

Nuevos retos en la práctica clínica

Factores genéticos frente a factores ambientales en el desarrollo de la diabetes tipo 2

Genetic vs ambient factors in the development of type 2 diabetes

M.J. Picón, F.J. Tinahones

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Las enfermedades sin etiología clara se prestan al debate entre genética y ambiente, existiendo en la diabetes también esta lucha entre «nature» y «nurture». Tanto un enfoque como otro tienen, en la etiopatogenia de la diabetes, importantes argumentos para su defensa. En el momento actual existe consenso sobre la necesidad de contar con ambas aproximaciones para entender una enfermedad tan compleja como es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Factores genéticos

Las causas monogénicas de DM2 representan sólo un pequeño porcentaje de los casos, y la mayoría del riesgo atribuible a factores genéticos viene dado por aproximaciones poligénicas. No obstante, existen razones bien fundamentadas para pensar en la influencia genética en el desarrollo de la DM2:

- La prevalencia de DM2 es diferente en distintos grupos étnicos a pesar de que éstos vivan en la misma zona. Por ejemplo, dentro de la población adulta de Estados Unidos, la prevalencia es mucho más elevada (entre 3 y 6 veces) en la población afroamericana, en los americanos nativos, en los indios pima y en la población hispana que en la población blanca¹.
- Aproximadamente el 40% de los pacientes con DM2 tiene al menos un familiar que también la presenta¹.
- Los familiares de primer grado de pacientes con DM2 muestran alteraciones del metabolismo de la glucosa mucho antes de desarrollarla, así como una disfunción precoz de la célula beta. Los sujetos delgados sanos hijos de pacientes diabéticos tienen alterado el metabolismo no oxidativo de la glucosa, presentando resistencia a la insulina años antes de que la hiperglucemia aparezca. Además, es sabido que en estos sujetos delgados no diabéticos hijos de padres diabéticos, a medida que aumentan de peso, se deteriora la sensibilidad a la insulina más rápidamente que en los que no tienen antecedentes familiares de diabetes¹.

Fecha de recepción: 26 de mayo de 2010

Fecha de aceptación: 9 de junio de 2010

Correspondencia:

F.J. Tinahones. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Campus Universitario Teatinos, s/n. 29010 Málaga.
Correo electrónico: fjtinahones@terra.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM2: diabetes mellitus tipo 2; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; GWA: *genome wide association*; IMC: índice de masa corporal.

El enorme desarrollo de la biología molecular se las prometía muy felices a la hora de acorralar los factores genéticos que, con los argumentos anteriormente expuestos, se sospechaba que existían. Por ejemplo, los estudios de asociación genómica amplia (*genome wide association* [GWA]), que utilizan *microarrays* de alta densidad, están siendo utilizados para la realización de un cribado del genoma completo con el fin de establecer posibles sitios de asociación. Estos estudios se han aplicado a pacientes diabéticos y han identificado al menos 18 genes constantemente asociados con la DM2². Después del descubrimiento inicial de los genes *FTO* y *MC4R*, se han encontrado 15 *loci* nuevos para el índice de masa corporal (IMC)³. Sin embargo, la contribución al riesgo de DM2 de las numerosas regiones alélicas conocidas es sólo del 10 al 15%⁴, siendo aún menor para el riesgo de obesidad³. El *FTO* es uno de los pocos genes que influyen en el riesgo de obesidad y de DM2.

Por otro lado, cuando se publican los datos de las grandes series de gemelos univitelinos y bivitelinos nos encontramos con que la contribución genética al desarrollo de diabetes de estas cohortes de más de 30 años de seguimiento explica sólo una quinta parte de la covarianza⁵. En la tabla 1 se muestran algunos de los genes implicados en el desarrollo de DM2.

Factores ambientales

La obesidad es, sin duda, la causa fundamental del incremento de la incidencia de DM2. La genética humana se ha mantenido casi sin cambios en los últimos 50.000 años. Y, sin embargo, estamos viviendo un aumento espectacular de la prevalencia de obesidad y diabetes en las últimas décadas, décadas que han coincidido con un cambio drástico en el estilo de vida, con un incremento de la ingesta y un descenso de la actividad física.

Es probable que se haya producido una falta de coincidencia entre los patrones evolutivos y el modo de vida de la sociedad actual. Sería razonable haber evolucionado a que nuestros organismos estén mejor equipados para almacenar energía que para gastarla, lo que confiere una ventaja de supervivencia en los tiempos en que la comida escasea. Esta escasez en el entorno ha sido la que ha encontrado el ser humano en la inmensa mayoría de los últimos 50.000 años. Pero en nuestro entorno actual la comida es abundante y barata y la actividad física no siempre resulta necesaria, especialmente con los avances en el transporte y la tecnología.

Tabla 1. Algunos de los genes que se han relacionado con la predisposición a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Desarrollo pancreático	
Factor de transcripción <i>TCF7L2</i>	Implicado en el desarrollo de la célula beta. Riesgo atribuible de DM2 hasta el 70%
Gen <i>KCNQ1</i>	Codifica la subunidad alfa de una proteína que forma parte de los canales de potasio de la célula beta. Susceptibilidad a diabetes gestacional y neuropatía diabética
Gen <i>WFS1</i>	Implicado en la supervivencia de la célula beta. Asociación con el síndrome de Wolfram y el déficit de <i>glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1)
Secreción de insulina	
Factor de transcripción <i>TCF7L2</i>	Los polimorfismos rs12255372 y rs7903146 se asocian a alteración de la respuesta de la célula beta al efecto incretínico del GLP-1
Gen del receptor alfaadrenérgico <i>ADRA2A</i>	Menor secreción de insulina en respuesta a la glucosa incluso reversible con antagonistas alfaadrenérgicos
Acción de la insulina	
Gen del receptor de la insulina	Mutaciones en asociación con acantosis <i>nigricans</i> e hiperandrogenismos
Genes de sustrato del receptor de insulina IRS-2	Estado de insulinoresistencia hepático
Gen del receptor beta-3-adrenérgico	Baja tasa de metabolismo con riesgo de obesidad y DM2
Gen del receptor PPAR-gamma	Condiciona una diferente sensibilidad a la insulina y el índice de masa corporal

Los estudios a largo plazo de los residentes de Framingham muestran que la obesidad, independientemente de otras variables, tiene un componente social muy fuerte («amigos hacen amigos en grasa»)⁶. Las posibilidades de que una persona se convirtiese en obesa aumentaron en un 57% si tenía un amigo que se volvió obeso en un momento dado. Si uno de los cónyuges se convirtió en obeso, la probabilidad de que el otro cónyuge se volviera también obeso aumentó en un 37%. Estos efectos no se observaron entre los vecinos en la ubicación geográfica inmediata.

Quizás una de las pruebas más contundentes de asociación entre estilo de vida y desarrollo de diabetes es que los estudios donde se ha realizado una intensa modificación del estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio, constatan que estas intervenciones son la mejor manera de prevenir o retrasar la progresión de la diabetes y la obesidad. El Diabetes Prevention Program demostró que la modificación del estilo de vida fue superior a metformina en retrasar el desarrollo de DM2⁷. Por tanto, existe consenso en plantear que los factores ambientales tienen un papel relevante. Entre estos últimos destacan la inactividad física, el incremento de la ingesta y el aumento de las dietas ricas en grasas.

Aunque la ingesta calórica se ha incrementado y la actividad física ha disminuido en las últimas décadas, estos cambios son difíciles de cuantificar. La prevalencia de la obesidad sigue cre-

ciendo año tras año de forma muy importante, sin que cambie de la misma forma el estilo de vida, que parece ser más estable en los últimos años. Se comienza a pensar que pueden existir otros factores que estén participando en el crecimiento exponencial de la prevalencia de obesidad⁸. Uno es el papel de la microflora intestinal, que incluye trillones de microorganismos que viven en el intestino humano. En relación con este factor, se ha constatado una pérdida de biodiversidad de nuestra flora en las últimas décadas debido al uso indiscriminado de antibióticos y a la mayor asepsia que se da en los países desarrollados, lo que ha contribuido a que desaparezcan muchas especies de nuestro intestino⁹. En modelos animales y en pacientes obesos se ha demostrado que existe una mayor presencia de determinadas especies. Además, se ha demostrado que cuando se trasfiere la microbiota de ratones *ob/ob* y delgados a ratones libres de gérmenes, al cabo de 2 semanas los ratones que han recibido la flora de los *ob/ob* muestran un aumento de grasa significativamente mayor que los que la han recibido de los delgados¹⁰.

En resumen, la DM2 es un trastorno con un evidente trasfondo genético. En la última década, los estudios GWA nos han permitido un conocimiento más profundo en la identificación de genes con alguna responsabilidad. No obstante, aún no se tiene un conocimiento completo de los mecanismos moleculares que subyacen a esta predisposición genética. Por otro lado, es necesario señalar que, incluso en grupos con una gran predisposición genética, los factores ambientales desempeñan un papel primordial. Quizá la epigenética, como interlocutor del medio ambiente con la genética, nos ayude a entender mejor la etiopatogenia de la DM2 en los próximos años. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

M.J. Picón y F.J. Tinahones declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

- Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2008;8:186-200.
- Ridderstråle M, Groop L. Genetic dissection of type 2 diabetes (review). *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297:10-7.
- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2008;41:18-24.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science.* 2007;316:1336-41.
- Lehtovirta M, Pietiläinen KH, Levälähti E, Heikkilä K, Groop L, Silventoinen K, et al. Evidence that BMI and type 2 diabetes share only a minor fraction of genetic variance: a follow-up study of 23,585 monozygotic and dizygotic twins from the Finnish Twin Cohort Study. *Diabetologia.* 2010 Apr 17. [Epub ahead of print]
- Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med.* 2007;357:379.
- 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.
- Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science.* 1998;280:1371-4.
- Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:887-94.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027-31.