

Bases genéticas de la Diabetes mellitus

Por Juan M. Reséndiz Hernández *

La diabetes, una enfermedad del sistema endocrino diagnosticada por niveles anormalmente altos de glucosa en sangre, es una de las enfermedades más comunes y de más rápido crecimiento en todo el mundo, y se prevé que afectará a 693 millones de adultos para 2045. (1,2) La diabetes mellitus mal controlada puede provocar complicaciones microvasculares y macrovasculares, como insuficiencia renal, ceguera, amputación y enfermedades cardiovasculares. Afortunadamente, los avances médicos han aumentado la cantidad de opciones de tratamiento para la diabetes y han mejorado los resultados para muchas personas. (2). La diabetes y sus complicaciones son condiciones complejas y multifactoriales con importantes componentes ambientales y genéticos. Cuando los primeros estudios identificaron diferencias en la susceptibilidad a las complicaciones diabéticas en pacientes que parecían iguales con respecto al control de la glucosa, las características clínicas y el manejo de la diabetes, los estudios familiares pudieron demostrar diferencias claras y notables en la incidencia de Complicaciones microvasculares y macrovasculares entre personas con familiares con diabetes y complicaciones de la diabetes versus aquellos con diabetes pero sin complicaciones. (3,4)

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%. (5)

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. Un dato interesante es que se ha visto que la DM1 es más alta en gemelos monocigóticos que entre hermanos con un genotipo idéntico. (6)

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 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), aunque se han reportado otros genes relevantes como el INS, CTLA4 y PTPN22. Actualmente, se conocen más de 50 regiones no-HLA que afectan al riesgo genético de la DM1. (7)

Complejo mayor de histocompatibilidad

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. (8)

Los HLA de clase II son responsables de hasta un 50% del riesgo genético de la DM1, sobre todo DR y DQ. 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) (8).

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 molécula diana de las células T autorreactivas en personas con DM1. 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 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. (8)

Otros genes y regiones

Estudios previos en los que se han analizado genes candidatos han propuesto varios loci que contribuyen a la susceptibilidad de la DM1,2,23. Aun así, muchos estudios tienen limitaciones de información genética, de tecnología de genotipado o de tamaño de las cohortes. En un estudio en casi 4,000 familias con DM1 se pudieron replicar pocos de los genes candidatos publicados, pero se identificaron nuevos loci de riesgo (9).

Asociación genética en mexicanos

La prevalencia de la enfermedad en México ha aumentado cerca de 10 veces en los últimos 25 años, y a la fecha nuestra población presenta una de las prevalencias más altas de diabetes mellitus tipo 2 en todo el mundo (10.9%). Adicionalmente, en México cerca de dos de cada diez pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 40 años. Esto sugiere que tenemos una susceptibilidad mayor para desarrollar la enfermedad por el tipo o el número de genes implicados.

Estudios genéticos en la población mexicana donde estudiamos la posible participación de los genes previamente relacionados con la diabetes juvenil tipo adulto mostró que estos genes explican apenas el 10% de la diabetes de aparición temprana en la población mexicana. Más aún, el rastreo completo del genoma en tres familias mexicanas mostró que en cada una ellas participan distintas regiones de susceptibilidad. Algunas de estas regiones son aparentemente compartidas con otras poblaciones, mientras que otras parecen conferir susceptibilidad únicamente en la población mexicana.

Conclusiones

La diabetes es una enfermedad metabólica que tiene una participación genética que ha sido ampliamente documentada. Sin embargo, al ser una enfermedad compleja, tiene el involucramiento de diferentes vías, lo cual hace difícil la posible asociación de genes candidatos con mecanismos fisiopatológicos.

Adicional a esta dificultad, la población mestiza mexicana es una combinación entre ancestrias

amerindias, afroamericanas y caucásicas, variando su distribución a lo largo del país, haciendo más diversa la variabilidad genética poblacional. Se debe tomar en consideración que el desarrollo de una enfermedad compleja, depende también de la interacción gen-ambiente, y por lo tanto la combinación con factores inherentes al estilo de vida es un punto clave a considerar.

Un gran reto será la identificación de marcadores moleculares que permitan distinguir entre las distintas variantes genéticas de la enfermedad, con el objetivo de lograr un tratamiento y pronóstico personalizado para cada paciente.

Referencias

1. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281:2005–2012.
2. Riedel AA, Heien H, Wogen J, et al. Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. *Pharmacotherapy*. 2007; 27:1102–1110.
3. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014; 37:2034–2054.
4. Lebovitz HE. Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2010; 6:326–334.
5. 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.
6. 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.
7. Wagner AM, Wiebe JW. Genetics of type 1 diabetes: recent progress and future perspectives. *Avances en Diabetologia* 2009;25(3):175-86.
8. 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. [PubMed]
9. Pugliese A, Miceli D. The insulin gene in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(1):13-25
10. Tusié Luna M.T., La genética de la diabetes, *Ciencia* 2002, (1): 46-53

.....

Dr. en C. Juan M. Reséndiz Hernández.
Jefe de Laboratorio Clínico
Centro Especializado de Atención a Personas con Discapacidad Visual
E-mail: dr.jmresendiz@gmail.com