

Genética de la diabetes mellitus

J.C. Wiebe, A.M. Wägner, F.J. Novoa Mogollón

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria.

Nefrología Sup Ext 2011;2(1):111-9

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10918

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal en muchos países y su prevalencia está sufriendo un incremento de tal magnitud que se la considera la epidemia del siglo XXI. Actualmente, se estima que afecta a más de 170 millones de personas en el mundo.

La diabetes tipo 1 (DM1) y la diabetes tipo 2 (DM2) son enfermedades complejas, determinadas por múltiples factores genéticos y ambientales, cuyo resultado final es la aparición de hiperglucemia y, con ella, el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares que condicionan el pronóstico de los pacientes. Tanto en la DM1 como en la DM2, son múltiples los genes que intervienen en la patogenia de la enfermedad (diabetes poligénica). En esta revisión, repasaremos los más relevantes descubiertos hasta ahora.

Las diabetes monogénicas son un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común la presencia de hiperglucemia. Son mucho más raras que la DM1 y la DM2, y se caracterizan por un defecto genético específico que causa la enfermedad y que, a veces, condiciona una excepcional respuesta a un tratamiento concreto. Además, su estudio ha permitido descubrir mecanismos de enfermedad aplicables también a las diabetes poligénicas. Comenzaremos nuestra revisión por este grupo de enfermedades cuyo diagnóstico, aun siendo infrecuente, puede tener importantes implicaciones terapéuticas.

DIABETES MONOGENICA

Clínicamente, la diabetes monogénica se presenta con diferentes grados de hiperglucemia crónica y abarca un amplio espectro de fenotipos. Éstos incluyen la diabetes mellitus neonatal, también denominada diabetes monogénica de la primera infancia, la diabetes del adulto de inicio en la juventud (MODY), síndromes asociados con resistencia extrema a la insulina y otros síndromes poco frecuentes en los que la diabetes es una más de una pléyade de manifestaciones, como el síndrome de

Wolcott-Rallison o el síndrome de Wolfram¹. Su diagnóstico requiere una alta sospecha clínica (tabla 1).

Diabetes neonatal

La diabetes neonatal es una rara (incidencia de 1:160.000 recién nacidos vivos), pero potencialmente devastadora, forma de diabetes, con niveles de insulina bajos o incluso indetectables. Existen una forma transitoria y otra permanente que difieren en la duración de la insulinodependencia y en su etiología².

Diabetes del adulto de inicio en la juventud

La diabetes MODY, que representa menos de un 2% de todas las formas de diabetes no autoinmunes, generalmente se desarrolla durante la infancia o juventud y no es una entidad única. Hasta el momento, se han identificado al menos siete subtipos, que difieren en sus características genéticas, metabólicas y clínicas³ (tabla 2).

En los últimos 20 años, la disección genética de estas enfermedades caracterizadas por insuficiencia de las células beta pancreáticas ha permitido la identificación de unas 20 muta-

Tabla 1. Datos que deben hacer sospechar la presencia de una forma monogénica de diabetes

Diagnóstico en los primeros 6 meses de vida

Clara herencia familiar (especialmente, patrón autosómico dominante)

Diagnóstico previo de diabetes tipo 1

Anticuerpos antiislotos negativos

Persistencia de péptido C (secreción endógena de insulina)

a los 3 años del diagnóstico

Existencia de complicaciones en los primeros 5 años tras el diagnóstico

Diagnóstico previo de diabetes tipo 2

Diagnóstico antes de los 25 años

Ausencia de obesidad/acantosis *nigricans*

Diabetes asociada con otras manifestaciones atípicas

Correspondencia: Ana María Wägner

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria.

awagner@dcmq.ulpgc.es

ciones y otras alteraciones cromosómicas responsables de diabetes neonatal o MODY. A partir de esos hallazgos, otros estudios independientes de la fisiología y biología molecular de las células beta han esclarecido diferentes mecanismos etiológicos y mejorado considerablemente nuestro conocimiento sobre la secreción de insulina en los humanos.

Estos mecanismos incluyen: disminución del desarrollo de las células beta (debido a mutaciones en *PDX1*, *PTF1A* o *HNF1B*), reducción de la sensibilidad a la glucosa y su metabolismo (por mutaciones en *GCK*, *INS*, *HNF1A* o *HNF4A*), fallo de despolarización de la membrana (mutaciones en *KCNJ11* o *ABCC8*) e incremento de la apoptosis de las células beta (mutaciones en *INS*, *HNF4A*, *EIF2AK3*, *WFS1* o *FOXP3*); todas esas mutaciones dan como resultado una insuficiente secreción de insulina en presencia de hiperglucemia crónica (tabla 2).

Los avances más importantes en nuestro conocimiento de la diabetes neonatal proceden de la caracterización de las mutaciones con ganancia de función en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que regulan los canales de potasio (K-ATP) de las células beta (el 30-45% de los casos de diabetes neonatal) y del reciente descubrimiento de mutaciones de sentido erróneo en el gen de la proinsulina (*INS*) (el 15-20% de los casos).

Los casos de diabetes neonatal debidos a mutaciones en el canal K-ATP son clínicamente variables: pueden presentar sólo diabetes o diabetes asociada con diversos trastornos neuromotores. Algunas mutaciones se asocian también con DM2 o con formas poco frecuentes de diabetes en el adulto, pero lo más importante es que su identificación ha supuesto un cambio radical en el tratamiento de esta forma de diabetes neonatal, sin necesidad de insulina. Los portadores de estas mutaciones pueden ser tratados con sulfonilureas, con buena respuesta, aunque a dosis por kg mayores de las empleadas en la DM2.

Las mutaciones de sentido erróneo en el gen *INS* son causa de diabetes neonatal y también, aunque con mucha menor frecuencia, de MODY. Hay variabilidad en la presentación clínica, así como en la gravedad y evolución de la diabetes, incluso entre portadores de la misma mutación en una familia.

En conjunto, todos estos hallazgos demuestran que diversos defectos en la función de las células beta son causa de diabetes monogénica y evidencian que diferentes mutaciones del mismo gen pueden causar un amplio espectro de fenotipos clínicos, desde diabetes neonatal a diabetes monogénica de aparición en la infancia o en la vida adulta. No obstante, todavía desconocemos las alteraciones genéticas responsables del 20-30% de los casos de MODY y de un 50% de diabetes neonatal debidas, probablemente, a alteraciones en otras vías implicadas en la función de las células beta.

La DM1 (autoinmune) también puede presentarse como una enfermedad monogénica, formando parte del síndrome poli-

glandular autoinmune tipo 1 (APS I) o del síndrome IPEX (alteración Inmunológica, Poliendocrinopatía, Enteropatía, ligada al X). El primero es una enfermedad recesiva, ocasionada por la mutación del gen *AIRE* localizado en el cromosoma 21q22, que codifica un factor de transcripción con un papel central en la tolerancia inmunológica y la prevención de la autoinmunidad. Cursa con candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo primario y otras alteraciones autoinmunes. Por otro lado, los niños que presentan el síndrome IPEX tienen una autoinmunidad multiorgánica grave y linfoproliferación, que puede llevar a la muerte en los primeros 2 años de vida. El síndrome está causado por el fallo de las células T reguladoras (Treg) debido a una mutación en el gen *FOXP3*, en el cromosoma Xq11.23-Xq13.

Hasta ahora, la única causa bien establecida de resistencia a la insulina severa son las mutaciones del receptor de la insulina. Existe una buena correlación entre el grado de alteración en la traducción de la señal estudiada *in vitro* y la gravedad del fenotipo clínico. Por tanto, el lepreuchanismo, el síndrome de Rabson-Mendelhall y la resistencia a la insulina tipo A, parecen ser distintos grados de disfunción del receptor, más que entidades distintas⁴.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, con una incidencia creciente en muchas partes del mundo en las últimas décadas y una incidencia general entre 0,1/100.000 (China) y 64,2/100.000 (Finlandia). Un estudio en niños finlandeses muestra que la incidencia se ha duplicado entre 1980 y 2005. Existen estudios que predicen una incidencia acumulada aún más alta entre 2006 y 2020, y la duplicación del diagnóstico de nuevos casos antes de los 14 años⁵.

En España, la incidencia por 100.000 habitantes y año oscila entre 9,5 y 16,4 para niños diagnosticados hasta los 14 años^{6,7}. Algunas regiones como Castilla y León (22/100.000/año), Ciudad Real (26/100.000/año) y las Islas Canarias (32/100.000/año) superan dichos datos y se acercan a la incidencia del norte de Europa⁸.

Aunque la mayoría de los pacientes con DM1 no tienen familiares con diabetes (>85%) en el momento del diagnóstico, en los estudios con seguimiento a 15-20 años, el porcentaje de pacientes con familiares de primer grado afectados aumenta hasta el 25%. Existe una agregación familiar significativa, con un riesgo mayor de padecer la enfermedad a mayor similitud genética con el caso índice (tabla 3).

Se han asociado varias regiones cromosómicas y genes con la DM1, que influyen en la susceptibilidad y resistencia e indican que en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad poligénica. Esta hipótesis se ve apoyada por la concordancia de la DM1 más alta en gemelos monocigóticos que entre herma-

Tabla 2. Genes implicados en las principales formas monogénicas de diabetes asociada con disfunción de la célula beta

| Gen (locus) | Proteína | Función | Fenotipo |
|---|--|---|---|
| MODY | | | |
| <i>HNFA4</i> (20q12) | HNFA4 α | Factor de transcripción | MODY1, en adolescentes o adultos jóvenes (e hiperinsulinismo neonatal) |
| <i>GCK</i> (7q15) | glucokinasa | Fosforilación de glucosa | MODY2, hiperglucemia leve (comienzo temprano en la infancia, y de por vida) (frecuente). Sin complicaciones crónicas |
| <i>HNFA1</i> (12q24) | HNFA1 α | Factor de transcripción | MODY3, en adolescentes o adultos jóvenes (frecuente). Cursa con complicaciones crónicas de la diabetes, incluida nefropatía |
| <i>PDX1</i> (13q12) | IPF1 | Factor de transcripción | MODY4, adultos jóvenes (parecido a HNFA1 pero poco frecuente) |
| <i>HNFA1B</i> (17q21) | HNFA1 β | Factor de transcripción | MODY5, adultos jóvenes, quistes renales y diabetes |
| <i>NEUROD1</i> (2q32) | Beta2 | Factor de transcripción | MODY6, adultos jóvenes (parecido a HNFA1 pero poco frecuente) |
| <i>INS</i> (11p15.5) | Proinsulina, insulina | Hipoglucemiante y anabólica | MODY7, en la infancia y adultos jóvenes |
| Diabetes neonatal (DN) | | | |
| <i>PLAGL1</i> (6q24) | Gen adenoma pleomórfico tipo 1 | Proteína nuclear dedo de zinc | DN temporal; cromosoma 6q con anomalías estructurales y efectos de imprinting (defectos de metilación) |
| <i>KCNJ11</i> (11.p15.1) | Kir6.2 | Subunidad formadora de poro del canal de K | DN temporal y permanente |
| <i>ABCC8</i> (11p15.1) | SUR1 | Receptor de sulfonilureas y subunidad reguladora del canal de K | DN temporal y permanente |
| <i>GCK</i> (7.15) | Glucokinasa | Fosforilación de la glucosa | DN permanente para mutaciones homocigotas |
| <i>INS</i> (11p15.5) | Insulina | Hipoglucemiante y anabólica | DN permanente y diabetes de la infancia; mutaciones heterocigotas en regiones de INS codificando/mutaciones homocigotas en regiones de INS regulatorias |
| Diabetes neonatal asociada con anomalías extrapancreáticas | | | |
| <i>PDX1</i> (13q12) | IPF1 | Factor de transcripción | Agnesia pancreática y DN para mutaciones homocigotas |
| <i>EIF2AK3</i> (2p12) | PERK | Kinasa pancreática de IF2-alfa | Síndrome de Wolcott-Rallison (diabetes asociada con displasia epifisaria) |
| <i>PTF1A</i> (10p12) | Factor de transcripción 1a específico del páncreas | Factor de transcripción pancreática y hipoplasia | DN asociada con hipoplasia cerebral |
| <i>GLIS3</i> (9p24.2) | Factor de transcripción 3 similar a GLI | Factor de transcripción | DN asociada con hipotiroidismo congénito (síndrome NDH) |
| <i>FOXP3</i> (Xp11.23) | Forkhead box P3 | Factor de transcripción | Síndrome IPEX: autoinmunidad multiorgánica, enteropatía |
| <i>HNFA1B</i> (17q21) | HNFA1 β | Factor de transcripción | DN temporal asociada con atrofia pancreática y/o anomalías renales |

Modificada de Bonnefond, et al.²⁶.

MODY: diabetes del adulto de inicio en la juventud; síndrome NDH: diabetes neonatal e hipoparatiroidismo; síndrome IPEX: alteración inmunológica, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al X.

nos con un genotipo idéntico de HLA. Se supone que la susceptibilidad a la DM1 está relacionada con un locus mayor y varios loci menores, que contribuyen al riesgo de la diabetes mediante interacción genética.

Genes de riesgo más establecidos

La mayoría de los genes asociados con la DM1 afectan a la regulación de la tolerancia inmunológica, al carácter de dicha

Tabla 3. Riesgo de un individuo de presentar diabetes mellitus tipo 1 según los miembros de la familia afectados

| | Riesgo relativo (%) | Riesgo absoluto (%) |
|---|---------------------|---------------------|
| Sin historia familiar | 1 | 0,4 |
| Madre | 2,5-5 | 1-2 |
| Padre | 12,5-15 | 5-6 |
| Hermanos | 15-22,5 | 6-9 |
| Un hermano o hermana + un padre o madre | 62,5 | 25 |
| Hermano idéntico para HLA | 50 | 20 |
| Gemelos monoigóticos | 75-175 | 30-70 |

Tomada de Wägner y Wiebe¹⁰.

HLA: antígeno leucocitario humano.

respuesta, a los mecanismos de defensa de las células beta o a la producción de citocinas y monocinas. La principal región genómica asociada con el riesgo de DM1 y de otras enfermedades autoinmunes es el complejo mayor de histocompatibilidad (*major compatibility complex*, MHC) que incluye a los genes que codifican el antígeno leucocitario humano (*human leucocyte antigen*, HLA), crucial para la presentación de antígenos. Otros genes relevantes implicados en la DM1 (*odds ratios* [OR] en el rango de 1,15-1,3) son el *INS*, el gen del antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*, *CTLA4*) y el gen de la protein tirosín fosfatasa no-receptor tipo 22 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*, *PTPN22*). Actualmente, se conocen más de 50 regiones no-HLA que afectan al riesgo genético de la DM1. Algunas regiones contienen genes candidatos previamente desconocidos, otras contienen genes cuya función se desconoce o no contienen genes sino que tienen un efecto regulador. Últimamente, asistimos a una «explosión» de genes de riesgo descubiertos gracias a las nuevas tecnologías de genotipado, las herramientas bioinformáticas, los estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association studies*, GWAS) y el análisis combinado de redes de genes y variaciones de secuencias de ADN, lo que permite la realización de múltiples comparaciones y el análisis de efectos complejos, como interacciones entre genes y entre genes y medioambiente⁹.

Complejo mayor de histocompatibilidad

La región del HLA, situada en el cromosoma 6p21,3, una región de 3,5 Mb con >200 genes, es la región más establecida de riesgo de DM1 (*IDDM1*). El HLA I contiene HLA-A, HLA-B y HLA-C; el HLA II contiene HLA-DR (DRA, DRB), HLA-DQ (DQA, DQB) y HLA-DP (DPA, DPB), y el HLA III, localizado entre el I y el II, incluye a los genes del complemento C2, C4, Bf, genes de proteínas de choque térmico (*HSP70*), genes del factor de necrosis tumoral (*TNF*), 21-hidroxilasa (*21-OH*) y muchos más (figura 1)¹⁰.

Los HLA de clase II son responsables de hasta un 50% del riesgo genético de la DM1, sobre todo DR y DQ, aunque, debido al alto desequilibrio de ligamiento en la región (ciertos alelos DR y DQ tienden a heredarse juntos), resulta difícil determinar el o los genes responsables del riesgo. Los haplotipos formados por DRB1*0401, *0402 o *0405 y DQB1*0301 (DR4-DQ8) se asocian con el riesgo más alto de DM1, seguidos por DRB1*0301 DQB1*0200 (DR3-DQ2) y DRB1*0404 DQB1*0302. El riesgo depende de la combinación de DR3 y DR4 en el genotipo y >95% de los sujetos con DM1 son positivos para HLA DR3 y/o DR4. La categoría de los haplotipos «neutros» incluye DRB1*0800 DQB1*0402, DRB1*0901 DQB1*0303 (DR9) y DRB1*0100 DQB1*0501 (DR1), y los haplotipos protectores incluyen DRB1*1400 DQB1*0503 y DRB1*1500 DQB1*0602 (DR2)¹¹.

Los HLA de clase II no explican toda la asociación del MHC con la DM1. Algunos aspectos clínicos, como la edad del inicio de la DM1 y la tasa de destrucción de las células beta, se ven especialmente influidos por los HLA de clase I (A, B y C). Además, se supone que existen varios loci, todavía no clasificados, dentro o cerca del complejo HLA, que también modulan el riesgo de la DM1.

Genes fuera del complejo mayor de histocompatibilidad

El gen de la insulina (*INS*), localizado en el cromosoma 11p15,5 (*IDDM2*), se expresa en las células beta y en el timo humano. Estudios recientes confirman que la insulina es una diana principal de las células T autorreactivas en personas con DM1. La susceptibilidad de la región *INS* se asocia con un número variable de repeticiones en tándem (VNTR), conocidas como «minisatélites», localizadas en la zona promotora del gen¹².

El alelo de clase I de los VNTR (26-63 repeticiones) incrementa el riesgo de la DM1 y se asocia con una reducción del ARNm

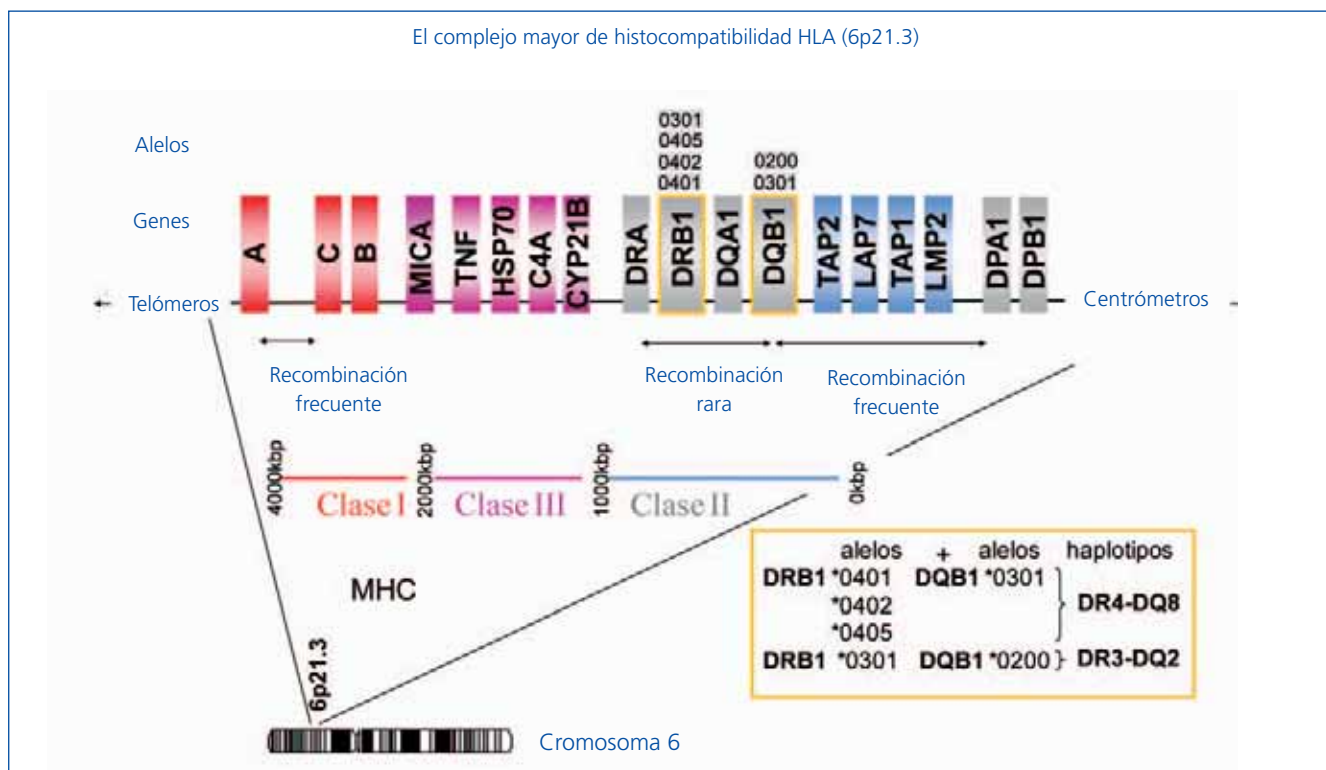


Figura 1. Descripción de la región MHC del cromosoma 6.

de la insulina y de su expresión proteica en el timo, mientras que el alelo del VNTR de clase III (140-210 repeticiones) protege de la enfermedad. Se postula que, según la clase de VNTR, el promotor del *INS* cambia su unión con el factor de transcripción AIRE, que regula la expresión de los autoantígenos y la destrucción de células T autorreactivas durante la selección negativa. La reducción de la tolerancia central favorece el escape de más células T autorreactivas e incrementa la susceptibilidad a la enfermedad. El VNTR del *INS* justifica un 10% de la agregación familiar de la DM1, pero no explica todo el efecto del *IDDM2*. Al menos dos polimorfismos más contribuyen al efecto etiológico de esta región.

El *CTLA4* está localizado en el cromosoma 2q31 (IDDM12). Es un receptor de coestimulación asociado con varias enfermedades autoinmunes e íntimamente involucrado en la activación y la proliferación de las células T¹³. Inhibe la activación de las células T, causa apoptosis de linfocitos T activados y afecta a la actividad supresora de células Treg. La deficiencia de *CTLA4* en Tregs en ratones *knock-out* de como resultado una linfoproliferación sistémica y el desarrollo de enfermedades autoinmunes. El *CTLA4* se encuentra en células T activadas CD4⁺ y CD8⁺ que expresan CD28 y parece controlado por el gen *Foxp3*¹⁴. Los haplotipos de *CTLA4* asociados con la DM1 contienen varios polimorfismos de un único nucleótido (SNP) (+6230G>A [CT60 rs30807243], -319C>T, -1661A>G y +49A>G) que alteran el nivel de *CTLA4* en las células T a través de distintos mecanismos y dan como resultado una reducción de la fun-

ción inhibitoria de *CTLA4*, asociada con un menor control de la proliferación de las células T¹⁵.

El *PTPN22* es un locus de susceptibilidad de la DM1 que afecta a varias enfermedades autoinmunes¹⁶. Está localizado en el cromosoma 1p13 y codifica la *proteína linfoide tirosina fosfatasa* (Lyp), un inhibidor de la activación de las células T. Se expresa en células T linfáticas y modula la activación de kinasas proteicas implicadas en eventos tempranos de señalización controlados por el receptor de las células T (TCR) que actúan como reguladores negativos de la señalización TCR. El SNP Arg⁶²⁰Trp (1858C/T) favorece la autoinmunidad: parece asociado con el desarrollo de autoanticuerpos contra la insulina y la progresión acelerada del proceso autoinmune de la DM1. Además, reduce la transmisión de las señales del TCR, influye en la sensibilidad de las células T a la estimulación por antígenos y reduce la secreción de la interleucina-2 (IL-2) en células T. Así, impide la destrucción de las células T autorreactivas en el timo, lo que lleva a una reducción de la autotolerancia, una menor producción de células Treg y, como consecuencia, a la autoinmunidad.

El gen *IL2RA* (cromosoma 10p15.1) codifica la subunidad alfa del receptor de IL-2 (CD25), altamente expresado en Treg. Cumple una importante función en la adecuada supresión de la proliferación de células T por estímulos inmunogénicos. El *IL-2* (cromosoma 4q27, que codifica la IL-2) influye en la programación de las células T hacia la muerte inducida. Los rato-

nes *knock-out* de *IL-2* o *IL-2RA* carecen de células Treg y sufren un síndrome linfoproliferativo y enfermedades autoinmunes espontáneas¹⁷. La asociación de estos dos genes con la DM1 probablemente se deba a la reducción de la proliferación de algunos tipos de linfocitos, incluidos los Tregs, cuya depleción contribuye directamente a la patogenia de la enfermedad.

Según los estudios epidemiológicos, existen diferencias en la incidencia de la DM1 en función de la latitud geográfica y la exposición solar, y la ingestión de vitamina D durante el embarazo y la infancia parece tener un efecto protector frente a la enfermedad. La acción de la vitamina D está regulada por el receptor de la vitamina D, cuyo gen (*VDR*), está localizado en el cromosoma 12q12-14 y es altamente polimórfico. Aunque los resultados de los estudios genéticos todavía son bastante contradictorios¹⁸, existe un reciente metanálisis que muestra interacción entre la radiación ultravioleta invernal y la asociación entre algunos alelos del *VDR* y la DM1¹⁹, lo que va a favor de un papel significativo de la vitamina D en el desarrollo de la enfermedad.

La asociación del gen del modificador tipo ubiquitina de pequeño tamaño (*small ubiquitin-like modifier*, *SUMO*), *SUMO4* (*IDDM5*, cromosoma 6q25), se observó y confirmó en población asiática, aunque en caucásicos no ha sido replicada consistentemente. La sustitución de un aminoácido (163A>G, Met⁵⁵Val) aumenta la actividad transcripcional de NFκB y la expresión de *IL-12B* y se asocia con un riesgo aumentado de DM1²⁰.

Otros genes y regiones

El gen de la helicasa inducida por interferón-1 (*Interferon induced with helicase C domain 1*, *IFIH1*), relacionado con la respuesta antiviral, es el gen de riesgo de DM1 más probable en un bloque de desequilibrio de ligamiento en el cromosoma 2q24 (*IDDM19*)²¹, aunque su asociación con otras enfermedades autoinmunes es controvertida.

Estudios previos en los que se han analizado genes candidatos han propuesto varios loci que contribuyen a la susceptibilidad de la DM1^{22,23}. Varias asociaciones con DM1 han sido identificadas para SNPs en distintos cromosomas, por ejemplo, en la región del gen 1q32.1 (*IL-10*, *IL-19*, *IL-20*), en 9p24.2 (*GLIS3*), en 12q24 cerca de *C12orf30* y en 12q13 cerca del oncogén homólogo 3 eritroblástico de la leucemia viral (*ERBB3*), en 16p13 cerca de una proteína con una estructura de dominio de lectina tipo C (*C-type lectin domain family 16, member A* [*CLEC16A/KIAA0350*]), en 18p11 cerca de la proteína tirosín fosfatasa no receptora tipo 2 (*tyrosine phosphatase, nonreceptor type 2*, *PTPN2*), en 2q12-22 codificando el receptor de la interleucina 1 (*interleukin 1 receptor 1*, *IL1R1*), y en 21q22.3, en un gen del cromosoma 21, el *ubiquitin associated and SH3 domain containing, A* (*UBASH3A*, familia *STS/TULA*).

Aun así, muchos estudios tienen limitaciones de información genética, de tecnología de genotipado o de tamaño de las cohortes. En un estudio del T1DGC en casi 4.000 familias con DM1 se pudieron replicar pocos de los genes candidatos publicados, pero se identificaron nuevos loci de riesgo en el cromosoma 5q3 (*TCF7* [P19T] 1, *transcription factor 7, T-cell specific*, *HMG-box*), en el cromosoma 18q12 (*FHOD3*, *formin homology two domain containing 3*), y en el cromosoma Xp22 (*TLR8/TLR7*, *toll-like receptor 8/toll-like receptor 7*)⁹.

Se espera que sean identificadas muchas más regiones cromosómicas en el análisis de los datos de los consorcios WTCCC, T1DGC y GAIN. Puede hallarse información detallada y actualizada en la base del T1DGC (<http://www.t1dbase.org>).

DIABETES AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO

La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) se considera un subtipo lentamente progresivo de la DM1, aunque clínicamente se manifiesta más como la DM2. De hecho, se identifica en pacientes con diagnóstico (de DM2) después de los 35 años que tienen anticuerpos anti-GAD65. Los estudios genéticos sugieren que se trata de un tipo de diabetes a caballo entre la DM1 y la DM2, ya que comparte genes de susceptibilidad con la primera (*HLA*, *INS*, *PTPN22*) y con la segunda (*TCF7L2*)^{24,25}.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2, con mucho la forma más frecuente de la enfermedad (90%), es consecuencia de una compleja interacción entre múltiples genes y diversos factores ambientales aún no completamente entendidos, y se caracteriza por defectos en la secreción y en la acción de la insulina que conducen a la hiperglucemia.

Considerada durante muchos años la pesadilla de los genetistas, recientemente se han producido considerables avances en el conocimiento de la genética de la enfermedad, con la disponibilidad de datos procedentes de los GWAS, reforzados por el desarrollo de plataformas de genotipado de alta resolución, la profusión de SNP en bases de datos públicas, los análisis de numerosas cohortes de pacientes y la generación de herramientas de análisis muy sofisticadas. Se han podido identificar hasta 28 genes asociados con DM2 que, sin embargo, sólo explican un 10% de la susceptibilidad genética a presentar la enfermedad²⁶⁻²⁹.

La abundante evidencia que apoya la base genética de la DM2 procede de estudios de población, de familiares y de hermanos gemelos. Su prevalencia varía considerablemente entre grupos étnicos que comparten el mismo ambiente (en los Estados Unidos es de dos a seis veces más prevalente en afro-

americanos, indios Pima e hispanos que en la población de raza blanca)³⁰. Los hijos de un progenitor diabético tienen un 40% de riesgo de desarrollar DM2, frente al riesgo existente en la población, de un 7% y, si ambos padres son diabéticos, el riesgo aumenta a un 70%. El riesgo relativo para un hermano está en torno a tres³¹. En gemelos homocigóticos si uno de los hermanos presenta DM2, en un 90% de los casos el otro hermano presentará diabetes³².

Los primeros estudios encaminados a identificar genes de susceptibilidad a la DM2 fueron estudios de ligamiento, realizados en familias, y estudios de genes candidatos. Aunque estos últimos permitieron una mejor comprensión de la fisiopatología de la DM2, no permitieron identificar variantes genéticas asociadas con un elevado riesgo de padecer la enfermedad; ha sido la introducción de los GWAS lo que ha permitido un considerable avance en el conocimiento de las bases etiopatogénicas y genéticas de la enfermedad. Hasta el año 2007 sólo se habían asociado 3 genes de modo consistente con la DM2: *PPARG*, *KCNJ11* y *TCF7L2*.

La primera variante genética implicada en la DM2 fue el Pro12Ala del gen del *PPARG*, que codifica un receptor nuclear PPAR α y que se expresa de modo preferente en el tejido adiposo, donde regula la transcripción de genes implicados en la adipogénesis; los individuos homocigotos para el alelo de la prolina son más insulinoresistentes y tienen un 20% más de riesgo de desarrollar DM2³³.

El *KCNJ11* que codifica los canales de potasio de las células beta, funcionalmente relacionado con el receptor SUR1 de las sulfonilureas (codificado por el *ABCC8*), se asoció con DM2 en un metanálisis inicial y se confirmó en estudios posteriores³⁴.

El gen *transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)*, que codifica proteínas implicadas en la secreción de insulina, es, hasta la fecha, el gen más fuertemente asociado con la DM2; cuatro polimorfismos en dicho gen se han asociado con la enfermedad en diferentes estudios multiétnicos publicados en los últimos 3 años³⁵.

La utilización de los GWAS ha permitido identificar otros genes de riesgo, implicados mayormente en la función de la célula beta (*HNF1B* [17cen-q21.3], *WFS1* [4p16], *GCK* [7p15.3-p15.1], *CDKN2A/2B* [9p21], *CDKAL1* [6p22.3], *SLC30A8* [8q24.11], *IGF2BP2* [3q27.2], *THADA* [2p21], *NOTCH2* [1p13-p11], *CDC123* [10p13], *CAMK1D*, *HHEX* [10q23], *IDE*, *TSPAN8* [12q14.1-q21.1], *JAZF1* [7p15.2-p15.1], *KCNQ1* [11p15.5], *MTNR1B* [11q21-q22], *ADCY5* [3q13.2-q21], *PROX1* [1q32.2-q32.3], *DGKB* [7p21.2]) y, en menor medida, en la acción de la insulina (*ADAMTS9* [3p14.3-p14.2], *IRS1* [2q36], *GCKR* [2p23]) y en el desarrollo de obesidad (*FTO* [16q12.2])²⁶. Debido a que los alelos de riesgo de DM2 son frecuentes y confieren pequeños incrementos de riesgo, muchos individuos portadores de dichos alelos no desarrollan DM2. En

estudios longitudinales de población, el valor predictivo de un modelo con información genética de al menos 18 alelos de riesgo no es superior al de un modelo basado sólo en factores de riesgo convencionales, como presión arterial, triglicéridos, colesterol-HDL, índice e masa corporal (IMC) e historia familiar de diabetes³⁶. No obstante, un estudio reciente que contempló variantes confirmadas y aún no confirmadas de susceptibilidad a la enfermedad en todo el genoma demostró que la estimación de riesgo tenía un alto poder predictivo³⁷. Por lo tanto, cabe esperar que en un futuro el uso clínico de todas las variantes de riesgo de DM2 ya validadas, junto con las mutaciones poco frecuentes, aún por descubrir, podría identificar individuos con alto riesgo de desarrollar DM2, especialmente si tienen familiares afectados.

A modo de corolario final conviene subrayar que los loci de riesgo hasta ahora detectados explican sólo una pequeña parte (10%) del riesgo genético de DM2 y representan únicamente la punta del iceberg. Necesitamos una mucho mejor comprensión de la arquitectura genética de la enfermedad que nos permita diseñar mejores estrategias para su prevención y tratamiento. Lo que se ha denominado «herencia perdida» u «oscura materia» podría explicarse por la presencia de variantes poco comunes (entre 1-5%) o muy poco frecuentes (<1%), que no son bien detectados por los GWAS. La hipótesis es que múltiples y poco frecuentes variantes funcionales se acumulan en la misma dirección sobre un haplotipo y que difieren entre individuos³⁸. El desafío actual para la comunidad genética consiste en validar esta hipótesis e identificar las variantes poco comunes responsables de los fuertes efectos genéticos, cuantificar su número e identificar su localización entre los loci específicos de DM2.

GENÉTICA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal en muchos países. No obstante, solamente un 20-30% de los pacientes con diabetes desarrollan nefropatía. De hecho, los que no la han desarrollado tras 15 años de enfermedad podrían estar genéticamente protegidos. Aparte de los conocidos factores ambientales, existe una agregación familiar de la nefropatía diabética (ND) y se estima que un 30% de la variabilidad en la excreción urinaria de albúmina se debe a factores genéticos.

Existen múltiples estudios que han intentado identificar a los genes responsables de la ND, tanto desde la búsqueda de genes candidatos como mediante barrido genómico. La mayor parte de los genes asociados con riesgo de ND mediante el primer tipo de abordaje (*ACE*, *FABP2*, *ENPP1*, *GLUT1*) no han sido confirmados en los estudios de todo el genoma. De hecho, incluso estos últimos han dado resultados inconsistentes, probablemente porque se analizan poblaciones distintas y porque la ND es una enfermedad heterogénea, con múltiples genes im-

plicados que producen su efecto mediante interacciones entre sí y con el medio. Las regiones del genoma que se han asociado con más consistencia con la ND en población caucásica son la 9q (*FRMD3*) y la 11p (*CARS*)^{39,40}.

En resumen, los avances en la genética han permitido un mejor conocimiento de la patogenia de la diabetes. No obstante, aún queda mucho por dilucidar y se esperan sucesivos avances en este campo, con nuevas aplicaciones clínicas a medio plazo.

Finalmente, debemos tener en cuenta que el efecto de los genes no viene únicamente determinado por su secuen-

cia, sino que además existen mecanismos reguladores, los efectos epigenéticos, que influyen en su transmisión y expresión.

Agradecimientos

Los autores reciben financiación del Instituto Carlos III (PI08/1113 y PI10/02310), la Agencia Canaria de Investigación Innovación y Sociedad de la Información, la Fundación Canaria de Investigación y Salud y la Fundación Europea para el Estudio de la Diabetes (EFSD/JDRF/Novo-Nordisk Programme 2008).

CONCEPTOS CLAVE

1. Las formas monogénicas de la diabetes son raras, pero clínicamente muy relevantes, no sólo por el conocimiento que han aportado sobre la fisiología de la secreción insulínica sino también por las repercusiones terapéuticas de su diagnóstico.
2. Las diabetes tipo 1 y tipo 2 son enfermedades poligénicas, que tienen en común la hiperglucemia.
3. El principal determinante genético de la diabetes mellitus tipo 1 es la región del complejo mayor de histocompatibilidad, en el cromosoma 6, seguido de *INS* y *PTPN22*. La mayoría de los genes asociados con esta enfermedad afectan a la regulación de la tolerancia inmunológica o a mecanismos implicados en la respuesta inmune.
4. La mayoría de los más de 20 genes asociados con la diabetes mellitus tipo 2 regulan la masa celular beta y la secreción de insulina. Sólo un pequeña parte actúan sobre la obesidad (*FTO*) y la resistencia a la insulina (*PPARG*).
5. La diabetes autoinmune latente del adulto se encuentra genéticamente a caballo entre la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, ya que comparte genes de susceptibilidad con ambas enfermedades.
6. Los estudios genéticos de la nefropatía diabética son contradictorios, por lo que aún están por definir los principales responsables de esta devastadora complicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaxillaire M, D P, Bonnefond A, Froguel P. Breakthroughs in monogenic diabetes genetics: from pediatric forms to young adulthood diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6(3):405-17.
2. Greeley SA, Tucker SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(1):13-9.
3. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2008;29(3):254-64.
4. Krook A, O'Rahilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10(1):97-122.
5. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371(9626):1777-82.
6. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. Mellitus diabetes in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. *Gac Sanit* 2006;20(Suppl 1):15-24.
7. Soria J, Garagorri JM, Rodríguez M, Rodríguez G, Larrad L, Elizalde M. Epidemiology and genetic risk of type 1 diabetes among children in Aragon community, Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(1):112-6.
8. Belinchón BM, Hernández Bayo JA, Cabrera Rodríguez R. Incidence of childhood type 1 diabetes (0-14yrs) in La Palmas Island. *Diabetologia* 2008;51(Suppl 1).
9. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, et al. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes* 2010;59(7):1561-71.
10. Wägner AM, Wiebe JW. Genetics of type 1 diabetes: recent progress and future perspectives. *Avances en Diabetologia* 2009;25(3):175-86.
11. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008;57(4):1084-92.
12. Pugliese A, Miceli D. The insulin gene in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(1):13-25.

13. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: cellular, molecular & clinical immunology, Online Edition Version 3.0. In: Eisenbarth GS (ed.), 2008.
14. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martín P, et al. CTLA-4 control over Foxp3 regulatory T cell function. *Science* 2008;322(5899):271-5.
15. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases—a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000;1(3):170-84.
16. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, Concannon P. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type I diabetes in multiplex families. *Genes Immun* 2004;5(8):678-80.
17. Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. *Immunol Lett* 2008;118(1):1-5.
18. Howson JM, Walker NM, Smyth DJ, Todd JA. Analysis of 19 genes for association with type I diabetes in the type I Diabetes Genetics Consortium families. *Genes Immun* 2009;10(Suppl 1):S74-84.
19. Ponsonby AL, Pezic A, Ellis J, et al. Variation in associations between allelic variants of the vitamin D receptor gene and onset of type 1 diabetes mellitus by ambient winter ultraviolet radiation levels: a meta-regression analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168(4):358-65.
20. Wang CY, She JX. SUMO4 and its role in type 1 diabetes pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(2):93-102.
21. Qu HQ, Marchand L, Grabs R, Polychronakos C. The association between the IFIH1 locus and type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(3):473-5.
22. Cooper JD, Walker NM, Healy BC, Smyth DJ, Downes K, Todd JA. Analysis of 55 autoimmune disease and type II diabetes loci: further confirmation of chromosomes 4q27, 12q13.2 and 12q24.13 as type I diabetes loci, and support for a new locus, 12q13.3-q14.1. *Genes Immun* 2009;10(Suppl 1):S95-120.
23. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41(6):703-7.
24. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(5):1433-7.
25. Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocr Rev* 2010;31(2):183-93.
26. Bonnefond A, Froguel P, Vaxillaire M. The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med* 2010;16(9):407-16.
27. Flórez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4633-42.
28. Groop L, Lyssenko V. Genetics of type 2 diabetes. An overview. *Endocrinol Nutr* 2009;56(Suppl 4):34-7.
29. Smushkin G, Vella A. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(4):471-7.
30. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21(4):518-24.
31. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19(8):827-30.
32. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20(2):87-93.
33. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002;51(8):2341-7.
34. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(2):568-72.
35. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2009;10:15.
36. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(21):2208-19.
37. Wei Z, Wang K, Qu HQ, et al. From disease association to risk assessment: an optimistic view from genome-wide association studies on type 1 diabetes. *PLoS Genet* 2009;5(10):e1000678.
38. Dickson SP, Wang K, Krantz I, Hakonarson H, Goldstein DB. Rare variants create synthetic genome-wide associations. *PLoS Biol* 2010;8(1):e1000294.
39. Carpena MP, Rados DV, Sortica DA, et al. Genetics of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54(3):253-61.
40. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(6):1403-10.