



Resúmenes bibliográficos

Una variante del gen del factor de transcripción 7-tipo 2 confiere riesgo para diabetes tipo 2[§]

Comentario: Dra. Sandra I Rodríguez-Carranza*

* Médico Endocrinóloga, adscrita al Servicio de Clínica de Diabetes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia:
Depto. de Endocrinología y Metabolismo.
Vasco de Quiroga 15
México, D.F., Col. Sección 16
C.P. 14000

Fecha de recepción: 1-Marzo-2006
Fecha de aceptación: 28-Marzo-2006

§ Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A et al
Nat Genet 2006 (Epub ahead of print)

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo. En el año 2000, la prevalencia mundial fue del 2.8% y se predice que será de 4.4% en el año 2030, por lo que para esa fecha habrá 366 millones de personas afectadas por esta enfermedad.¹⁻³ En el estudio DPP (Diabetes Prevention Program), en donde se investigó el efecto de cambios en el estilo de vida y de metformina sobre la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes, se observó una tasa de conversión de 11% por año, lo que significa de 2-4 millones de casos nuevos de diabetes cada año.⁴ Los factores que influyen en la progresión y el aumento de la prevalencia son: mayor esperanza de vida de la población, el estilo moderno de vida con abundante comida hipercalórica, menor gasto de energía y el aumento de casos de obesidad. Además, existen al menos seis factores que pueden afectar la prevalencia de diabetes en una población determinada: 1) el índice de casos diagnosticados/no diagnosticados; 2) cambios demográficos; 3) edad al

inicio de la diabetes; 4) mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y en la población general; 5) incidencia de diabetes y 6) un desequilibrio entre la incidencia y la mortalidad, favoreciendo a la primera.²

No hay duda que existe un componente genético que confiere riesgo para diabetes mellitus tipo 2. Los datos que señalan que existe este componente incluyen: la diferencia que existe en la prevalencia entre distintos grupos raciales, la mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en dicigóticos, y una tasa de riesgo del 3.5 para hermanos de pacientes diabéticos. El vínculo genético se demostró hace más de dos décadas mediante un estudio realizado en el Reino Unido, en el cual se demostró una concordancia del 100% en gemelos idénticos con esta enfermedad.^{1,5} Sin embargo, en este tipo de estudios no se demuestra cómo la genética actúa en la enfermedad; no indican la presencia de alteraciones en algún gen que actúe indirectamente al exceder la capacidad del sistema homeostático de la glucosa, o si hay uno o muchos

defectos genéticos que predispongan a esta enfermedad. A la fecha, los genes implicados en la diabetes tipo 2 confieren un riesgo moderado y, en muchos casos, los resultados han sido inconsistentes cuando se repiten los estudios.

En el inicio de la era molecular (década de los 90) se esperaba que pasarían pocos años para que esta tecnología poderosa permitiera identificar los defectos genéticos en la diabetes tipo 2. Las bases genéticas de muchas de las formas monogénicas se han descubierto, tales como los defectos en el genoma mitocondrial y la asociación con diabetes y sordera, el síndrome de Wolfram, diversos síndromes poco comunes de obesidad y resistencia extrema a la insulina, y muchos de los síndromes MODY (Maturity Onset Diabetes of The Young). Sin embargo, éstos sólo representan una pequeña proporción de casos de diabetes. En contraste, los estudios genéticos en la diabetes tipo 2 han tenido poco éxito. Uno de los genes identificados ha sido el de la calpaina-10, miembro de la familia de las proteasas de cisterna, en el cual se encontró un locus susceptible en el cromosoma 2 en aproximadamente 30% de pacientes con diabetes tipo 2 en población mexico-americana.^{6,7} Sin embargo, hasta el momento, este hallazgo sigue siendo controvertido y no se ha resuelto el dilema, aunque se han especulado diversas funciones de la calpaina-10, siendo la más reciente, un posible papel regulatorio en la exocitosis de la insulina.⁸ Se han identificado muchas otras alteraciones cromosómicas en diversas poblaciones, las cuales están bajo estudio para determinar los genes involucrados, lo cual es ahora más sencillo debido al mapa genético obtenido del proyecto del genoma humano. Además, numerosos grupos de investigación están interesados en polimorfismos genéticos; es decir, variaciones comunes en la secuencia de genes, en ocasiones en regiones no codificadoras que pueden afectar la regulación transcripcional y que los estudios preliminares sugieren que pueden estar ligados a diferencias fisiológicas. Sin embargo, a la fecha, prácticamente todos han probado su ineficacia cuando se hacen estudios más rigurosos, como en el caso del IRS-1.

Por lo anterior, no existen respuestas específicas que expliquen las bases genéticas de la diabetes tipo 2. En general, se asume que deben existir muchos genes de susceptibilidad para esta enfermedad con una gran variabilidad en diferentes familias y grupos étnicos. No se sabe si existe una forma común de diabetes tipo 2, con uno o varios genes de susceptibilidad en un determinado porcentaje de personas afectadas. Identificar estos genes es lento y difícil. Se puede suponer que muchos de los genes de susceptibilidad

para diabetes tipo 2 serán descubiertos en los próximos 10 años.

Recientemente, se ha reportado el vínculo de la diabetes tipo 2 con el cromosoma 5q en una población de Islandia, y cierta evidencia que sugiere también un vínculo con los cromosomas 10q y 12q (el primero de ellos también observado en población mexico-americana).⁹ En el artículo que se presenta, se identificó una variante en un gen candidato para diabetes tipo 2, el TCF7L2 (Factor de transcripción 7 tipo 2) dentro de la región de vínculo en el cromosoma 10q. El mecanismo de acción del gen TCF7L2 en la patogénesis de la diabetes tipo 2 no ha sido aclarado, pero una vez que esto suceda, podrán determinarse los genes blanco de este factor de transcripción en tejidos específicos. Además, existe evidencia que sugiere un papel enteroendocrino de este gen en la patogénesis de la diabetes tipo 2.¹⁰ Algunas variantes de dicho gen pueden influir en la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 al alterar los niveles de GLP-1 (hormona insulínica), cuya expresión en las células enteroendocrinas es regulada por el TCF7L2.

En este estudio se observó la asociación de un alelo en riesgo del microsatélite DG10S478 dentro del intrón 3 del gen TCF7L2 en una población de Islandia, mismo que se replicó en Dinamarca y en los Estados Unidos con una frecuencia y riesgo relativo similares. La importancia de este estudio radica en que este hallazgo se ha confirmado en al menos 3 poblaciones, lo que constituye una evidencia importante para apoyar la noción de que las variantes en el gen TCF7L2 contribuyen al riesgo de diabetes tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36(3): 197-209.
2. Colagiuri S, Borch-Johnsen K, Glümer C, Vistisen D. There really is an epidemic of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(8): 1459-1463.
3. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
5. Elbein SC, Chu W, Ren Q, Hemphill C, Schay J, Cox NJ, Hanis CL, Hasstedt SJ. Role of calpain-10 gene variants in familial type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 650-654.
6. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981; 20: 87-93.

7. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, Ellsworth DL, Concanon P et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996; 13: 161-166.
8. Marshall C, Hitman GA, Partridge CJ, Clark A, Ma H, Shearer TR. Evidence that an isoform of calpain-10 is a regulator of exocytosis in pancreatic β -cells. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 213-224.
9. Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V et al. Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34-q35.2. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 323-335.
10. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3 beta. *J Biol Chem* 2005; 280: 1457-1464.