



# Avances en Diabetología



## P-085. - Efecto del polimorfismo T130I -HNF4A- en la aparición de diabetes tipo 2 en población española

G. Díaz Soto<sup>a</sup>, C. Cieza Borrella<sup>b</sup>, I. Martínez Pino<sup>c</sup>, B. Torres<sup>a</sup>, J.J. López<sup>a</sup>, D. de Luis<sup>a</sup> y R. González Sarmiento<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico Universitario. Valladolid. <sup>b</sup>Unidad de Medicina Molecular. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. <sup>c</sup>Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

### Resumen

**Objetivos:** Estudios recientes en diferentes poblaciones han relacionado la presencia del polimorfismo T130I (rs1800961) en el gen HNF4A con la aparición de diabetes tipo 2 (DM2) de inicio temprano, así como alteraciones en el perfil lipídico. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar el efecto del polimorfismo T130I en 3 familias no relacionadas.

**Material y métodos:** Se realizó el estudio genético por PCR y secuenciación de GCK, HNF1A y HNF4A en 3 familias no relacionadas con sospecha de DM tipo MODY. Se evaluaron los datos clínicos, bioquímicos y genéticos entre los portadores y un grupo control apareado por sexo, edad e IMC.

**Resultados:** El polimorfismo T301I HNF4A en heterocigosis fue la única alteración genética relacionada con el fenotipo en las familias estudiadas. Al comparar aquellos sujetos portadores de la mutación T130I con el grupo control se observó un mayor nivel de glucosa plasmática en ayunas ( $115 \pm 25$  vs  $92 \pm 6$  mg/dl,  $p$  0,01), 2 horas tras la sobrecarga oral de glucosa ( $143 \pm 69$  vs  $98 \pm 21$  mg/dl,  $p$  0,05) y HbA1c ( $6,4 \pm 0,7$  vs  $5,6 \pm 0,3\%$ ,  $p$  0,05). Los sujetos portadores de T103I presentaron niveles significativamente mayores de péptido C ( $2,7 \pm 1,1$  vs  $1,9 \pm 0,8$  ng/mL) y HOMA-IR ( $2,9 \pm 2,0$  vs  $1,69 \pm 0,75$  mol mIU/L),  $p$  0,05. Al evaluar el perfil lipídico, el grupo T301I+ presentó niveles significativamente menores de colesterol total ( $176 \pm 29$  vs  $213 \pm 35$  mg/dL), LDL-c ( $97 \pm 30$  vs  $134 \pm 33$  mg/dL) y ApoB ( $72 \pm 18$  vs  $96 \pm 23$  mg/dL),  $p$  0.05. En los sujetos portadores de la mutación T130I el diagnóstico de DM2 se realizó a una edad más temprana y se relacionó con situaciones de estrés (ingreso hospitalario, inicio tratamiento corticoideo). Al mismo tiempo, T130I se asoció a la aparición de diabetes gestacional y macrosomía. Los niveles de glucosa plasmática en ayunas y los niveles de HbA1c aumentaron con la edad en todos los portadores ( $r = 0,69$  y  $r = 0,66$ )  $p$  0,01, respectivamente.

**Conclusiones:** Nuestro estudio apoya el polimorfismo T130I en HNF4A como una variante genética de susceptibilidad asociada a la aparición de DM2 de inicio temprano y alteraciones en el perfil lipídico. Dado el riesgo de desarrollo de DM2, aquellos sujetos portadores sanos requerirían un control más estricto de los factores de riesgo cardiovascular.