

Genes, diabetes mellitus y nefropatía diabética

José Carlos Rodríguez-Pérez

Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
 Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal de los países occidentales, ello, además de implicar una importante demanda de servicios de salud, produce una significativa morbilidad y mortalidad de esta población. La mejora en el control glucémico y presión arterial (PA), junto a la introducción de terapias renoprotectoras, ha retrasado el desarrollo y la progresión de la nefropatía. Sin embargo, una importante proporción de pacientes diabéticos desarrollan nefropatía a pesar de un aparente buen control glucémico y de PA. Esto indicaría que, adicionalmente a factores no identificados y mecanismos patogénicos diferentes, el papel de los genes no parece ser secundario.

Sabemos que la posibilidad de desarrollar nefropatía es mayor en los sujetos que presentan una historia familiar de hipertensión o de enfermedad cardiovascular, lo que indica la intervención de los genes que regulan el riesgo cardiovascular y la presión arterial. Así, un subgrupo de pacientes con diabetes estará destinado a desarrollar nefropatía y éstos deberán tener datos de nefropatía clínica 20 años antes de su diagnóstico.

Correspondencia: Dr. J.C. Rodríguez-Pérez.
 Unidad de Investigación.
 Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
 Barranco de la Ballena, s/n.
 35010 Las Palmas de Gran Canaria: Las Palmas. España.

Recibido el 22-10-2007; aceptado para su publicación el 12-3-2008.

Por el momento es imposible predecir qué pacientes diabéticos desarrollarán la enfermedad renal, aunque la duración de la diabetes, el estrecho control glucémico y la presión arterial estén indudablemente implicados. Estos factores serán insuficientes para poder predecir qué pacientes desarrollarán esta complicación. Por lo tanto, un paciente con presión arterial mal controlada y mal control glucémico podría no desarrollar nefropatía diabética al cabo de los años. Idealmente, los pacientes destinados a desarrollar una enfermedad renal en el seno de su diabetes podrían recibir un tratamiento agresivo y con ello poder tener una mejor evolución, con lo que se evitarían posibles efectos adversos de maniobras terapéuticas habituales.

La diabetes, en contraste con otros tipos de enfermedades hereditarias, no exhiben un patrón mendeliano, de herencia típica, atribuido a un defecto en un solo locus, sino que es una enfermedad compleja donde no se sigue un patrón y donde intervienen posiblemente múltiples genes. Estos factores genéticos que predisponen al desarrollo de nefropatía, integrados en el contexto de factores ambientales y demográficos, condiciones socioeconómicas, exposición a tóxicos, etnias, edad, etc., con factores clínicos coadyuvantes, diferentes terapias, etc., van a dar lugar a un fenotipo de enfermedad, donde indudablemente los factores genéticos han tenido su papel.

¿Por qué la nefropatía diabética puede definirse como una enfermedad transmisible? Ya desde 1933 Pinkus et al¹ mostraron que el 10-30% de los hijos de sujetos diabéticos desarrollan diabetes mellitus y sólo el 1-6% de los hijos de sujetos no diabéticos. Existe, pues, una predisposición genética a la diabetes y también una predisposición genética a las complicaciones diabéticas, y entre ellas, la nefropatía. Pero ¿son los mismos genes los que intervienen? No; sin embargo, hay genes que pueden compartir la susceptibilidad de desarrollar diabetes mellitus y la susceptibilidad de desarrollar una complicación. Lo que sí parece estar claro es que hay una importante participación genética en la evolución de la enfermedad y, aunque tradicionalmente se han analizado posibles genes candidatos, los componentes del sistema renina-angiotensina (SRA) por su relación con la hipertensión, los receptores de la bradiquinina, etc., no se ha encontrado una modificación en un gen causal de esta enfermedad. Actualmente, se han analizado numerosos genes de otros sistemas de nuestro organismo, interleucinas, receptores de NF-κB, citocinas, etc. Desafortunadamente, no se ha encontrado una mutación genética clara que cause la nefropatía diabética, para ello se han realizado estudios tanto de ligamiento como de genes candidatos, entre ellos, los estudios de asociación (estudios caso-control) mediante análisis de polimor-

fismos o de minisatélites o microsatélites. Nosotros hemos realizado a lo largo de estos años una aproximación genética a la nefropatía diabética mediante el análisis de fenotipos intermedios. Hemos analizado los genes del SRA, de la bradiquinina, de la paraoxonasa, de la óxido nítrico sintetasa endotelial, de los activadores de los proliferadores de los peroxisomas y actualmente estamos en el análisis de estudio de los genes de la carnocinasa.

Reflexiones:

1. La búsqueda de los genes de susceptibilidad, tanto para la diabetes como para sus complicaciones, es difícil de realizar.
2. En la susceptibilidad de presentar enfermedad renal en el seno de una diabetes mellitus intervienen muchos genes, probablemente con efectos parciales que se manifiestan según el entorno.
3. Los estudios de escáner del genoma y la búsqueda continua de genes candidatos nos van aportando ayudas para mejorar el conocimiento en genética y epigenética de la diabetes y sus complicaciones.

Bibliografía

1. Pincus G, White P. On the inheritance of diabetes mellitus. An analysis of 675 family histories. *Am J Med Sci.* 1933;186:1-14.