

Propuesta para identificar alteraciones genómicas para diabetes gestacional en población mexicana

Carlos Arturo Silva Xilotl,* Fernando Escobedo Aguirre,** María Teresa Tusie Luna***

RESUMEN

La diabetes mellitus figura entre las primeras causas de mortalidad y morbilidad en México. Factores genéticos juegan un papel fundamental en la evolución de esta enfermedad. A partir del reconocimiento y estudio de familias con formas monogénicas de diabetes, y distintas dislipidemias asociadas con aterosclerosis, se han identificado en los últimos años distintos genes y locus relacionados con este padecimiento a través de estudios de mapeo genético. Estos estudios han evidenciado la heterogeneidad genética de los tipos de genes implicados en los distintos grupos étnicos. El estudio de familias mexicanas con diabetes gestacional mostró la participación de distintos locus genéticos relacionados con esta enfermedad en la población mexicana. Esto muestra la utilidad de las estrategias de mapeo para la identificación del componente genético de esta enfermedad en nuestra población.

Palabras clave: diabetes gestacional, mapeo genético, locus genéticos.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is among the primary mortality and morbidity causes in Mexico. Genetic factors play a fundamental role in the development of this entity. In the past few years due to the recognition and study of families with monogenic forms of diabetes and dyslipidemias associated with development of atherosclerosis, several genes and loci have been associated with this condition through genetic linkage studies. These studies have provided evidence of the genetic heterogeneity that exists and the type of genes involved in different ethnic groups. The study of Mexican families with early-onset diabetes gestational showed the participation of different genetic loci associated with these conditions in the Mexican population. These findings show the value of gene mapping strategies in the identification of the genetic component in these entities in our population.

Key words: gestational diabetes, genetic mapping, genetic loci.

La diabetes gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a los carbohidratos, que aparece y se reconoce por primera vez durante el embarazo. Esta definición incluye pacientes controladas con dieta o con insulina, incluso si la alteración persiste después del embarazo, lo que no excluye que posiblemente la alteración haya evolucionado antes del mismo y fue sólo en ese momento que se detectó. La gravedad de este tipo de diabetes se relaciona directamente con el grado de disfunción de las células beta del páncreas, por tanto, la diabetes gesta-

cional se traduce como un estado insulino-deficiente que se descubre por la acción antinsulínica de las hormonas gestacionales.

Se sabe que 0.3% de las mujeres en edad fértil son diabéticas y entre 0.2 y 0.3% tienen diabetes previa al embarazo. La diabetes gestacional se manifiesta como complicación en 5% (1-14%) de todos los embarazos, alrededor de 135,000 casos anuales reportados hasta 1993; sin embargo, esta cifra ha aumentado, ya que se han modificado los hábitos alimenticios y de vida de la población en general, en consecuencia, ha crecido la

* Médico residente de segundo año.

** Jefe de servicio.
Departamento de Medicina Materno Fetal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

*** Jefa de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

Correspondencia: Dr. Carlos Arturo Silva Xilotl. Departamento de Medicina Materno Fetal. Centro Médico Nacional 20 de No-

viembre. Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: gynecol_silva@hotmail.com
Recibido: octubre, 2008. Aceptado: febrero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Silva XCA, Escobedo AF, Tusie LMT. Propuesta para identificar alteraciones genómicas para diabetes gestacional en población mexicana. Rev Esp Med Quir 2009;14(2):83-87.

La versión completa de este artículo también está disponible en:

tendencia al sobrepeso y a las enfermedades crónico-degenerativas, por ello las estimaciones muestran que para el año 2025 en el mundo habrán 333 millones de personas con diabetes.¹⁻⁵

La prevalencia mundial de la diabetes gestacional varía de 1 a 14% en distintas poblaciones, con más de 200,000 casos reportados anualmente.⁶ En Estados Unidos reportan 4%, en la población no hispana es de 1.6%; Taiwán 0.6%, Inglaterra 1.2%, en Australia se observa hasta 15%, Colombia registra 1.43%, Venezuela 2.75%. En México se registra una incidencia que varía según los estudios, que va de 1.6 hasta 12%.

En México, la prevalencia nacional se desconoce; sin embargo, en 1992 en la Ciudad de México se reportó una prevalencia de 7%,⁷ y en 1998 se reportó una cifra de 4.3% en 693 mujeres embarazadas estudiadas en la ciudad de Monterrey.⁸

Se ha documentado que 61% de mujeres con diabetes gestacional padecen intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 una década después del parto. De ese 61% se observó que 36% no tenía antecedentes de padres con diabetes mellitus tipo 2 o con diabetes gestacional.⁹

La diabetes gestacional es de herencia poligénica, es decir, en su origen participan distintos genes de susceptibilidad, además de factores ambientales. El antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 se considera uno de los factores de riesgo más importantes de diabetes gestacional.^{10,11} Se han realizado diversos estudios con el fin de identificar los genes y las variantes alélicas particulares que se relacionan con este padecimiento. Algunos de los genes que se han estudiado son los vinculados con el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2. Entre los genes que se han analizado se encuentran el gen de la calpaína-10, el gen que codifica para el receptor 1 de sulfonilurea (SUR1)¹² y los genes MODY que codifican para la enzima glucocinasa y los factores de transcripción HNF1- α e IPF-1.

En un estudio de 40 pacientes con diabetes gestacional en Viena, Austria, 20% de la población estudiada tenía el haplotipo 112/121 en el gen de la calpaína-10, mientras que en los controles este haplotipo no se encontró.¹³ En mujeres inglesas con diabetes gestacional recurrente, hiperglucemia en el ayuno posparto y antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, hubo

alta prevalencia de mutaciones en el gen de la enzima glucocinasa.¹⁴

La evidencia de que existe una base genética para la diabetes mellitus tipo 2 se derivó a partir de estudios de familias y gemelos en poblaciones de distinto origen étnico. La identificación de genes asociados con la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 se ha realizado por medio de estudios de asociación caso-control para el análisis sistemático de genes susceptibles,¹⁵ estrategias de ligamiento genético para la exploración del genoma completo y más recientemente estudios de asociación genómica.¹⁶ El escaneo del genoma en diferentes grupos étnicos ha permitido identificar regiones cromosómicas que contienen genes de susceptibilidad para la aparición de diabetes mellitus tipo 2, como el gen de la calpaína-10 (CAPN-10), el gen del factor nuclear de hepatocitos 4 alfa (HNF-4 α), el gen del factor de transcripción (USF-1 factor),¹⁵ o el gen que codifica para el factor transcripcional TCF7L2.¹⁷

El factor nuclear de hepatocitos 4 alfa (HNF-4 α) es miembro de la superfamilia de factores de transcripción dependientes de ligando, es importante en el desarrollo, la diferenciación celular y el metabolismo del páncreas endocrino y también se requiere para el funcionamiento normal del intestino, el hígado y el riñón.¹⁸ El gen HNF-4 α se ha relacionado con una forma monogénica de la diabetes denominada MODY (*maturity onset diabetes of the young*) que se distingue por una disminución en la secreción de la insulina.

Mutaciones en este y otros genes MODY (IPF-1, HNF-1), además de asociarse con la diabetes MODY, se han relacionado con la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 2 de inicio tardío.¹⁹ Por otro lado se ha demostrado que mujeres con mutaciones en genes MODY tienden a un mayor riesgo de padecer diabetes gestacional.²⁰

Actualmente existen numerosos estudios referentes a la diabetes mellitus tipo 2 que muestran evidencia de ligamiento a la región cromosómica 20q12-13.1, donde se localiza el gen HNF-4, por lo que se ha evaluado la asociación de diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (SNP's) de la región promotora y codificante de HNF-4 con diabetes mellitus tipo 2, en diferentes poblaciones. En poblaciones finlandesa y judía se demostró una fuerte asociación entre polimorfismos de

un solo nucleótido del gen y diabetes mellitus tipo 2,²¹ mientras que en indígenas Pima se observó que estas mismas variantes se asocian con un riesgo disminuido de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, en algunas poblaciones caucásicas europeas y americanas, como la sueca y canadiense, así como en población polaca, no se ha podido demostrar relación de este gen con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2.²²⁻²⁴

Debido a los distintos resultados obtenidos en los estudios previos, es necesario evaluar el posible papel del gen HNF-4 α como alelo de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y diabetes gestacional en pacientes mexicanos.

Con respecto a las variantes en el gen HNF-4 en población mexicana, se publicó recientemente un estudio de asociación con concentraciones de lípidos séricos y el síndrome metabólico.²⁵ Los polimorfismos de un solo nucleótido rs6031558, rs745975, rs3212198, rs2425640 se asociaron con el riesgo de síndrome metabólico, por lo que resulta interesante estudiar su papel como gen de susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 2 y la diabetes gestacional en la población mexicana.

El gen que codifica para el factor de transcripción TCF7L2 se identificó inicialmente relacionado con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en población de Islandia,¹⁷ y posteriormente se evidenció su papel como gen de susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 2 en diversas poblaciones humanas, aunque con un riesgo variable.

En poblaciones caucásicas americana y danesa se demostró la asociación de las variantes rs7903146 y rs12255372 con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (OR = 1.5, $p = 4.7 \times 10^{-18}$).²⁶ Estas mismas variantes se asociaron con la diabetes mellitus tipo 2 en población inglesa, amish, finlandesa, alemana e hindú.²⁷⁻³⁰

Sin embargo, a pesar de que este gen parece contribuir a la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 en distintas poblaciones humanas, su papel sobre el riesgo parece ser variable entre poblaciones de distinto origen étnico; es más importante su papel como alelo de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2 en poblaciones caucásicas.²²

En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en más de 800 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de población mestiza mexicana, demostramos que la variante rs7903146 se asocia significativamente con el

riesgo de diabetes mellitus tipo 2, particularmente en los sujetos con diagnóstico antes de los 45 años (OR = 2.14, $p = 0.001$, IC 1.43-3.2), aun después del ajuste por mezcla étnica realizado a través del análisis de marcadores de ancestría validados previamente para estudios de asociación caso-control en población mestiza mexicana.³¹ De acuerdo con estos antecedentes, nos parece importante valorar su papel como gen de susceptibilidad en pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional de la población mexicana.³²

El gen que codifica para el transportador de colesterol ABCA1 se identificó recientemente relacionado con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico en sujetos de población mexicana.^{31,32} Este gen se localiza en el locus 9q31 y codifica para una proteína transmembranal que regula el flujo de lípidos de las células periféricas a las lipoproteínas de alta densidad.³³ Aunque la función más conocida de ABCA1 se relaciona con la formación de partículas HDL y el flujo de colesterol, esta proteína se expresa en distintos tejidos incluido el lumen intestinal, la vesícula biliar, la célula β pancreática y el adipocito.³⁴

En sujetos de población mexicana identificamos la variante R230C del gen ABCA1 asociada con el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, particularmente en sujetos con diagnóstico antes de los 45 años (OR = 3.77, $p = 3.3 \times 10^{-6}$), concentraciones bajas de HDL ($p = 0.005$), obesidad ($p = 0.004$) y síndrome metabólico (OR = 1.83, $p = 0.001$).³¹

Debido a que esta variante se identificó como la única responsable de la asociación de los distintos rasgos analizados, y que aparentemente es exclusiva de poblaciones de origen amerindio como lo es la población mestiza, resulta de gran relevancia estudiar su papel como gen de susceptibilidad para diabetes gestacional en mujeres con y sin obesidad.

La susceptibilidad genética tiene un papel primario en la evolución de este padecimiento, contribuye al riesgo de padecer no sólo enfermedad coronaria, sino otras enfermedades asociadas como dislipidemias e hipertensión arterial.

Otros factores, como el tabaquismo, la dieta o la inactividad física tienen un papel modulador en la expresión de este padecimiento. Debido a que en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico

Nacional 20 de Noviembre existe una prevalencia de 51% de diabetes gestacional, se asume que los factores genéticos y ambientales interactúan en esta enfermedad compleja, sin poder identificar en la paciente o su grupo familiar un patrón de herencia mendeliano que sugiera la participación de un gen único, por lo que se considera un padecimiento poligénico. Sin embargo, la susceptibilidad genética favorece estos cambios que en la vida moderna no tendrían un campo fértil sobre el cual ejercer sus peligrosas influencias.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. México, 1999.
2. Gleicher Norbert. Medicina clínica en obstetricia. Diabetes y Embarazo. Panamericana, 1989.
3. Arias F. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. Diabetes y embarazo. 2ª ed. Madrid: Mosby/Doy-ma.
4. Cabero RL. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. Diabetes y embarazo. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Tomo 1. 1ª ed. Panamericana, 2003.
5. Cabero RL. Riesgo obstétrico elevado. Diabetes y gestación. 1ª ed. Masson, 1996.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27(Suppl. 1):S5-S10.
7. Grupo de Estudio sobre Diabetes Mellitus. Diabetes y embarazo. Importancia diagnóstica. Rev Med IMSS 1992;30:35-39.
8. Forsbach G, Contreras-Soto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of gestational diabetes and macro-somic newborns in a Mexican population. Diabetes Care 1988;11(3):235-8.
9. McLellan JA, Barrow BA, Levy JC, Hammersley MS, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in parents of women with gestational diabetes. Diabetologia 1995;38(6):693-8.
10. Rodrigues S, Robinson EJ, Ghezzi H, Gray-Donald K. Interaction of body weight and ethnicity on risk of gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 1999;70(6):1083-9.
11. Savona-Ventura C, Azzopardi J, Sant R. Risk factors for gestational diabetes mellitus in the Maltese population: a population based study. Int J Risk Safety Med 2000;13:1-7.
12. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, 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.
13. Leipold H, Knöfler M, Gruber C, Haslinger P, et al. Calpain-10 haplotype combination and association with gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2004;103(6):1235-40.
14. Ellard S, Beards F, Allen LIS, Shepherd M, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. Diabetologia 2000;43:250-3.
15. Hitman GA, Sudagani J. Searching for genes in diabetes and the metabolic syndrome. Int J Clin Pract Suppl 2004;143:3-8.
16. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. Nat Rev Genet 2007;8(9):657-62.
17. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benedicsson R, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 2006;38(3):320-3.
18. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene in maturity-onset diabetes on the young (MODY1). Nature 1996;384(6608):458-60.
19. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, Durand E, Froguel P. Defective mutations in the insulin promoter factor (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:R41-R48.
20. Shaat N, Karlsson E, Lernmark A, Ivarsson S, et al. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:1545-51.
21. Muller YL, Infante AM, Hanson RL, Love-Gregory L, et al. Variants in hepatocyte nuclear factor 4alpha are modestly associated with type 2 diabetes in Pima Indians. Diabetes 2005;54:3035-9.
22. Weedon MN, Owen KR, Shields B, Hitman G, et al. Common variants of the hepatocyte nuclear factor-4alpha P2 promoter are associated with type 2 diabetes in the U.K. population. Diabetes 2004;53:3002-6.
23. Vaxillaire M, Dina C, Lobbens S, Dechaume A, et al. Effect of common polymorphisms in the HNF4alpha promoter on susceptibility to type 2 diabetes in the French Caucasian population. Diabetologia 2005;48:440-4.
24. Winckler W, Graham RR, De Bakker PI, Sun M, et al. Association testing of variants in the hepatocyte nuclear factor 4alpha gene with risk of type 2 diabetes in 7,883 people. Diabetes 2005;54:886-92.
25. Weissglas-Volkov D, Huertas-Vazquez A, Suviolahti E, Lee J, et al. Common hepatic nuclear factor-4alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. Diabetes 2006;55(7):1970-7.
26. Salonen JT, Uimari P, Aalto JM, Pirskanen M, et al. Type 2 diabetes whole-genome association study in four populations: the DiaGen consortium. Am J Hum Genet 2007;81(2):338-45.
27. Groves CJ, Zeggini E, Minton J, Frayling TM, et al. Association analysis of 6736 U.K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with substantial effect on individual risk. Diabetes 2006;55:2640-4.
28. Dancott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, Ott SH, et al. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin

- resistance. *Diabetes* 2006;55:2654-9.
29. Scott LJ, Bonnycastle C, Willer CJ, Sprau AG, et al Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes* 2006;55:2649-53.
30. Van Vliet-Ostaptchouk JV, Shiri-Sversdlov R, Zhernakova A, Strengman E, et al. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort. *Diabetologia* 2007;50(1):59-62.
31. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, et al, The ABCA1 R230 variant affects HDL-cholesterol levels and body mass index in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes* 2007;56:1881-7.
32. Villarreal-Molina MT, Arellano-Campos O, Dorantes-Flores MT, Villalobos-Comparan M, et al. The Metabolic Study Group Association of the ABCA1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes and its interaction with obesity in the Mexican population. *Diabetes* 2008;57:509-13.
33. Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001;42:1717-26.
34. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Parks JS, et al. Tissue-specific induction of intestinal ABCA1 expression with a liver X receptor agonist raises plasma HDL cholesterol levels. *Cir Res* 2006;99(7):672-4.