones realizadas sobre los diferentes tipos de transportadores se necesita profundizar en este tema. Existen dudas en aspectos relacionados con los mecanismos mediante los que se regula su síntesis, la incorporación a las vesículas intracelulares, la translocación, la internalización, la degradación y la fisiopatología de enfermedades relacionadas con los genes que los codifican.

CONCLUSIONES

Los transportadores de la glucosa son proteínas transmembrana, codificados por genes específicos en regiones diferentes del cromosoma. Las características genéticas, moleculares y los mecanismos fisiológicos determinan su importante papel en el metabolismo celular, aunque existen aspectos aún desconocidos. Son reguladas por diferentes factores humorales. Constituye la mutación genética una de las principales causas de disfunción. La sobreexpresión del gen que los codifica está asociada a procesos tumorales. El conocimiento ampliado y detallado de estos sistemas de transporte permitirá

esclarecer e investigar varias enfermedades y diseñar estrategias más eficientes de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castrejón V, Carbó R, Martínez M. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. REB [Internet]. 2007 [citado 12 Abr 2018];26(2):49-57. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2007/reb072b.pdf>
2. Deng D, Yan N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. Protein Sci [Internet]. 2016 Mar [citado 5 Mar 2019];25(3):546-558. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815417/>
3. Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, et al. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. Arch Venez Farmacol Ter [Internet]. 2007 [citado 12 Abr 2018];26(2):76-86. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55926202>
4. Zhu LQ, Bao ZK, Hu WW, Lin J, Yang Q, Yu QH. Cloning and functional analysis of goat SWEET1. Genet Mol Res [Internet]. 2015 Dic [citado 20 Mar 2019];14(4):17124-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681059>. <https://doi.org/10.4238/2015.December.16.12>
5. Anglas PJ, Cueva MS, Vásquez CM, Lira MB, Espinoza BJ, Lucas L J, et al. Identificación y evaluación de transportadores de glucosa SGLT1 y GLUT2 y la incretina Glp-1 en intestino delgado de cuyes (cavia porcellus). Rev Inv Vet Perú [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2018];23(4):399-405. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v23n4/a01v23n4.pdf>
6. Rodríguez GJ, Cueva MS, Lira MB, Espinoza BJ, Vásquez CM. Identificación inmunohistoquímica de transportadores de glucosa intestinal y absorción de glucosa durante el desarrollo y maduración del intestino delgado de crías de alpacas. Rev Inv Vet Perú [Internet]. 2012 [citado 12 Abr 2018];23(2):126-137. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v23n2/a02v23n2.pdf>
7. Paz Olivas Y. Síntomas de intolerancia a la lactosa en consumidores de leche deslactosada comparada con la leche sin lactosa del hospital Hipólito Unanue del 2015 [tesis]. Perú: Universidad San Ignacio de Loyola; 2018 [citado 20 Mar 2019]. Disponible en: <http://repositorio.usil.edu.pe/handle/USIL/3235>
8. Ibsaine O, Ait Idir K, Berrah H, Arada Z. Malabsorción de glucosa-galactosa: a propósito de 4 casos y revisión de la literatura. Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2019];48(1):48-51. Disponible en: <http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2018/Vol-48-N1/Vol48N1-PDF11.pdf>
9. Bonner C, Kerr Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévener J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. Nat Med [Internet]. 2015 May [citado 20 Feb 2019];21(5):512-519. Disponible en: <http://drgetafix.com/wp-content/uploads/2018/08/Bonner-et-al.-2015-Inhibition-of-the-glucose-transporter-SGLT2-with-d.pdf>
10. Mioevich G, Estefanía Soledad M. Farmacogenética de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes diabéticos tipo II [tesis]. Córdoba: Universidad Católica de Córdoba; 2015 [citado 20 Feb 2019]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/47980125.pdf>
11. López Hernández MA. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo

2. Med Int Méx [Internet]. 2017 May [citado 15 Sep 2018];33(3):363-371. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2017/mim173h.pdf>
12. Rastogi A, Bhansali A. SGLT2 inhibitors tthe windows of EMPA-REG and CANVAS trials: a review. Diabetes Ther [Internet]. 2017 Dec [citado 20 Mar 2019];8(6):1245-1251. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-017-0320-1>
13. García Arias MR, Gonzaga López TI, González Fernández NC, Guzmán Ramírez PM, Ángeles Acuña A, Enríquez Peregrino KG, et al. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). Med Int Méx [Internet]. 2018 [citado 20 Mar 2019];34(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim186k.pdf>
14. Solá Izquierdo E, Hernández Mijares A. Inhibidores del transporte renal de glucosa. En: Permayer P. Diabetomecum. España: Almirall; 2014. 93-102.
15. Park MS. Molecular dynamics simulations of the human glucose transporter GLUT1. PLoS ONE [Internet]. 2015 [citado 5 Mar 2019];10(4):e0125361. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125361>
16. Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Pyzlak MI, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. Endocrine [Internet]. 2017 [citado 5 Mar 2019];55(3):799-808. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316392/>
17. Wang L, Pavlou S, Du X, Bhuckory M, Xu H, Chen M. Glucose transporter 1 critically controls microglial activation through facilitating glycolysis. Mol Neurodegener [Internet]. 2019 [citado 20 Feb 2019];14:2. Disponible en: <https://moleculareurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-019-0305-9>
18. Wang J, Ye C, Chen C, Xiong H, Xie B, Zhou J, et al. Glucose transporter GLUT1 expression and clinical outcome in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget [Internet]. 2017 [citado 20 Feb 2019];8(10):16875-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370007/>. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15171>
19. Boyaci C, Behzatoğlu K. Diagnostic value of glucose transporter 1 (GLUT-1). Expression in nested variant of urothelial carcinoma. Turk J Pathol [Internet]. 2019 [citado 5 Mar 2019];35(1):22-27. Disponible en: <http://www.turkpath.org/text.php3?id=1872>
20. Yu XJ, Song JC, Du J, Shi YQ, Liu YX, Shen Y. GLUT-1 and its regulating factor HIF-1 α expression in epithelial ovarian tumors: GLUT-1 is associated with molecular typing and grade of epithelial ovarian cancer. Int J Clin Exp Pathol [Internet]. 2017 [citado 5 Mar 2019];10(4):4479-4487. Disponible en: <http://www.ijcep.com/files/ijcep0044225.pdf>
21. Angadi VC, Angadi PV. GLUT-1 immunoexpression in oral epithelial dysplasia, oral squamous cell carcinoma, and verrucous carcinoma. J Oral Sci [Internet]. 2015 Jun [citado 5 Mar 2019];57(2):115-122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26062860>. <https://doi.org/10.2334/josnusd.57.115>
22. Kapoor K, Finer-Moore JS, Pedersen BP, Caboni L, Waight A, Hillig RC, et al. Mechanism of inhibition of human glucose transporter GLUT1 is conserved between cytochalasin B and phenylalanine amides. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2016 Apr [citado 20 Feb 2019];113(17):4711-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27078104>
23. Sánchez del Río M, Mateo Díaz JA, Aguilera Martínez Y, Castillo Monterrey PO. Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1. Reporte de un caso de rehabilitación. Rev Cubana Med Fís Rehab [Internet]. 2015 [citado 15 Sep

- 2018];7(2):209-215. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/mfr/v7n2_15/mfr11215.pdf
24. Centeno Arispe JJ, Escalante Canorio J, Escalante Gavancho C. Síndrome de déficit de GLUT1: Reporte de un fenotipo atípico. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2016 Ene-Feb [citado 15 Sep 2018];17(1):98-104. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn161j.pdf>
25. De Giorgis V, Masnada S, Varesio C, Chiappedi MA, Zanaboni M, Pasca L, et al. Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. Brain Behav [Internet]. 2019 Mar [citado 20 Mar 2019];9(3):e01224. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30714351>
26. Sandoval-Muñiz R, Vargas-Guerrero B, Flores-Alvarado L, Gurrola-Díaz C. Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. Gac Med Mex [Internet]. 2016 [citado 12 Abr 2018];152:547-57. Disponible en:
https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n4/GMM_152_2016_4_547-557.pdf
27. Pérez Acuña DE. Evaluación del ácido fosfoascórbico como un agente neuroprotector de la enfermedad de Huntington [tesis]. Chile: Universidad Austral de Chile; 2016 [citado 20 Mar 2019]. Disponible en:
<http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2016/fcp438e/doc/fcp438e.pdf>
28. Gómez-Zoritaa S, Urdampilletab A. El GLUT4: Efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. Av Diabetol [Internet]. 2012 Jan-Feb [citado 12 Abr 2018];28(1):19-26. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134323012000397>
29. Gutiérrez Rodelo C, Roura Guiberna A, Olivares Reyes JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. Gac Med Mex [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2019];153:214-28. Disponible en:
https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
30. Moreno Pérez P. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa en estado de resistencia a insulina y diabetes tipo 2: acción normalizadora del glp-1 y de la exendina-4 [tesis]. Madrid: Universidad Autónoma; 2010 [citado 12 Abr 2018]. Disponible en:
https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/5911/36536_moreno_perez_p_aola.pdf?sequence=1
31. Hajiaghaalipour F, Khalilpourfarshbafi M, Arya A. Modulation of Glucose Transporter Protein by Dietary Flavonoids in Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Biol Sci [Internet]. 2015 [citado 20 Feb 2019];11(5):508-524. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4400383/>.
<https://dx.doi.org/10.7150/ijbs.11241>
32. González Casimiro CM. Efecto de la glucosa sobre la proliferación mediada por Kv1.3 en células de músculo liso vascular [tesis]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2017 [citado 20 Feb 2019]. Disponible en:
<http://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/27637/1/TFM-M380.pdf>
33. Otero Rodríguez T. Identificación de variantes genéticas poco frecuentes en diabetes mellitus tipo 2 mediante secuenciación masiva de amplicones [tesis]. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia; 2018 [citado 20 Feb 2019]. Disponible en: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/114145/Otero%20-%20IDENTIFICACI%c3%93N%20DE%20VARIANTES%20GEN%c3%89TICAS%20OCO%20FRECUENTES%20EN%20DIABETES%20MELLITUS%20TIPO%202%20ME DIANT....pdf?sequence=4&isAllowed=y>
34. Basconi V, Salinas A, Marconi G, Kohen P, Devoto L, Paz D, et al. Caracterización de los glucotransportadores y la acción pleiotrópica de la metformina en células de la granulosa de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Rep [Internet]. 2012 Mar [citado 12 Abr 2018];27(1):19-30. Disponible en:
http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2012/vol27_n1/3.1trabajoslibres.pdf

35. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutr Hosp* [Internet]. 2014 [citado 15 Sep 2018];29(3):491-499. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v29n3/04revision03.pdf>
36. Reyes Cifuentes EF, Silva Munster DA. Análisis de la expresión de los transportadores de fructosa en cáncer de próstata [tesis]. Santiago de Chile: Universidad Andrés Bello; 2015 [citado 15 Sep 2018]. Disponible en: http://repositorio.unab.cl/xmlui/bitstream/handle/ria/2706/a114975_Reyes_E_Analisis_de_la_expresion_de_los_trasportadores_2015_Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y
37. Janzen C, Lei MYY, Jeong ISD, Ganguly A, Sullivan P, Paharkova V, et al. Humanin (HN) and glucose transporter 8 (GLUT8) in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 Mar [citado 20 Mar 2019];13(3):e0193583. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590129>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193583>
38. Wang Y, Lin Z, Zhang B, Wang X. Chicory (*Cichorium intybus* L.) inhibits renal reabsorption by regulating expression of urate transporters in fructose-induced hiperuricemia. *J Tradit Chin Med Sci* [Internet]. 2019 Jan [citado 20 Mar 2019];6(1):84-94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095754818300759>
39. Peris Vida A, Marin Serra J, Lucas Sáez E, Ferrando Monleón S. Hipouricemia renal hereditaria tipo 1 y 2 en tres niños españoles. Revisión de casos pediátricos publicados. *Nefrología* [Internet]. 2019 [citado 20 Mar 2019];30(20):355-361. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0211699518301759>
40. Nemeth CE, Marcolongo P, Gamberucci A, Fulceri R, Benedetti A, Zoppi N, et al. Glucose transporter type 10—lacking in arterial tortuosity syndrome—facilitates dehydroascorbic acid transport. *FEBS Lett* [Internet]. 2016 [citado 20 Feb 2019];590:1630-1640. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/80139442.pdf>
41. León Navarro DA. Efecto del ácido nordihidroguayarático sobre el transporte de glucosa en líneas de células leucémicas humanas [tesis]. Chile: Universidad Austral de Chile; 2015 [citado 15 Sep 2018]. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2015/fcl579e/doc/fcl579e.pdf>
42. Shannon Byers M, Howard C, Wang X. Avian and Mammalian facilitative glucose transporters. *Microarrays* [Internet]. 2017 Jun [citado 20 Mar 2019];6(2):7. Disponible en: https://res.mdpi.com/microarrays/microarrays-06-00007/article_deploy/microarrays-06-00007-v2.pdf?filename=&attachment=1
43. Wang Y, Shu Y, Gu C, Fan Y. The novel sugar transporter SLC50A1 as a potential serum-based diagnostic and prognostic biomarker for breast cancer. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [citado 20 Feb 2019];11:865-876. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340503/>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Recibido: 7-11-2018

Aprobado: 9-2-2019

Keidys Teresa Machado Olano. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.
Carretera Acueducto y Circunvalación km 2½. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código
Postal: 50200 Teléfono(s): (53)42272022
keidysbrasi@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3076-3709>