

La contribución de la diabetes tipo MODY a nuestros conocimientos sobre los mecanismos moleculares que intervienen en la diabetes tipo 2

M.N. WEEDON, T.M. FRAYLING y A.T. HATTERSLEY

Institute of Biomedical and Clinical Science. Peninsula Medical School. Exeter. Reino Unido.

Natury onset diabetes of the young (MODY) es una forma autosómica dominante de diabetes resultante de mutaciones de los genes de las células beta pancreáticas. En cambio, la diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad multifactorial de comienzo tardío en la que los factores ambientales y los genéticos son importantes en su desarrollo, y la disfunción de las células beta y la resistencia a la insulina lo son en su fisiopatología. Aunque son escasas las similitudes fenotípicas existentes entre MODY y DT2, en ambas existe disfunción de las células beta, y en estudios recientes se ha demostrado que variantes comunes de los genes *MODY*, son excelentes genes candidatos para la susceptibilidad a la DT2. Se revisan las pruebas acerca de las variantes comunes de los genes *MODY* que predisponen a la DT2. De entre los genes *MODY* que se han analizado a fondo, existen pruebas convincentes de que las variantes de *HNF1α*, *HNF4α*, *IPF1* y glucocinasa predisponen a la DT2 o influyen sobre un rasgo afín a la diabetes. Se concluye que los genes *MODY* son unos excelentes genes candidatos para la diabetes tipo 2, y que es necesario investigar con profundidad los genes *MODY* en la DT2.

Palabras clave: MODY. DT2. Diabetes tipo 2. Genética. Monogénico. Poligénico. Genes candidatos.

ABSTRACT

Maturity onset diabetes of the young (MODY) is a young-onset, autosomal dominant form of diabetes, resulting from mutations in pancreatic beta-cell genes. In contrast, type 2 diabetes (T2D) is a late-onset, multi-factorial disease, with both environmental and genetic factors important in its development and both beta-cell dysfunction and insulin resistance important in its pathophysiology. Although there is limited phenotypic similarity between MODY and T2D, both show beta-cell dysfunction, and recent studies have demonstrated that common variation in *MODY* genes are excellent T2D susceptibility candidate genes. Here we review the evidence for common variants of *MODY* genes predisposing to T2D. Of the *MODY* genes that have been extensively analysed, there is convincing evidence that variants of *HNF1α*, *HNF4α*, *IPF1* and glucokinase predispose to T2D or affect a

diabetes related trait. We conclude that *MODY* genes are excellent candidate genes for Type 2 diabetes and further comprehensive analysis of the *MODY* genes in T2D is required.

Key words: MODY. T2D. Type 2 diabetes. Genetic. Monogenic. Polygenic. Candidate genes.

INTRODUCCIÓN

Maturity onset diabetes of the young (MODY) es un tipo de diabetes mellitus no insulino-dependiente causada por unas raras mutaciones autosómicas dominantes. Los pacientes MODY suelen presentarse antes de los 25 años y tienen típicamente unos nutridos antecedentes familiares de diabetes¹. En la actualidad se han hallado mutaciones en 6 genes diferentes capaces de causar MODY: glucocinasa²⁻⁴, *hepatocyte nuclear factor 1α (HNF1α)*⁵, *HNF4α*⁶, *NHF1β*⁷, *insulin promoter factor 1 (IPF-1)*⁸ y *NeuroDI*⁹. Es probable que se describan otros genes, dado que se han hallado familias MODY sin mutaciones en ninguno de los genes anteriores. Las mutaciones en los genes diferentes tienen un curso clínico variable y rasgos extrapancreáticos y responden al tratamiento medicamentoso^{10,11}. La diabetes tipo 2 (DT2) difiere de los 2 subgrupos principales de MODY (tabla 1). Es posible que los pacientes MODY se diagnostiquen erróneamente de DT2, especialmente si el diagnóstico es tardío y/o son obesos; sin embargo, es un diagnóstico erróneo, pues los pacientes con una base monogénica definida no pueden presentar DT2, tal y como se define ésta en la actualidad. Aunque MODY y DT2 son 2 trastornos independientes, el conocimiento de MODY puede ayudar a comprender los mecanismos patogénicos o la genética molecular de la DT2.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad multifactorial. Los estudios efectuados en gemelos, en familias y en emigrantes sugieren que las diferencias genéticas pueden explicar una considerable proporción de las variaciones interindividuales en la susceptibilidad a la DT2¹². A diferencia de MODY, donde una sola mutación puede causar la enfermedad, el componente genético de la predisposición a la DT2 está compuesto por múltiples variantes de susceptibilidad, cada una de ellas con un pequeño efecto sobre la predisposición a la enfermedad. Las interacciones gengen y genambiente son asimismo importantes. Aunque la naturaleza poligénica y heterogénea de la DT2 complica la identificación de los genes que intervienen en la susceptibilidad a la DT2, el logro de dicha identificación mejorará nuestros conocimientos acerca de la fisiopatología subyacente. Ello serviría de ayuda para mejorar el tratamiento, como ya está empezando a ocurrir con MODY¹¹.

Correspondencia: Prof. A.T. Hattersley.
Diabetes and Vascular Medicine.
Peninsula Medical School. Barrack Road.
Exeter, EX2 5AX, Reino Unido.
Correo electrónico: A.T.Hattersley@ex.ac.uk

TABLA 1. Comparación de la presentaciones clínicas y las bases genéticas de MODY y DT2

	Factor de transcripción MODY	Glucocinasa MODY	Diabetes mellitus tipo 2
Edad al diagnóstico	Comienzo juvenil, típicamente < 25 años	Comienzo juvenil, típicamente < 25 años	Comienzo en mayores, usualmente > 45 años
IMC	Típicamente sin sobrepeso	Típicamente sin sobrepeso	Habitualmente sobrepeso u obesidad
Factores ambientales	—	—	Obesidad e inactividad
Factores genéticos	Mutaciones <i>HNF1α</i> , <i>HNF4α</i> , <i>HNF1β</i> , <i>NeuroD1</i> o <i>IPF1</i>	Mutación de la glucocinasa	Polidérgica: susceptibilidad por un gran número de polimorfismos genéticos "menores"
Etiología	Fallo grave y progresivo de las células beta	Aumento en el umbral de la glucemia	Fallo progresivo de las células beta para compensar el aumento de la resistencia a la insulina
Tratamiento	Dieta, hipoglucemiantes orales e insulina	Usualmente dieta	Dieta, hipoglucemiantes orales e insulina

IMC: índice de masa corporal

Mediante la clonación posicional se ha logrado identificar las mutaciones que intervienen en muchas enfermedades monogénicas¹³. Con la clonación posicional en familias numerosas, se observó que *MODY3* se producía por mutaciones en el gen *HNF1α*⁵; y *MODY1*, por mutaciones en el gen *HNF4α*⁶. En las enfermedades monogénicas como MODY, causadas por mutaciones únicas y en las que se dispone de familias numerosas, la clonación posicional constituye un método valioso. En la DT2 se han llevado a cabo diversas investigaciones amplias del genoma. A diferencia de la diabetes tipo 1, en la que se ha identificado la región HLA como el principal locus predisponente¹⁴, no se han demostrado grandes picos únicos de vinculación, y el progreso en la clonación posicional de los genes de la DT2 ha sido lento. En la actualidad, el gen *Calpain-10* es el único gen de la DT2 que se ha descubierto mediante una investigación global del genoma^{15,16}. En las investigaciones del genoma, la replicación uniforme de señales de vinculación relativamente pequeñas implica una variación en diversas regiones cromosómicas¹⁷, pero el éxito limitado de la clonación posicional sugiere que los estudios sobre los genes candidatos son también importantes para identificar las variables de susceptibilidad a la DT2.

Son diversos los motivos por los cuales puede considerarse a un gen como candidato a la susceptibilidad para la DT2 (fig. 1), a saber: el conocimiento del papel biológico de las proteínas codificadas; puede constituir un candidato posicional si se encuentra bajo un pico de vinculación; puede quedar implicado en los estudios de animales transgénicos; o bien, porque las mutaciones graves dan lugar a la diabetes monogénica humana. Los genes *MODY* pueden quedar incluidos en todas estas categorías. Como hecho importante, dado que las mutaciones heterocigóticas en los genes *MODY* dan lugar a diabetes, ello demuestra que la proteína que codifican es un componente bioquímico clave de la función normal de las células beta, y que la disminución de su valor no puede compensarse. Las variantes comunes de los genes *MODY* son unos firmes candidatos a desempeñar un papel en la DT2 humana y en los rasgos afines a la misma, debido a que un pequeño cambio en la expresión de uno de estos genes, o una alteración en la actividad de la proteína expresada, predisponen probablemente a la elevación de la glucemia. En esta revisión se consideran los estudios recientes sobre las variaciones comunes de los genes *MODY*, como método para identificar las variantes de susceptibilidad genética a la DT2.

GENES MODY EN LA DIABETES TIPO 2

Cinco de los genes *MODY* son factores de transcripción de las células beta; el sexto es una enzima glucolítica, la glucocinasa. En la tabla 2 se ofrecen descripciones de los 6 genes *MODY*, junto con un resumen de las variantes comu-

nes de estos genes que se han asociado convincentemente con la DT2 o con un rasgo afín.

GENES MODY DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN

Los genes *MODY* del factor de transcripción de las células beta forman parte de una red reguladora que es esencial para el desarrollo, la diferenciación y la supervivencia adecuados de las células beta¹⁸. En contraste con las mutaciones de la glucocinasa, las mutaciones de *HNF1α*, *HNF1β*, *HNF4α*, *IPF1* y *NeuroD1* causan una grave disfunción progresiva de las células beta¹ (tabla 1).

HNF1α

Las mutaciones en *HNF1α* son la causa más frecuente de MODY en el Reino Unido, siendo responsables del 63% de los casos aproximadamente¹⁹. Existen pruebas convincentes de que las variantes comunes del gen *HNF1α* son también importantes para la susceptibilidad a la DT2. En un amplio estudio del genoma de familias finlandesas DT2 insulino-deficientes se identificó el pico de vinculación NIDDM2, que coincide con el locus *MODY3* en el cromosoma 12q24²⁰. En algunas investigaciones posteriores efectuadas en poblaciones diferentes también se han hallado pruebas de vinculación en esta región genómica^{17,21}.

Variación común en *HNF1α* y DT2 en la población Oji-Cree

La prueba más convincente del papel que desempeñan las variantes comunes de *HNF1α* en la predisposición a la DT2 proviene de la población Oji-Cree de North-Western Ontario y Manitoba, Canadá. Esta población india nativa, que vive aislada, tiene una de las mayores prevalencias mundiales de diabetes tipo 2²². Se ha visto que una variante del gen *HNF1α*, *G319S*, que es particular del grupo Oji-Cree y común en el mismo, predispone en gran medida a la diabetes tipo 2²³. La frecuencia del alelo *S319* es aproximadamente

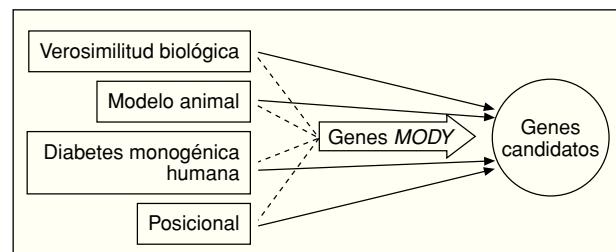
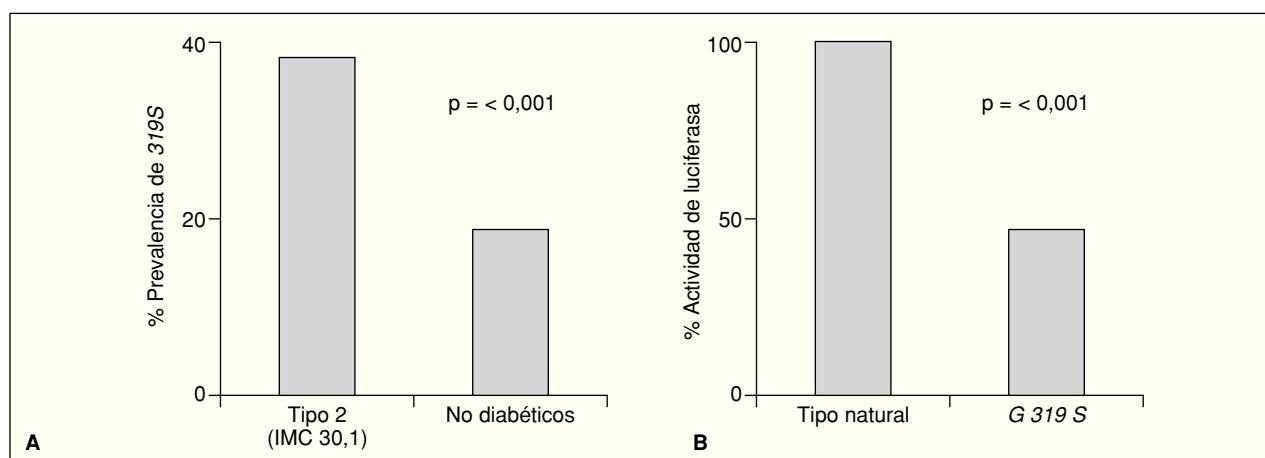


Fig. 1. Los genes MODY cumplen todos los requisitos de un buen gen candidato para la DT2.

TABLA 2. Genes MODY, su función, presentación clínica y variantes comunes de los genes que se asocian consistentemente con DT2 o con un rasgo afín

Subtipo de MODY	Gen	Fenotipo monogénico	Peso de las pruebas sobre el desempeño de un papel en la predisposición a la DT2	Variantes comunes asociadas convincentemente con la DT2 o con un rasgo afín
MODY1	<i>HNF4α</i>	Disfunción grave y progresiva de las células beta	Intenso	Variación del promotor P2 FAM = 25%; RR = 1,3-1,5 Citas 45 y 46
MODY2	<i>GCK</i>	Hiperglucemia estable, leve o moderada; glucemia regulada, pero a un nivel más alto	Débil para la DT2, pero intenso para el desempeño de un papel en la variación de glucemia basal	<i>GCK(-30)</i> FAM = 18%; efecto cuantía GPA = 0,08Mm Cita 77 G319S
MODY3	<i>HNF1α(TCF1)</i>	Disfunción grave y progresiva de las células beta	Intenso	FAM = 9%; RR = 2-4 Citas 23 y 26
MODY4	<i>IPF1(PDX1)</i>	Disfunción grave y progresiva de las células beta, agenesia pancreática en el mutante homocigótico	Moderado/intenso	Múltiples variantes missense FAM ~ 1%; RR = 2-3 Citas 50-52
MODY5	<i>HNF1β(TCF2)</i>	Disfunción grave y progresiva de las células beta, anomalías renales y genitales (REF)	Débil, pero no se ha publicado un número suficiente de estudios a gran escala	Ninguna hasta el momento
MODY6	<i>NeuroD1 (BETA2)</i>	Disfunción grave y progresiva de las células beta	Débil, pero no se ha publicado un número suficiente de estudios a gran escala	Ninguna hasta el momento

FAM: frecuencia del alelo menor; *GCK*: glucocinasa; DT2: diabetes tipo 2; GPA: glucosa plasmática en ayunas; GSA: glucosa sanguínea en ayunas.



del 9% en los controles no diabéticos, y del 21% en los diabéticos de tipo 2 ($p < 0,001$) (fig. 2a). La probabilidad relativa de DT2 en los heterocigóticos G319S es de 1,97 (1,44-2,70), y de 4,00 (2,65-6,03) en los portadores homocigóticos de S319, en comparación con los homocigóticos del tipo natural. En las mutaciones MODY3, la haploinsuficiencia es el mecanismo más habitual de la mutación²⁵. Suele haber una grave pérdida funcional (> 95%) del alelo mutado. En contraste con las mutaciones MODY3, los estudios funcionales *in vitro* han demostrado que el producto alélico S319 *HNF1α* da lugar a una reducción aproximada del 50% en la actividad de transactivación²⁶ (fig. 2b). Dado que esta variante sólo causa una pérdida parcial en la función de *HNF1α*, para que se desarrolle la diabetes es necesaria la presencia de otros factores de estrés, como la obesidad y la resistencia a la insulina; ello explica que los pacientes MODY3 y los diabéticos tipo 2 de la población Oji-Cree tengan unos fenotipos clínicos diferentes²⁶.

Variantes comunes de *HNF1α* y DT2 en otras razas

Aparte de la población Oji-Cree, no se ha identificado ninguna otra variante comparable de *HNF1α* en la susceptibilidad a la DT2. En la población de raza blanca existen 3 polimorfismos sin sentido comunes: A98V, I27L y S487N²⁷. La variante A98V se asoció con una disminución del 20% en la respuesta de los valores plasmáticos del péptido C y de la insulina a los 30 min en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), realizada en 240 individuos daneses de raza blanca y de mediana edad con tolerancia normal a la glucosa (TNG)²⁸. En otra cohorte de 377 sujetos jóvenes con TNG, esta asociación se observó solamente en individuos homocigóticos V98 (de los cuales sólo había 2, pero que demostraron unas disminuciones del 39 y del 44% en la respuesta aguda del péptido C en la PTGO). El estudio no aportó pruebas sobre un papel predisponente a la DT2 (245 casos frente a 240 controles, probabilidad relativa (PR) =

0,83 [0,44-1,58], $p = 0,69$). El resultado del péptido C a los 30 min se reprodujo en un segundo estudio de 231 sujetos TNG, familiares de primer grado de probandos con DT2²⁹. En cambio, en un estudio de 156 individuos chinos y 222 finlandeses³⁰ se demostró una asociación significativa del alelo V con la DT2 (PR en los sujetos chinos = 2,69 [0,32-∞; PR en los sujetos finlandeses = 2,20 [0,93-5,20], p combinada = 0,01), pero en 295 sujetos TNG y en 38 con intolerancia a la glucosa (IG) no se demostró que disminuyera la función de las células beta (aunque los autores no presentaron los datos sobre el péptido C). La reproducción del resultado de A98V se ha visto dificultada por su baja frecuencia (frecuencia del alelo menor [FAM] ~4% en los europeos de raza blanca) y por su aparente ausencia en los individuos chinos³¹, judíos ashkenazi³² e indios pima³³. Es necesario un estudio a gran escala para confirmar la asociación con la función de las células beta y la DT2. No hay pruebas de que la variante S487N (FAM 30-45%) influya sobre la función de las células beta o sobre el riesgo de presentar DT2^{27,28,30,32-35}.

Se ha observado una asociación variable del polimorfismo I27L con la diabetes tipo 2 (FAM 25-45%)^{27,28,30,32-35}. No se halló ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la variante en un estudio inicial de 245 pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) y en 250 sujetos de control, de edad similar, con tolerancia a la glucosa (PR = 1,29 [0,98, 1,70], $p = 0,09$)²⁷. En estudios realizados posteriormente en poblaciones de individuos chinos (PR = 1,55 [0,96-2,51], $p = 0,09$)³⁰, finlandeses (PR = 1,27 [0,86-1,87], $p = 0,27$)³⁰, judíos ashkenazi (PR = 1,09 [0,75-1,57], $p = 0,76$)³² e indios pima (PR = 0,91 [0,54-1,53])³³ tampoco se observó asociación, pero en todos los casos se trataba de grupos pequeños. Aunque estos estudios no han aportado individualmente diferencias significativas, en conjunto la literatura publicada apoya al parecer un ligero efecto del alelo Leucine sobre la predisposición a la DT2 (PR ~ 1,2). Dado que todos los estudios realizados hasta el momento no han tenido la potencia suficiente para detectar una PR de dicha cuantía, es necesaria la confirmación con un metaanálisis y con un estudio de replicación cuya potencia sea suficiente.

Hay algunas pruebas de que la variante I27L influye sobre la función de las células beta. En un estudio realizado en individuos daneses que eran familiares en primer grado de

probandos con DT2, en la PTGO se halló a los 30 min una disminución del 32% en la concentración sérica del péptido C ($p = 0,01$), y un descenso del 39% la concentración sérica de insulina ($p = 0,02$)³⁴. Sin embargo, en una cohorte 3 veces mayor, de 230 sujetos con TNG, hijos de probandos que presentaban DT2, no se reprodujeron estos resultados³⁴. En un estudio posterior realizado en 60 sujetos de raza blanca con tolerancia a la glucosa se halló un efecto significativo del polimorfismo I27L sobre la primera y la segunda fase de la respuesta insulínica³⁵, aunque en otros estudios a mayor escala no se halló asociación con la función de las células beta^{28,30}.

Cada vez se pone más de manifiesto que es necesario realizar estudios de asociación bien diseñados, con potencia suficiente y a gran escala para detectar la reproducibilidad de las pequeñas señales poligénicas³⁶⁻³⁸, y se espera la confirmación o la refutación, a una escala suficiente, del efecto de estas variantes *HNF1α*. Incluso aunque A98V y/o I27L sean variantes causales y desempeñen algún papel en la patología molecular de la DT2, probablemente no explican la señal de vinculación observada en el *locus HNF1α*; es probable que tengan importancia a este respecto otras variantes *HNF1α*, mudas o no codificantes. Al igual que ocurre con todos los genes candidatos, las respuestas definitivas sobre el papel de la variante común *HNF1α* en la DT2 sólo se lograrán mediante un análisis detallado del desequilibrio de ligamiento y de la estructura de los haplotipos de la región, seguido de estudios de asociación a gran escala basados en el marcaje de los haplotipos SNP (htSNP)³⁹.

HNF4α

Varios análisis amplios del genoma en la DT2 han demostrado la existencia de ligamiento a 20q12-13.1¹⁷, donde reside el gen *HNF4α*. En el análisis inicial de las regiones de codificación y del promotor P1 no se identificó ninguna variante de *HNF4α* que se asociara significativamente con la DT2 y explicara la ligamiento observada^{40,41}. Sin embargo, el descubrimiento y la caracterización de un promotor alternativo, P2, ha llevado a reanalisar el papel del gen *HNF4α* en la DT2⁴². La figura 3 muestra un diagrama esquemático del gen *HNF4α*, con los promotores P1 y P2. El promotor P2 ocurre a 46kb de distancia, en sentido anterógrado, del sitio inicial de transcripción de *HNF4α*, y se ha

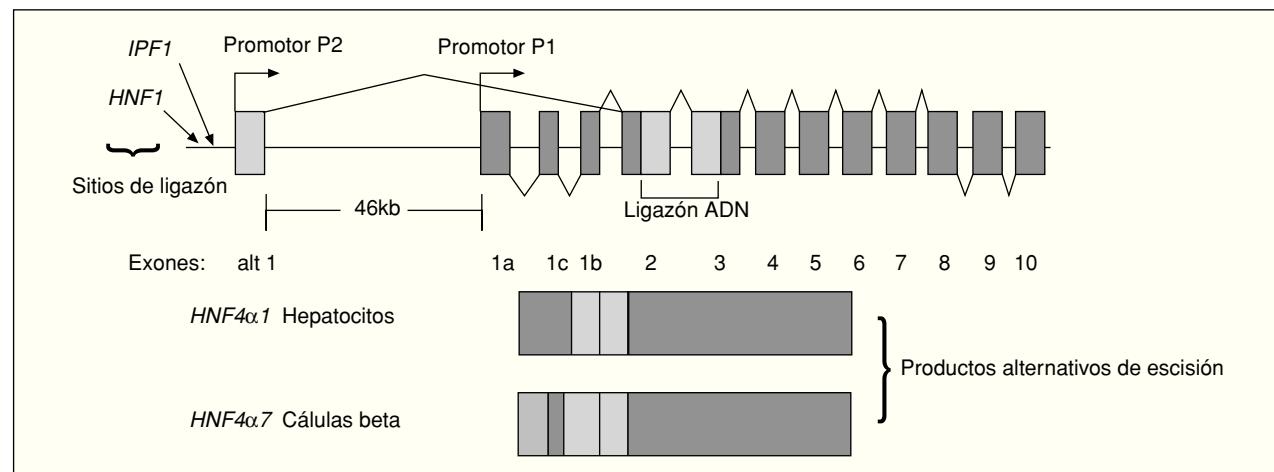


Fig. 3. Representación esquemática del gen *HNF4α*, con el promotor P2 alternativo. El isómero predominante en el hepatocito es *HNF4α1*, que utiliza el promotor P1 y el exón 1a. En contraste, el isómero predominante en la célula beta es *HNF4α7*, que utiliza el promotor P2 y el exón 1 alternativo. En ambos isómeros quedan escindidos los exones 1c y 1b.

observado que es activo en las células beta pancreáticas y en los hepatocitos⁴². Las transcripciones que surgen del promotor P1 son más abundantes en los hepatocitos; en cambio, en las células beta predomina la variante de escisión P2 *HNF4α*. El promotor P2 contiene sitios de ligamientos funcionales para los productos de los genes MODY del otro factor de transcripción, y se ha observado que las mutaciones en los sitios *IPF-1* y *HNF4α* en el promotor P2 se coseguran con MODY^{42,43}. Por lo tanto, el promotor P2 es un importante nodo en la compleja red reguladora de las células beta que conecta los factores de transcripción MODY. Se ha sugerido que esta alternancia 5' final de la unidad de transcripción *HNF4α* podría servir de gran objetivo para la interferencia transcripcional, y que las variantes en esta región podrían explicar el ligamiento de la diabetes tipo 2 con esta área genómica⁴².

En un análisis inicial del promotor P2 y del primer exón alternativo, en sujetos con diabetes tipo 2 de comienzo juvenil y en probandos de familias con ligamiento al cromosoma 20, se identificaron sólo variantes raras que carecían de significado biológico⁴⁴. Sin embargo, en un estudio reciente efectuado en una población de judíos ashkenazi en la que se había demostrado previamente ligamiento al cromosoma 20q12-13.1 y donde se utilizó el marcaje del haplotipo SNP de una región de 78kb en torno a *HNF4α*, se halló una asociación de 2 de los htSNP con la DT2⁴⁵. Uno de ellos era un SNP intrónico 3' (frecuencia del alelo menor 29,2% en los casos, frente a 21,7% en los controles, $p = 0,0028$, PR 1,49 [1,15-1,90]). Como hecho de sumo interés, el segundo SNP (P2 SNP) se localizó aproximadamente a 3,9 kb de distancia, en sentido anterógrado, de P2 (frecuencia del alelo menor 26,9% en los casos, frente a 20,3% en los controles, $p = 0,0078$, PR 1,46 [1,12-1,91]). Se observó que P2 SNP formaba parte de un bloque haplotípico > 10kb asociado a la DT2, que se extendía a 5' del promotor P2. En las familias donde el probando es portador al menos de un alelo de riesgo, P2 SNP puede ser responsable de la mayor parte de la señal de ligamiento observado en el cromosoma 20q en esta población. Es importante señalar que la asociación P2 SNP y el perfil de ligamiento fraccionado se observaron independientemente en una muestra finlandesa⁴⁶, lo que habla muy a favor de la presencia de variantes del elemento regulador que contribuyen al riesgo de la DT2. Como la región del promotor P2 parece ser un nodo clave en la red de células beta pancreáticas, es posible que ocurran interacciones gen-gén con variantes en los otros genes *MODY*.

Este trabajo sobre *HNF4α* demuestra asimismo la importancia de efectuar un análisis global del desequilibrio de ligamiento y del haplotipo en la región de un gen candidato. La funcionalidad de la región anterógrada del promotor P2 no era evidente, y pasó por alto la asociación P2 SNP al concentrar la atención sobre los "SNP candidatos" en la región del codificación del gen y en las inmediaciones de la misma.

IPF-1

IPF-1 (conocido también como *PDX1*) es clave en el desarrollo del páncreas y también en los islotes maduros, donde interviene en la transcripción del gen de la insulina^{47,48}. La importancia de *IPF-1* en la función pancreática humana queda demostrada por el efecto de las mutaciones raras: los portadores de mutaciones homocigóticas se presentan con agenesia pancreática⁴⁹, y los mutantes heterocigóticos desarrollan MODY⁸. Se ha observado que una mutación en el sitio de unión *IPF-1* del promotor P2 *HNF4α* cosegura con MODY⁴². Un estudio inicial de asociación sugirió que 3 polimorfismos de codificación, C18R, D76N y R197H, se pre-

sentan aproximadamente en el 1% de la población de raza blanca del Reino Unido, y que los sujetos predisponentes a la diabetes tipo 2 tienen un riesgo relativo de 3⁵⁰. En trabajos *in vitro* se sugirió además que estas variantes influyen sobre la función de *IPF-1*⁵⁰. En estudios realizados en Francia y Suecia se mostró también que las mutaciones funcionales predisponían a la diabetes tipo 2, especialmente cuando los sujetos se diagnosticaban antes de los 50 años de edad^{51,52}. La baja frecuencia (en algunas poblaciones estas variantes se hallaban ausentes) y las múltiples variantes detectadas indican que los estudios tienen una escasa potencia estadística; ello puede explicar que en otros estudios no se hayan reproducido estos hallazgos⁵³⁻⁵⁵.

NEUROD1 Y HNF1β

Se han realizado escasos análisis sobre el papel de *NeuroD1* y *HNF1β* en la DT2. En las poblaciones cribadas hasta el momento, la única variante común (FAM > 5%) de codificación *NeuroD1* que se ha identificado es Ala45Thr. *NeuroD1* ocurre en las proximidades del pico de ligamiento IDDM7, y la mayoría de los trabajos se han enfocado sobre el papel de esta variante en la diabetes tipo 1. Como ocurre típicamente en los estudios de asociación genética³⁸, el estudio positivo inicial sugirió un papel importante del alelo Thr45 en la predisposición a la diabetes tipo 1 (DT1)⁵⁶, pero el apoyo a esta hipótesis fue generalmente escaso o nulo en estudios posteriores⁵⁷⁻⁶¹. En conjunto, la literatura publicada apoyaba al parecer la existencia de una asociación, hasta que en un estudio a gran escala se observó que ello era improbable^{61a}. La prueba de que las variantes de *NeuroD1* desempeñen un papel en la susceptibilidad a la DT2 es más limitada^{59,62}, pero se está a la espera de un análisis global de este gen. Lo mismo cabe decir de *HNF1β*, sobre el cual se han realizado pocos estudios^{63,64}.

FACTOR MODY NO DE TRANSCRIPCIÓN: GLUCOCINASA

Las mutaciones en el gen de la glucocinasa (*GCK*) causan MODY2¹. *GCK* codifica a la glucocinasa que, en las células beta pancreáticas y en los hepatocitos, cataliza el primer paso limitante del metabolismo de la glucosa. El papel regulador clave de la glucocinasa en las células beta ha conducido a que se describa como el "sensor de la glucosa en las células beta pancreáticas"⁶⁵. El fenotipo MODY2 se caracteriza por una leve hiperglucemia en ayunas (usualmente entre 5,5 mmol/l-8,5 mmol/l) que dura toda la vida, aunque empeora escasamente con la edad¹. A menudo los pacientes no requieren tratamiento y la concentración de glucosa se encuentra habitualmente tan sólo justo por encima del rango normal de la población. La fisiopatología subyacente consiste en un aumento del umbral de la glucosa plasmática, debido a una disminución en la sensibilidad de la glucocinasa frente a la glucosa. La secreción de insulina queda regulada de acuerdo con este umbral más alto de glucemia⁶⁶. Además de causar una ligera hiperglucemia, las mutaciones de la glucocinasa afectan también al peso de nacimiento⁶⁷. Los hijos de madres con una mutación de la glucocinasa presentan un mayor peso al nacer (aumento ~ 600 g), debido a un aumento de la secreción fetal de insulina en respuesta a la hiperglucemia materna. A la inversa, si el feto hereda una mutación *GCK*, disminuye su sensibilidad a la glucosa, se reduce la secreción de insulina fetal y estos niñospesan por término medio 500 g menos al nacer.

El efecto de las mutaciones raras sobre la sensibilidad a la glucosa y sobre el peso de nacimiento sugiere que las variantes comunes de *GCK* pueden explicar algunas de las va-

riaciones de estos rasgos cuantitativos dentro de una población. Al secuenciar a 100 individuos de raza blanca del Reino Unido no emparentados, no se observaron polimorfismos comunes (FAM > 5%) en la región de codificación de *GCK* (Weedon, Ellard y Frayling, datos no publicados). Por lo tanto, la mayoría de los estudios de asociación de *GCK* se han concentrado en una variante A a G, con frecuencia del alelo menor del 18%, en la región del promotor de las células insulares, *GCK*(-30). *GCK*(-30) ocurre a 30bp de distancia de *GCK*, en sentido anterógrado, en una región donde se halla una estrecha homología entre el ser humano, el ratón y la rata (sitio web Santa Cruz: <http://genome.ucsc.edu>) y se ha observado que la mutagénesis de transversión de una secuencia de 10bp que incluye a *GCK*(-30) afecta a la expresión de *GCK*⁶⁸. Por lo tanto, es probable que *GCK*(-30) ejerza una cierta influencia sobre la expresión de *GCK*. Se han realizado diversos estudios de asociación sobre la variante *GCK*(-30)⁶⁹⁻⁷⁶, pero los resultados han sido contradictorios. Estos estudios se han concentrado sobre la asociación con mediciones dinámicas de la tolerancia a la glucosa, la intolerancia a la glucosa y la DT2. Las pruebas realizadas sobre rasgos cuantitativos no tan directamente relacionados con el fenotipo monogénico, junto a su tamaño relativamente pequeño, explican que estos estudios previos de *GCK*(-30) no hayan mostrado asociación. En 4 de 8 estudios publicados se han presentado resultados de glucosa plasmática en ayunas (GB). En el estudio de menor tamaño⁷⁰ (n = 65) se demostró una asociación significativa del alelo A con la cifra de GB (GG = 5,3 mmol/l, frente a A* = 5,8 mmol/l, p < 0,05) en sujetos con TNG en situación basal; sin embargo, los resultados no se reprodujeron en un seguimiento de 5 años. En los otros 3 estudios^{69,72,75} no se observaron tendencias significativas de aumento de la GB con el alelo A en *GCK*(-30).

Más recientemente, mediante grandes cohortes de individuos normoglucémicos (n total = 2.000), hemos demostrado que *GCK*(-30) contribuye verdaderamente a la variación poblacional en los valores de glucemia en ayunas. Los portadores de un alelo A en *GCK*(-30) tienen unas cifras de glucosa en ayunas (GB) aproximadamente 0,08 mM más elevadas que los sujetos homocigóticos para el alelo G⁷⁷. Además, al estudiar a 5.567 madres e hijos hemos demostrado que las madres portadoras de un alelo A en *GCK*(-30) tienen hijos que pesan 68 g más al nacer⁷⁷. Dado el efecto relativamente pequeño de la variación *GCK*(-30) sobre la GB, es improbable que ejerza una influencia importante sobre la susceptibilidad a la DT2. Sin embargo, ello constituye un ejemplo excelente del modo como los alelos comunes de un gen, en el que las mutaciones raras causan un trastorno monogénico, pueden ejercer unos pequeños efectos, aunque prevalentes, sobre un rasgo poligénico relacionado.

Es posible que *GCK*(-30) no sea la única variante de *GCK* que influye sobre la actividad de la glucocinasa: otros polimorfismos *GCK* pueden contribuir a la variación poblacional de los valores de glucemia y del peso de nacimiento. Es necesario realizar estudios en grandes cohortes sobre haplotipos y desequilibrios de ligamiento para identificar los SNP más informativos en la región *GCK*, y tipificar estos haplotipos que marcan los SNP (htSNP).

OTROS GENES “MONOGÉNICOS” Y DIABETES TIPO 2

Además de MODY, se ha observado que variantes comunes de otros genes donde las mutaciones raras causan un fenotipo relacionado con la diabetes, predisponen a la DT2. Las mutaciones en *PPAR* causan una grave resistencia a la insulina⁷⁸, y la variante común Pro12Ala fue el primer poli-

morfismo que se asoció consistentemente con la DT2; el alelo Pro12 confiere una probabilidad relativa de 1,25³⁶. Se ha observado que las mutaciones con pérdida de función en el gen *Kir6.2* causan el hiperinsulinismo familiar^{79,80}, y recientemente se ha observado también que las mutaciones activantes de *Kir6.2* son una causa común de la diabetes neonatal permanente de los jóvenes (DNPJ)⁸¹. Existen pruebas convincentes de que el alelo K del polimorfismo común E23K predispone a la diabetes tipo 2 con una PR de ~1,2^{37,82}.

CONCLUSIÓN

El hecho de que las mutaciones heterocigóticas de los genes *MODY* den lugar a diabetes demuestra que la pérdida parcial de función de este gen no puede compensarse por otras vías bioquímicas o celulares en las células beta pancreáticas. Por lo tanto, las variantes comunes de los genes *MODY* se hallan entre los candidatos más idóneos para explicar una parte de la variación poblacional en el riesgo para la DT2 o para un rasgo poligénico afín. En la presente revisión se ha ilustrado lo dicho, al mostrar que las variaciones comunes de MODY y de otros genes de la diabetes monogénica predisponen a la DT2 e influyen sobre los rasgos afines a la diabetes. Además, es necesario realizar análisis globales a gran escala sobre el papel de los genes *MODY* en la susceptibilidad a la DT2.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos dar las gracias a nuestros colegas en Exeter y en los otros centros que han contribuido a nuestros estudios sobre MODY y la genética de la diabetes tipo 2. También agradecemos el gentil apoyo económico recibido de Diabetes UK y Wellcome Trust para el trabajo genético realizado en Exeter, descrito en este estudio. ATH es un Wellcome Trust Clinical Research Fellow.

BIBLIOGRAFÍA

1. Owen K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:309-23.
2. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, Patel P, Tanizawa Y, Chiu KC, et al. Linkage of type 2 diabetes to the *glucokinase* gene. *Lancet* 1992;339:1307-10.
3. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, et al. Nonsense mutation in the *glucokinase* gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;356:721-2.
4. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;356:162-4.
5. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatic nuclear factor 1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (*MODY3*). *Nature* 1996;384:455-8.
6. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (*MODY1*). *Nature* 1996;384:458-60.
7. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn B, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1b gene (*TCF2*) associated with MODY. *Nature Genetics* 1997;17:384-5.
8. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (*MODY4*) linked to *IPF1*. *Nat Genet* 1997;17:138-9.
9. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in *NEUROD1* are associated with the development of Type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.
10. Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med* 2002;34:207-16.
11. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.
12. Glyn A, McCarthy M. The genetics of type 2 diabetes. En: Dunger D, Bains S, editors. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*; Harcourt; 2001. p. 293-308.
13. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). En: McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, John Hopkins University (Bal-

Weedon MN, et al. La contribución de la diabetes tipo MODY a nuestros conocimientos sobre los mecanismos moleculares que intervienen en la diabetes tipo 2

- timore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000.
14. Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun* 2002;3:235-49.
 15. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000;26:163-75.
 16. Weedon MN, Schwarz PE, Horikawa Y, Iwasaki N, Illig T, Holle R, et al. Meta-analysis and a large association study confirm a role for calpain-10 variation in type 2 diabetes susceptibility. *Am J Hum Genet* 2003;73:1208-12.
 17. McCarthy MI. Growing evidence for diabetes susceptibility genes from genome scan data. *Curr Diab Rep* 2003;3:159-67.
 18. Ferrer J. A genetic switch in pancreatic beta-cells: implications for differentiation and haploinsufficiency. *Diabetes* 2002;51:2355-62.
 19. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, et al. beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 2001;50(Suppl 1):S94-100.
 20. Mahtani MM, Widen E, Lehto M, Thomas J, McCarthy M, Brayer J, et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nat Genet* 1996;14:90-4.
 21. Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsdottir V, Einarsdottir AS, et al. Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34-q35.2. *Am J Hum Genet* 2003;73:323-35.
 22. Hegele RA, Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Barrett PH, Cao H. Genes, environment and Oji-Cree type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2003;36:163-70.
 23. Hegele RA, Cao H, Harris SB, Hanley AJ, Zinman B. The hepatic nuclear factor-1alpha G319S variant is associated with early-onset type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol & Metab* 1999;84:1077-82.
 24. Abderrahim E, Ben Moussa F, Ben Abdallah T, Hedri H, Goucha R, Ben Hamida F, et al. Glomerulocystic kidney disease in an adult presenting as end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1276-8.
 25. Harries LW, Hattersley AT, Ellard S. Messenger RNA transcripts of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene containing premature termination codons are subject to nonsense-mediated decay. *Diabetes* 2004;53:500-4.
 26. Triggs-Raine BL, Kirkpatrick RD, Kelly SL, Norquay LD, Cattini PA, Yamagata K, et al. *HNF-1alpha G319S*, a transactivation-deficient mutant, is associated with altered dynamics of diabetes onset in an Oji-Cree community. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4614-9.
 27. Urhammer SA, Rasmussen SK, Kaisaki PJ, Oda N, Yamagata K, Moller AM, et al. Genetic variation in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in Danish Caucasians with late onset NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:473-5.
 28. Urhammer SA, Fridberg M, Hansen T, Rasmussen SK, Moller AM, Clausen JO, et al. A prevalent amino acid polymorphism at codon 98 in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene is associated with reduced serum C-peptide and insulin responses to an oral glucose challenge. *Diabetes* 1997;46:912-6.
 29. Urhammer SA, Hansen T, Ekstrom CT, Eiberg H, Pedersen O. The Ala/Val98 polymorphism of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene contributes to the interindividual variation in serum C-peptide response during an oral glucose tolerance test: evidence from studies of 231 glucose-tolerant first degree relatives of type 2 diabetic probands. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4506-9.
 30. Rissanen J, Wang H, Miettinen R, Karkkainen P, Kekalainen P, Mykkonen L, et al. Variants in the hepatocyte nuclear factor-1alpha and -4alpha genes in Finnish and Chinese subjects with late-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1533-8.
 31. Deng H, Tang WL, Liu Z. Relationship between Ala98Val variant of hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene and late-onset type 2 diabetes in Han nationality. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2003;28:93-4.
 32. Behn PS, Wasson J, Chayen S, Smolovitch I, Thomas J, Glaser B, et al. Hepatocyte nuclear factor-1alpha coding mutations are an uncommon contributor to early-onset type 2 diabetes in Ashkenazi Jews. *Diabetes* 1998;47:967-9.
 33. Baier LJ, Permana PA, Traurig M, Dobberfuhl A, Wiedrich C, Sutherland J, et al. Mutations in the genes for hepatocyte nuclear factor (HNF)-1alpha, -4alpha, -1beta, and -3beta; the dimerization cofactor of HNF-1; and insulin promoter factor 1 are not common causes of early-onset type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care* 2000;23:302-4.
 34. Urhammer SA, Moller AM, Nyholm B, Ekstrom CT, Eiberg H, Clausen JO, et al. The effect of two frequent amino acid variants of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene on estimates of the pancreatic beta-cell function in Caucasian glucose-tolerant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3992-5.
 35. Chiu KC, Chuang LM, Chu A, Wang M. Transcription factor 1 and beta-cell function in glucose-tolerant subjects. *Diabet Med* 2003;20:225-30.
 36. Althuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl M-C, Nemesh J, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;26:76-80.
 37. Glyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, 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;52:568-72.
 38. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002;4:45-61.
 39. Johnson GC, Esposito L, Barratt BJ, Smith AN, Heward J, Di Genova G, et al. Haplotype tagging for the identification of common disease genes. *Nat Genet* 2001;29:233-7.
 40. Ghosh S, Watanabe RM, Hauser ER, Valle T, Magnuson VL, Erdos MR, et al. Type 2 diabetes: evidence for linkage on chromosome 20 in 716 Finnish affected sib pairs. *PNAS* 1999;96:2198-203.
 41. Permutt MA, Wasson J, Love-Gregory L, Ma J, Skolnick G, Suarez B, et al. Searching for type 2 diabetes genes on chromosome 20. *Diabetes* 2002;51(Suppl 3):S308-15.
 42. Thomas H, Jaschitzky K, Bulman M, Frayling TM, Mitchell SMS, Roosen S, et al. A distant upstream promoter of the *HNF-4alpha* gene connects the transcription factors involved in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mol Genet* 2001;10:2089-97.
 43. Hansen SK, Parrizas M, Jensen ML, Pruhova S, Ek J, Boj SF, et al. Genetic evidence that *HNF-1alpha*-dependent transcriptional control of *HNF-4alpha* is essential for human pancreatic beta cell function. *J Clin Invest* 2002;110:827-33.
 44. Mitchell SMS, Vaxillaire M, Thomas H, Parrizas M, Benmezroua Y, Costa A, et al. Rare variants identified in the *HNF-4a* b-cell specific promoter and alternative exon 1 lack biological significance in maturity onset diabetes of the young and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002;in press.
 45. Love-Gregory LD, Wasson J, Ma J, Jin CH, Glaser B, Suarez BK, et al. A common polymorphism in the upstream promoter region of the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an ashkenazi jewish population. *Diabetes* 2004;53:1134-40.
 46. Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, Peck EC, Hollstein P, Skol AD, et al. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene predicts susceptibility to Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004;53:1141-9.
 47. Macfarlane WM, Smith SB, James RFL, Clifton AD, Doza YN, Cohen P, et al. The p38/reactivating kinase mitogen activated protein kinase cascade mediates the activation of the transcription factor IUF1 and insulin gene transcription by high glucose in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 1997;272:20936-44.
 48. Macfarlane WM, McKinnon CM, Felton-Edkins ZA, Cragg H, James RFL, Docherty K. Glucose stimulates translocation of the homeodomain transcription factor PDX1 from the cytoplasm to the nucleus in pancreatic β -cells. *J Biol Chem* 1999;274:1011-6.
 49. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997;15:106-10.
 50. Macfarlane W, Frayling T, Ellard S, Evans J, Allen L, Bulman M, et al. Missense mutations in the *insulin promoter factor 1 (IPF-1)* gene predispose to Type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999;104: R33-R9.
 51. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, Durand E, Stanojevic V, Dina C, et al. Defective mutations in the *insulin promoter factor-1 (IPF-1)* gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:R41-8.
 52. Weng J, Macfarlane WM, Lehto M, Gu HF, Shepherd LM, Ivarsson SA, et al. Functional consequences of mutations in the *MODY4* gene (*IPF1*) and coexistence with *MODY3* mutations. *Diabetologia* 2001;44:249-58.
 53. Silver K, Shetty A. IPF-1 gene variation and the development of type 2 diabetes. *Mol Genet Metab* 2002;75:287-9.
 54. Reis AF, Ye WZ, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Mutations in the *insulin promoter factor-1* gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2000;143:511-3.
 55. Hansen L, Urioste S, Petersen HV, Jensen JN, Eiberg H, Barbetti F, et al. Missense mutations in the human *insulin promoter factor-1* gene and their relation to maturity-onset diabetes of the young and late-onset type 2 diabetes mellitus in caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1323-6.
 56. Iwata I, Nagafuchi S, Nakashima H, Kondo S, Koga T, Yokogawa Y, et al. Association of polymorphism in the neuroD/BETA2 gene with type 1 diabetes in the Japanese. *Diabetes* 1999;48:416-9.
 57. Malecki MT, Klupa T, Moczulski DK, Rogus JI, The Ala45Thr polymorphism of *bETA2/NeuroD1* gene and susceptibility to type 1 diabetes mellitus in caucasians. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:251-4.
 58. Yamada S, Motohashi Y, Yanagawa T, Maruyama T, Kasuga A, Hirose H, et al. *NeuroD/beta2* gene G->A polymorphism may affect onset pattern of type 1 diabetes in Japanese. *Diabetes Care* 2001;24:1438-41.
 59. Hansen L, Jensen JN, Urioste S, Petersen HV, Pociot F, Eiberg H, et al. *NeuroD/BETA2* gene variability and diabetes: no associations to late-onset type 2 diabetes but an A45 allele may represent a susceptibility marker for type 1 diabetes among Danes. *Danish Study Group of Diabetes in Childhood, and the Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group*. *Diabetes* 2000;49:876-8.

60. Dupont S, Dina C, Hani EH, Froguel P. Absence of replication in the French population of the association between *beta 2/NEUROD-A45T* polymorphism and type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 1999;25:516-7.
61. Awata T, Inoue K, Inoue I, Abe T, Takino H, Kanazawa Y, et al. Lack of association of the Ala45Thr variant in the *BETA2/NEUROD1* with type 1 diabetes in Japanese. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;49:61-3.
- 61a Vella A, Howson JM, Barratt BJ, Twells RC, Rance HE, Nutland S et al. Lack of Association of the Ala(45)Thr Polymorphism and Other Common Variants of the NeuroD Gene With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2004;53(4):1158-61.
62. Malecki MT, Cyganek K, Klupa T, Sieradzki J. The Ala45Thr polymorphism of *BETA2/NeuroD1* gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Acta Diabetol* 2003;40:109-11.
63. Ek J, Grarup N, Urhammer SA, Gaede PH, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, et al. Studies of the variability of the *hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta/TCF2)* and the dimerization cofactor of *HNF-1 (DcoH / PCBD)* genes in relation to type 2 diabetes mellitus and beta-cell function. *Hum Mutat* 2001;18:356-7.
64. Babaya N, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Nakagawa Y, Hamada Y, et al. *Hepatocyte nuclear factor-1alpha* gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus in the Japanese population. *Acta Diabetol* 1998;35:150-3.
65. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. [revisión]. *J Clin Invest* 1993;92:2092-8.
66. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45:427-35.
67. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the *glucokinase* gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998;19:268-70.
68. Shelton KD, Franklin AJ, Khoor A, Beechem J, Magnuson MA. Multiple elements in the upstream glucokinase promoter contribute to transcription in insulinoma cells. *Mol Cell Biol* 1992;12:4578-89.
69. Urhammer SA, Hansen T, Clausen JO, Eiberg H, Pedersen O. The g/a nucleotide variant at position -30 in the *beta-cell-specific glucokinase* gene promoter has no impact on the beta-cell function in Danish Caucasians. *Diabetes* 1998;47:1359-61.
70. Stone LM, Kahn SE, Fujimoto WY, Deeb SS, Porte D, Jr. A variation at position -30 of the *beta-cell glucokinase* gene promoter is associated with reduced beta-cell function in middle-aged Japanese-American men. *Diabetes* 1996;45:422-8.
71. Lotfi K, Sund G, Lowe R, Graham J, Landin-Olsson M, Kockum I, et al. The beta cell glucokinase promoter variant is an unlikely risk factor for diabetes mellitus. *Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)*. *Diabetologia* 1997;40:959-62.
72. Yamada K, Yuan X, Ishiyama S, Ichikawa F, Koyama KI, Koyanagi A, et al. Clinical characteristics of Japanese men with *glucokinase* gene beta-cell promoter variant. *Diabetes Care* 1997;20:1159-61.
73. Rissanen J, Saarinen L, Heikkilä S, Kekäläinen P, Mykkänen L, Kuusisto J, et al. *Glucokinase* gene islet promoter region variant (G-->A) at nucleotide -30 is not associated with reduced insulin secretion in Finns. *Diabetes Care* 1998;21:1194-7.
74. Shimokawa K, Sakura H, Otake S, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, et al. Analysis of the *glucokinase* gene promoter in Japanese subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:883-6.
75. Zaidi FK, Wareham NJ, McCarthy MI, Holdstock J, Kalloo-Hosein H, Krook A, et al. Homozygosity for a common polymorphism in the islet-specific promoter of the *glucokinase* gene is associated with a reduced early insulin response to oral glucose in pregnant women. *Diabet Med* 1997;14:228-34.
76. Xiang K, Wu S, Zheng T, Sun D, Wang Y, Pu L. *Glucokinase* gene variants in Chinese subjects with the common form of NIDDM. *Clin Med J (Engl)* 1996;109:859-63.
77. Frayling TM, Weedon MN, Shields B, Knight B, Turner T, Metcalf BS, et al. A common haplotype in the *glucokinase* gene is associated with increased fasting glucose and altered birth weight. [abstract]. *Am J Hum Genet* 2003;73.
78. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999;402:880-3.
79. Thomas PM, Wohlik N, Huang E, Kuhnle E, Rabl W, Gagel RF, et al. Inactivation of the first nucleotide binding fold of sulphonylurea receptor and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Am J Hum Genet* 1996;59:510-8.
80. Thomas PM, Yuyang Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier, Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996;5:1809-12.
81. Gloyne AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the *ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2* gene and permanent neonatal diabetes. [en prensa]. *NEJM* 2004.
82. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glumer C, et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:573-7.