



Principios de Genética

El genoma es el conjunto de características genéticas y hereditarias de cada individuo. La célula posee un genoma completo y contiene todo el ácido desoxirribonucleico (ADN) presente en esa célula. El genoma humano es diploide (heredado del padre y la madre) y es único e irrepetible para cada individuo.

El gen es la unidad funcional del genoma que codificará una proteína. El ADN se encuentra ubicado en el núcleo de la célula, contiene toda la información genética de un individuo o ser vivo y está conformado por una estructura de doble hélice, bases purínicas (citosina y timina) y pirimídicas (adenina y guanina), unidas por puentes de hidrógeno. En el ser humano el ADN está constituido por 6 mil millones de pares de bases (pb), distribuidas en 46 cromosomas, 23 heredados del padre y otros 23 de la madre, incluidos los 2 cromosomas sexuales.

En el proceso de replicación, el ADN (molde) dará origen a una nueva cadena de ADN en la división celular. En la transcripción, la información completa del gen es volcada al ácido ribonucleico mensajero (ARNm). En el proceso de traducción, se produce la síntesis de proteínas en los ribosomas, a partir de la información aportada por el ARNm.

Se denomina polimorfismo de nucleótido simple (SNP, *single nucleotide polymorphism*) al cambio de una base por otra en la secuencia del ADN; los SNP son los responsables de las diferencias fenotípicas entre los individuos y constituyen la base genética de las enfermedades más prevalentes, con potencial asociación con variables funcionales.

Por otra parte, el *imprinting* genómico es una variación en la expresión fenotípica, dependiendo del sexo parental transmisor, que produce cambios en la expresión del genoma, pero no de la información genética. El *imprinting* no altera el genotipo, es reversible, se establece durante la gametogénesis y se considera, por tanto, un proceso epigenético que resulta en una expresión monoalélica parental y específica. Se cita como ejemplo los polimorfismos en el número de repetición en tándem (VNTR, *variable number tandem repetition*) del gen que codifica a la insulina.

Genética de la Diabetes Tipo 1

La diabetes tipo 1 (DBT1) es una enfermedad heterogénea, en la que existe concurrencia de factores genéticos y ambientales. Se reconoce a la DBT1 como una afección poligénica (diferentes mutaciones distribuidas en distintos genes) con una fuerte relación con el sistema mayor de histocompatibilidad, dentro del cual están los genes que codifican el antígeno leucocitario humano (HLA), como célula presentadora de antígenos.

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	01/10	16/10



En menor proporción se encuentran implicados otros genes (*INS*, *CTLA-4*, *VNTR*, *PTPN22*, etc.)

La DBT1 se caracteriza por su mecanismo autoinmunitario, donde el factor genético predisponente está presente y los factores ambientales serían los disparadores del proceso autoinmune. En el período subclínico (meses o años) comienza la respuesta autoinmunitaria, causando infiltración leucocitaria en los islotes pancreáticos (insulinitis). Le sigue la aparición de autoanticuerpos dirigidos contra epitopes de la célula beta pancreática, con destrucción progresiva de la masa celular y la etapa clínica (más del 80% de pérdida de la masa celular beta) y la consecuente hiperglucemia.

Más del 85% de los sujetos diagnosticados de DBT1 no tienen antecedentes familiares positivos, pero el riesgo en familiares de un diabético tipo 1 se ve aumentado si se compara con la población general. De allí, la incidencia en hermanos de un paciente es de 5% a 10%, del 10% a 50% en gemelos monocigóticos, del 5% a 10% en dicigóticos, del 1.3% a 4% en hijos de una paciente de sexo femenino y del 6% a 9% de un progenitor masculino.

La mayor incidencia en algunos grupos étnicos o poblaciones, o en algunas épocas del año más que en otras, llevan a pensar en la influencia de factores ambientales. Los estudios en gemelos monocigóticos pudieron revelar la existencia de factores desencadenantes no heredados (mutaciones, reordenamientos) y también ambientales: alimentación con leche de vaca en la primera infancia (estudio *Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk* [TRIGR]), nitritos, nitrosaminas, virus (rubéola congénita, rotavirus, HV, Coxsackie B4), incompatibilidad Rh materno-fetal, estrés, crecimiento acelerado, pubertad, ambientes muy fríos.

Gen HLA (IDDM1)

Los genes del sistema mayor de histocompatibilidad están ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21,3) y se clasifican en **HLA-I** (HLA-A, HLA-B y HLA-C), **HLA-II** (**HLA-DR**: DRA, DRB; **HLA-DQ**: DQA, DQB), **HLA-DP** (DPA,DPB), **HLA-III** (incluye a los genes del sistema de complemento **C2**, **C4**, **Bf**, genes de proteínas de *shock* térmico (**HSP70**), genes del factor de necrosis tumoral (**TNF**), hidroxilasa **21-OH** y otros. Los genes del HLA-II (DRB, DQA y DQB son polimórficos) y responsables en un 50% de la DBT1.

La autoinmunidad es la pérdida de tolerancia a los antígenos propios. Las moléculas del HLA son cruciales en este proceso, al presentar los péptidos a los linfocitos T a nivel central (presentan los péptidos propios a las células inmaduras en el timo) o periférico (presentan los antígenos a los linfocitos T maduros no sometidos a selección negativa). En algunos casos, también pueden ser mixtos.

	HAPLOTIPOS
PREDISPOSICIÓN - DE SUSCEPTIBILIDAD	DRB1*0301-DQB1*0201-DQA1*0301 DR3 DQ2
DBT1	DRB1*0401-DQB1*0302-DQA1*0301 DR4 DQ8
PROTECCIÓN	DQA1*0102-DQB1*0602- DRB1*1501

La presencia de ácido aspártico en posición 57 de la cadena beta de la molécula DQ confiere protección de DBT1; de allí que se lo encuentra en el haplotipo protector DQA1*0102- DQB1*0602, mientras que no está presente en los alelos de riesgo DQB1*0302 (ligado a DR4) y DQB1*0201 (ligado a DR3). La presencia de arginina en la posición 52 de la cadena alfa de la molécula DQ es un determinante de susceptibilidad para la DBT1, presente en DQA1*0301-DQB1*0302 y DQA1*0501- DQB1*0201.

Gen de la Insulina (INS IDDM2)

Explica cerca del 10% de los casos de DBT1. El gen de la insulina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 y codifica las cadenas A y B de la insulina, así como el péptido C y su propéptido. La presencia de polimorfismos en el extremo (minisatélite) 5' del gen de la insulina da lugar a un número variable de VNTR, que de acuerdo con su tamaño se clasifican en:

- Clase 1: VNRT de 600 pb (26 a 63 repeticiones). Se asocian con más riesgo de DBT1.
- Clase 2: VNRT de 1400 pb (80 repeticiones). Poco frecuente en la raza blanca, más común en la raza negra (22%)
- Clase 3: VNRT de 2400 pb (140 a 210 repeticiones). Confieren protección en individuos homocigotas; en ese caso, son protectores sólo cuando lo heredan del padre.

El mecanismo de acción estaría dado por la afectación de la inducción de la tolerancia a la insulina en el timo.

Otros Genes Relacionados con DBT1

- El gen *CTLA4* (IDMM 12), localizado en el cromosoma 2 q31, inhibe la activación de los linfocitos T, causa apoptosis de los linfocitos T activados y afecta la actividad supresora de las células T_{REG}. Los haplotipos asociados con DBT1 presentan varios SNP (+6230G>A [CT60 rs30807243]; -319C>T; -1661A>G; +49A>G), alterándose el nivel de *CTLA4* en los linfocitos T. Disminuye así su acción inhibitoria, con menor control de la proliferación de los linfocitos T. Se lo describe en poblaciones negras, mediterráneas, coreanas e hispanas.
- El gen *PTN22* se localiza en el cromosoma 1p13 y codifica la proteína linfoide de tirosina fosfatasa (Lyp) que inhibe la activación de los linfocitos T. El SNP Arg⁶²⁰Trp (1858C/T) está asociado con el desarrollo de anticuerpos anti-insulina, aceleración del proceso autoinmune, disminución de la autotolerancia, menor producción de linfocitos T_{REG} y autoinmunidad.
- Gen *IL2RA*
- Polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D
- SNP en el receptor de la interleuquina 1-a (*IL1R1*)
- Polimorfismos en el promotor del gen de la proteína 5 relacionado con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad.

Diabetes Autoinmune Latente del Adulto

La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) se presenta en pacientes mayores de 35 años, con peso normal, que se diagnostican como muchas veces como diabetes tipo 2 (DBT2). Estos sujetos se caracterizan por niveles bajos de péptido C en ayunas y tras la administración de glucagón. La LADA se asocia con progresión lenta y no suele vincularse con cetosis ni cetoacidosis de inicio. Los pacientes pueden llegar a requerir insulina desde meses hasta años del diagnóstico.

Los estudios genéticos sugieren que se trata de un tipo de diabetes “intermedia” entre la DBT1 y diabetes tipo 2, ya que comparten genes de susceptibilidad con la primera (HLA, PTNP 22, INS) y la segunda (TCF7L2).

En el tratamiento se sugieren intervenciones con pequeñas dosis de insulina para conseguir una alta tasa de conversión a menores títulos de anticuerpos anti-GAD65 (+) y con mejoría en la secreción insulínica. El uso de secretagogos podría acelerar la pérdida de la masa celular beta, no sucediendo lo mismo con los insulinosensibilizadores que no actúan a ese nivel.

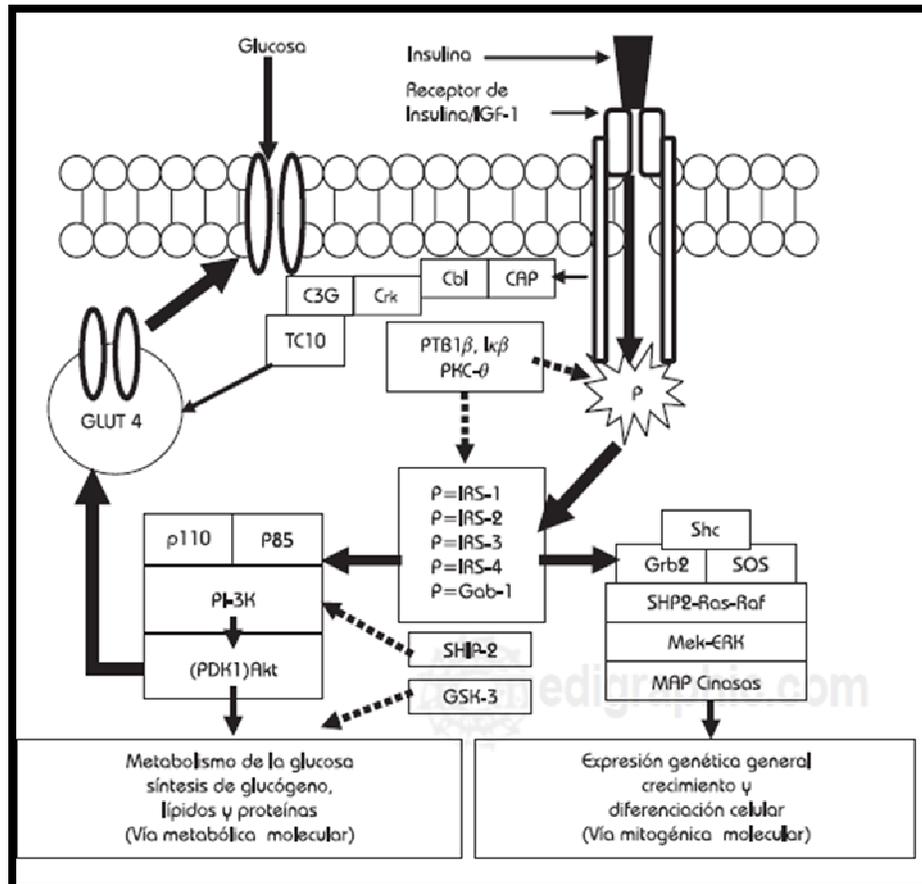
Genética de la DBT2

Es la más frecuente dentro de este grupo de enfermedades. Se caracteriza principalmente por alteraciones en la secreción de insulina, insulinoresistencia y, en algunos casos, defectos en la producción hepática de glucosa (primario o secundario), que conducen a la hiperglucemia crónica.

La DBT2 tiene base poligénica (70% a 80%) con penetrancia variable, multifactorial, en la que existe interacción entre factores genéticos (susceptibilidad) y adquiridos, donde los factores ambientales actuarían como disparadores o desencadenantes. Entre ellos, cabe mencionar a la dieta (sobrealimentación, elevado consumo de grasas saturadas, dieta pobre en fibras, sodio, nitritos, nitratos), alcohol, infecciones, estrés, radiaciones, contaminantes químicos, drogas, etc. Una proporción menor de pacientes (20% a 30%) con DBT2 (MODY, *mature onset diabetes in young*) son de forma monogénica, con elevada penetrancia, donde los factores ambientales influyen poco sobre su expresión fenotípica.

Las características principales de la DBT2 que indican un elevado componente genético se traduce por su alta concordancia en gemelos homocigotas y heterocigotas, como así también en hijos de padres diabéticos, elevada presencia de insulinoresistencia como defecto primario. Además, desde el punto de vista biológico, se describe un defecto primario en la secreción de insulina.

En la figura se muestran las vías de señalización de la insulina para poder comprender las alteraciones genéticas que se producen en los distintos niveles.



Genes Involucrados en la Secreción de Insulina

- **Polimorfismos en el gen del sustrato del receptor de la insulina (IRS-1):** el polimorfismo glicina 972 arginina (Gly972Arg) está presente en el 5% de la población general y en el 10% de los diabéticos tipo 2, con obesidad e insulinoresistencia. Genera alteración en la unión de la subunidad p85 de PI3K al IRS1, disminuyendo los efectos biológicos de la insulina (35% a 40%) principalmente en los tejidos adiposo y muscular. Está asociado también con hipertrigliceridemia, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y marcada disminución de la secreción de insulina en las células beta en respuesta a la glucosa y las sulfonilureas.

- **Factor de transcripción símil 2 (TCF7L2):** es el encargado de codificar las proteínas implicadas en la secreción de insulina. Se han encontrado 4 polimorfismos de este gen, asociados fuertemente con DBT2.
- **Gen KNCJ11:** es el encargado de codificar los canales de potasio del receptor SUR1 de las sulfonilureas (ABCC8). Se ha asociado con DBT2 y con menor respuesta a las sulfonilureas.
- **Otros genes asociados:** son los relacionados con la MODY.

Genes Relacionados con Insulinorresistencia

Las mutaciones en el gen del receptor de la insulina pueden provocar síndromes de resistencia extrema a la insulina que cursan principalmente con insulinorresistencia. Pertenecen a este grupo, además de las lipodistrofias:

1. **Síndrome de resistencia extrema a la insulina tipo A:** el gen afectado es el de la insulina, que puede presentar mutaciones homocigotas, con herencia autosómica recesiva, o heterocigotas con 2 mutaciones diferentes de ambos alelos, así como también heterocigotas con una sola mutación autosómica dominante (INSR 19p13.3-p13.2) que afecta la región que codifica para tirosinquinasa. Esta afección compromete en especial a mujeres jóvenes; se presenta clínicamente con *acantosis nigricans* e hipoandrogenismo, sin lipodistrofia ni sobrepeso, facies acromegaloide, calambres musculares, síndrome de ovarios poliquísticos y trastornos de la fertilidad. Se describe hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y progresión a diabetes. Se diferencia del tipo B por la ausencia de autoanticuerpos antirreceptor de insulina. El tratamiento incluye medidas higiénico-dietéticas e agentes sensibilizadores a la insulina (metformina, tiazolidindionas).
2. **Síndrome de Rabson-Mendenhall:** está ligado a una alteración molecular de cada uno de los 2 alelos del gen del receptor de la insulina ([INSR]; 19p13.3- p13.2), de transmisión autosómica recesiva y consanguinidad de ambos padres. Clínicamente los síntomas aparecen en forma precoz, con retardo del crecimiento intrauterino y posnatal, manifestaciones de hipotrofia muscular y adiposa, *acantosis nigricans*, hirsutismo, displasia dental, anomalías de las faneras, facies acromegaloide e hipertrofia de la glándula pineal. Durante los primeros meses presentan hipoglucemia de ayuno, hiperglucemia posprandial e hiperinsulinemia, evolucionando luego a hiperglucemia permanente con cetoacidosis recurrente. El tratamiento incluye altas dosis de insulina y/o factores de crecimiento símil insulina tipo 1 recombinante (IGF-1) asociado también con IGFBP-3 (proteína de unión a IGF). La esperanza de vida es corta.
3. **Leprechaunismo:** patología de muy rara presentación, caracterizada por retardo del crecimiento intrauterino y posnatal, facies dismórfica (*leprechaun* del folklore irlandés), hipotrofia muscular y lipoatrofia. Presentan episodios de hipoglucemia o hiperglucemia con marcada hiperinsulinemia. Es de transmisión autosómica recesiva con mutación

homocigota o heterocigota del gen *INSR* (19p13.3- p13.2). En el marco de afectación grave del crecimiento, no sobreviven más allá de unos pocos meses. El tratamiento involucra IGF-1 e IGF-1 recombinantes.

Por otra parte, en la **DBT2**, el primer paso de las vías de señalización de la insulina es la unión de ésta con el *INSR*, ubicado en la superficie de las células de tejidos insulinosensibles. Esta unión hormona-receptor es fundamental para desencadenar la cascada de reacciones que derivará, entre otras cosas, en el transporte de glucosa. A pesar que se detectaron numerosos defectos en el gen *INSR*, el número de mutaciones que se encontraron están entre el 3% a 4%; sin embargo, también se comprobó que, en algunos pacientes con genes de apariencia normal, existe menor expresión de ARNm y de la proteína *INSR*. Dentro de los genes implicados en la insulinoresistencia se encuentran aquellos que codifican para la proteína reguladora de la glucoquinasa (*GKRP*) y para el IGF-1, cuyo cambio de glicina por arginina en el codón 972 provoca **DBT2** e insulinoresistencia. Otros alelos de riesgo para **DBT2** corresponden a los *loci* del receptor activado por proliferadores de los peroxisomas tipo gamma (*PPAR-gamma*), el factor similar a Krüpel tipo 14 (*KLF14*) y del gen *FTO* (*fat mass and obesity associated*), todos ellos relacionados con hiperinsulinemia de ayuno:

- **El gen PPAR-gamma** es un factor de transcripción que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares activados por ligandos. Estos se unen a la región promotora de genes diana: *PPRE* (elementos de respuesta al *PPAR*) y *C7EBP* (proteínas de unión al *enhancer/CAATbox*), todos ellos implicados en la adipogénesis y el metabolismo energético de los hidratos de carbono (lipoproteinlipasa, acetil-CoA sintasa), con aumento de la sensibilidad periférica a la insulina. Dentro de las mutaciones en el gen que codifica al *PPAR-gamma*, el polimorfismo que más frecuentemente se ha asociado se encuentra en el Pro12Ala. Las mutaciones en este gen provoca insulinoresistencia, obesidad e hipertensión. Otras mutaciones del gen, como el alelo Pro12Pro, se asocian con obesidad, dislipidemia mixta y **DBT2** (el alelo Ala confiere protección).
- **El supergén KLF14** se caracteriza por su capacidad para controlar otros genes ligados a la masa corporal. El gen *GRB14* (ligado al receptor del factor de crecimiento tipo 14) codifica para la proteína adaptadora Grb14, cuyo dominio SH2-C terminal forma parte de la interacción con numerosos receptores de tirosinquinasa y proteínas de señalización. El dominio BPS (*between Plekstrin homology*) también requiere ligarse al *INSR*. Esta proteína atenúa la actividad catalítica del *INSR* en los tejidos diana de la insulina. Otros genes, como el *SREBF-1* (elemento regulador de esteroles ligado al factor de transcripción-1) estarían implicados en la regulación transcripcional de la homeostasis de lípidos. El gen *HMG20A* (grupo de elevada movilidad-20A) codifica una proteína asociada a cromatina que se ha visto implicada en la **DBT2** y la obesidad. El gen *HMGA1* y su variante rs146052672 posee una fuerte asociación con riesgo de **DBT2**.

Conclusiones

El estudio y conocimiento de las bases genéticas permite:

- Detectar la presencia de variantes alélicas determinadas en genes candidatos predispone a los individuos portadores al desarrollo de patologías multifactoriales como insulinoresistencia, diabetes y obesidad.
- La posibilidad de aplicar una terapéutica adecuada que impida o retrase el desarrollo de la enfermedad, como así poder detectar los cambios genéticos dentro de una familia para poder actuar a tiempo.

La farmacogenómica estudia las variaciones genéticas correspondientes a los medicamentos y puede predecir la respuesta de un paciente ante ciertas drogas (respondedores rápidos o lentos, hiperrespondedores, no respondedores) o de toxicidad. Esta disciplina en crecimiento aún constituye terreno de investigación; los contenidos de este documento tienen por objetivo la actualización acerca de los fundamentos genéticos de la diabetes y no pretenden constituir una normativa de diagnóstico y tratamiento a la luz de los conocimientos actuales en la materia.

Bibliografía

1. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, 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
2. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2009;10:15
3. Planchenault D, Martin-Coignard D, Rugemintwaza D, Bah AG, Cosson L, Labarthe F, Chantepie A, Saliba E. Donohue syndrome or leprechaunism. *Arch Pediatr*. 2014 Feb;21(2):206-10
4. *Nefrología Suplemento Extraordinario* 2011;2(1):111-119 |Doi.10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Mar.10918
5. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014; 5(2):128-40
6. Vaxillaire MDP, Bonnefond A, Froguel P. Breakthroughs in monogenic diabetes genetics: from pediatric forms to young adulthood diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6(3):405-17
7. Greeley SA, Tucker SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(1):13-9



8. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008;57(4):1084-92
9. Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocr Rev* 2010;31(2):183-93
10. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2009;10:15
11. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadottir A, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38:320–323
12. Ahlqvist E, Ahluwalia TS, Groop L. Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem.* 2011;57:241–254.
13. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363:2339–2350. doi: 10.1056/NEJMra0906948
14. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41(6):703-7

Anexo: Genes de susceptibilidad en DBT2

Type 2 diabetes mellitus susceptibility genes

Gene	Chr	Odds ratio	RAF	Study	Function and probable mechanism
<i>ADAMTS9</i>	3	1.09-1.05	0.68-0.81	MA	Metalloproteinase/Insulin action
<i>ADCY5</i>	3	1.12	0.78	MA	Adenylyl cyclases/Insulin action
<i>ANK1</i>	8	1.09	0.76	MA, CC	Cell stability/ β -cell function
<i>ANKRD55</i>	5	1.08	0.7	MA, CC	Insulin action
<i>ANKS1A</i>	6	1.11	0.91	GWAS	Pathway regulator/Unknown
<i>ARAP1</i>	11	1.08-1.14	0.81-0.88	GWAS, MA	Actin cytoskeleton modulator/ β -cell function
<i>BCAR1</i>	16	1.12	0.89	MA, CC	Docking protein/ β -cell function
<i>BCL2</i>	18	1.09	0.64	GWAS	Cell death regulator/Unknown
<i>BCL11A</i>	2	1.08-1.09	0.46	MA	Zinc finger/ β -cell function
<i>CAMK1D CDC123</i>	10	1.07-1.11	0.18	LA, MA	Protein kinase/ β -cell function Mitotic protein/ β -cell function
<i>CAPN10</i>	2	1.09-1.18	0.73-0.96	MA	Calpain cysteine protease/Insulin action
<i>CDKAL1</i>	6	1.10-1.20	0.27-0.31	GWAS, MA	β -cell function
<i>CDKN2A CDKN2B</i>	9	1.19-1.20	0.82-0.83	GWAS	Cyclin-dependent kinase inhibitor/ β -cell function
<i>CENTD2</i>	11	1.08-1.13	0.81-0.88	GWAS	β -cell function
<i>CHCHD9 TLE4</i>	9	1.11-1.20	0.93	MA	Unknown
<i>CILP2</i>	19	1.13	0.08	MA, CC	Unknown
<i>DGKB</i>	7	1.04-1.06	0.47-0.54	MA	Diacylglycerol kinase/Insulin action
<i>DUSP9</i>	X	1.09-1.27	0.12-0.77	MA	Phosphatase
<i>FOLH1</i>	11	1.10	0.09	GWAS	Transmembrane glycoprotein/Unknown
<i>FTO</i>	16	1.06-1.27	0.38-0.41	GWAS, MA	Metabolic regulator/Insulin action
<i>GATAD2A</i>	19	1.12	0.08	GWAS	Transcriptional repressor/Unknown
<i>GCK</i>	7	1.07	0.20	MA	Glucokinase/Insulin action
<i>GCKR</i>	2	1.06-1.09	0.59-0.62	MA	Glucokinase regulator/Insulin action
<i>GIPR</i>	19	1.10	0.27	GWAS	G-protein coupled receptor/Unknown
<i>GRB14</i>	2	1.07	0.60	MA, GCS	Adapter protein/Insulin action
<i>HFE</i>	6	1.12	0.29	MA	Membrane protein/Unknown
<i>HHEX</i>	10	1.12-1.13	0.53-0.60	AL, MA	Transcriptional repressor/
<i>IDE</i>					Intracellular insulin degradation/
<i>KIF11</i>					Motor protein
<i>HMG20A</i>	15	1.08	0.68	MA, GCS	Chromatin-associated protein/Unknown
<i>HMGAI</i>	6	1.34-15.8	0.10	GCS	Transcriptional regulator/Insulin action
<i>HMGAI2</i>	12	1.10-1.20	0.09-0.10	MA	Transcriptional regulator
<i>HNF1A</i>	12	1.07-1.14	0.77-0.85	MA	Pancreatic and liver transcriptional activator
<i>HNF1B</i>	17	1.08-1.17	0.47-0.51	GCS, MA	Transcription factor/ β -cell function
<i>IGF2BP2</i>	3	1.14	0.29-0.32	GWAS, MA	Binding protein/ β -cell function
<i>IRS1</i>	2	1.09-1.12	0.64-0.67	GCS, MA	Insulin signaling element/Insulin action
<i>JAZF1</i>	7	1.10	0.52	MA	Zinc finger/ β -cell function
<i>KCNJ11</i>	11	1.09-1.14	0.37-0.47	GCS, MA	Potassium channel/ β -cell function
<i>KCNQ1</i>	11	1.08-1.23	0.44	GWAS	Potassium channel/ β -cell function
<i>KLF14</i>	7	1.07-1.10	0.55	MA	Transcription factor/Insulin action
<i>KLHDC5</i>	12	1.10	0.80	MA, CC	Mitotic progression and cytokinesis/Unknown
<i>LAMA1</i>	18	1.13	0.38	GWAS	Cellular migration mediator/Unknown

Genética y Diabetes

Dr. R. Rodríguez

Revisión: 0 – Año 2014

Página 12 de 12

<i>MC4R</i>	18	1.08	0.27	MA, CC	G-protein-coupled receptor/Unknown
<i>MTNR1B</i>	11	1.05-1.08	0.28-0.30	GWAS, MA	Melatonin receptor/ β -cell function
<i>NOTCH2</i>	1	1.06-1.13	0.10-0.11	MA	Membrane receptor
<i>PPARG</i>	3	1.11-1.17	0.85-0.88	GCS, MA	Nuclear receptor/Insulin action
<i>PRC1</i>	15	1.07-1.10	0.22	MA	Cytokinesis regulator
<i>PROX1</i>	1	1.07	0.50	MA	Homeobox transcription factor/Insulin action
<i>PTPRD</i>	9	1.57	0.10	GWAS	Protein tyrosine phosphatase
<i>RBMS1</i>	2	1.11-1.08	0.79-0.83	MA	DNA modulator/Insulin action
<i>SLC2A2</i>	3	1.06	0.74	GWAS	Glucose sensor/ β -cell function
<i>SLC30A8</i>	8	1.11-1.18	0.65-0.70	GWAS, MA	Zinc efflux transporter/ β -cell function
<i>SREBF1</i>	17	1.07	0.38	GWAS	Lipid transcriptional regulator/Unknown
<i>SRR</i>	17	1.28	0.69	GWAS	Serine racemase
<i>TCF7L2</i>	10	1.31-1.71	0.26-0.30	LA, MA, GWAS	Participates in the Wnt signaling pathway/ β -cell function
<i>THADA</i>	2	1.15	0.90	MA	Thyroid adenoma-associated protein/ β -cell function
<i>TH/INS</i>	11	1.14	0.39	GWAS	Catecholamine synthesis/Unknown
<i>TLE1</i>	9	1.07	0.57	MA, CC	Transcriptional corepressor/Unknown
<i>TP53INP1</i>	8	1.06-1.11	0.48	MA	Proapoptotic protein/Unknown
<i>TSPAN8</i>	12	1.06-1.09	0.27-0.71	MA	Cell surface glycoprotein/ β -cell function
<i>LGR5</i>					G-protein coupled receptor/ β -cell function
<i>WFS1</i>	4	1.10-1.13	0.60-0.73	GCS	Transmembrane protein/ β -cell function
<i>ZBED3</i>	5	1.08-1.16	0.26	MA	Zinc finger/ β -cell function
<i>ZFAND6</i>	15	1.01-1.11	0.60-0.72	MA	Zinc finger/ β -cell function
<i>ZMIZ1</i>	10	1.08	0.52	MA, CC	Transcriptional regulator/Unknown
<i>Haplogroup B</i>	mtDNA	1.52	0.25	GCS	
<i>OriB</i>	mtDNA	1.10	0.30	MA	

Chr: Chromosome; MA: Meta-analysis; LA: Linkage analysis; GWAS: Genome-wide association study; GCS: Gene candidate study.