

PROTOSCOLOS
DIABETES
MELLITUS
TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO IV

Bases genéticas de la diabetes mellitus tipo 2

R. GONZÁLEZ SARMIENTO

Unidad de Medicina Molecular. Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC

INTRODUCCIÓN

El término diabetes mellitus (DM) incluye un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la elevación crónica de los valores de glucosa por encima del rango normal. Si no se diagnostica o no se trata de manera adecuada, la enfermedad se asocia a un acortamiento de las expectativas de vida y puede dar lugar a complicaciones como ceguera, insuficiencia renal, insuficiencia vascular, etc.

Hay dos grandes subtipos de la enfermedad, la DM1 y la DM2. La DM2, antes conocida como DM no dependiente de insulina, es la más frecuente y es la causa de hasta el 90% de los casos de diabetes.

La DM2 se caracteriza por la presencia de dos alteraciones básicas: trastorno en la secreción de insulina y resistencia periférica a la acción de ésta, de manera que hay un amplio intervalo de fenotipos en los que puede predominar una u otra alteración; además, en algunos casos está aumentada de manera primaria o secundaria la producción hepática de glucosa. Al menos dos fac-

tores cooperan para desarrollar DM2: factores ambientales y factores genéticos.

La importancia de los factores genéticos se comenzó a plantear a partir de estudios realizados en gemelos, en los que se demostró una mayor incidencia de la enfermedad en gemelos homocigotos que en gemelos heterocigotos¹, así como en estudios que mostraban una mayor prevalencia de la enfermedad en ciertas poblaciones, como los indios Pima²; también se demostró que los grados de sensibilidad a la insulina en los caucásicos son heredados y que los valores bajos se asocian a una mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad³. Ahora bien, además de los factores genéticos, es bien conocida la presencia de factores ambientales, tales como el estilo de vida y la dieta, que influyen en el desarrollo de la enfermedad.

Con base en el papel de los factores genéticos, la DM2 puede dividirse en dos grandes grupos: monogénica y poligénica. Las formas monogénicas se caracterizan por una elevada penetrancia, una edad de comienzo temprana y, habitualmente, pero no siempre, un cuadro clínico grave con manifestaciones ocasionales de daño extrapancreático.

En este subtipo, la alteración genética desempeña un papel central, mientras que los factores ambientales modifican muy ligeramente la expresión fenotípica. Aunque las formas monogénicas representan una pequeña proporción de casos de DM2, en los últimos años se han realizado importantes avances en la comprensión de las bases genéticas de estas enfermedades que están ayudando a comprender mejor las formas poligénicas.

Desde un punto de vista de la fisiopatología de la enfermedad, dentro de la DM2 pueden distinguirse dos entidades, la DM2 con predominio de la deficiencia de insulina y la DM2 con predominio de la RI.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON PREDOMINIO DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA

La forma más frecuente de DM2 monogénica es la diabetes auto-sómica dominante de comienzo juvenil, también denominada MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) (OMIM 606391), que se caracteriza por una grave reducción de la secreción de insulina. El término MODY fue introducido en 1975 (Tattersall and Fajans, 1975; Tattersall, 1998) y, aunque no se ha incluido en la clasificación de diabetes de la ADA ni en la de la OMS, es ampliamente utilizado en los artículos científicos, por lo que lo incluiremos en esta revisión.

MODY se caracteriza por un patrón clásico de herencia autosómica dominante, con afectación de varios miembros de cada generación, con igual frecuencia en ambos sexos y con miembros afectados en todas las generaciones. Además de este patrón de herencia, MODY presenta una elevada penetrancia, un comienzo temprano de los síntomas (habitualmente en la segunda década de vida), ausencia de obesidad y datos bioquímicos de trastorno en la secreción de insulina^{4,5}.

Hasta el momento se han identificado seis proteínas asociadas al desarrollo de MODY, de las cuales cinco son factores de transcripción (HNF1 α , HNF1 β , HNF-4 α , IPF1 α y NEUROD1) y la sexta es la glucocinasa hepática (GKC)⁶⁻⁸ (**Tabla 1**).

Mutaciones en los genes *HNFA1*, *HNFA4* y *HNFB1*

Los genes *HNFA1* (OMIM 142410)⁹, *HNFB1* (OMIM 189907)¹⁰ y *HNFA4* (OMIM 600281)¹¹, que codifican las proteínas HNF1 α , HNF-1 β y HNF-4 α , son miembros de una familia de genes que codifican proteínas que actúan como factores de transcripción y se expresan en otros órganos además del páncreas y el hígado.

Tabla 1. Genes y proteínas implicados en el desarrollo de la diabetes monogénica

Fenotipo	Gen	Proteína
MODY1	<i>HNF4A</i>	HNF-4 α
MODY2	<i>GKC</i>	Glucocinasa
MODY3	<i>HNF1A</i>	HNF-1 α
MODY4	<i>IPF1</i>	IPF-1
MODY5	<i>HNF1B</i>	HNF-1 β

Las proteínas HNF-1 α y HNF-1 β actúan en el páncreas regulando la expresión de insulina al unirse a secuencias específicas de la región promotora del gen que codifica esta proteína. También intervienen en la regulación de la transcripción de otros genes que codifican proteínas implicadas en el transporte y el metabolismo de la glucosa y en el metabolismo mitocondrial^{12,13}. La proteína HNF-4 α es un receptor nuclear huérfano que interviene en la activación transcripcional del gen *CYP3A4*¹⁴.

Las mutaciones en los genes *HNF1A*, *HNF4A* y *HNF1B* son las causantes de las entidades clínicas conocidas como MODY1 (OMIM 125850), MODY3 (OMIM 600496) y MODY5, respectivamente. En general, estas entidades clínicas se caracterizan por la aparición de diabetes que se diagnostica entre la segunda y la tercera década de la vida, que se acompaña de una importante hiperglucemia, sobre todo después de las comidas, y que requiere tratamiento con insulina tras varios años de evolución. Además, estas formas de diabetes se acompañan de las complicaciones habituales de la diabetes, principalmente alteraciones en la microvasculatura que afectan a la retina y los riñones¹⁵. Asimismo, en algunos casos pueden aparecer manifestaciones extrapancreáticas tales como anomalías en el metabolismo lipídico, tubulopatía renal y deformaciones en los riñones y el útero. Las mutaciones en *HNF1A* se asocian a disminución de la absorción renal de glucosa y con glicosuria, y las mutaciones en *HNF4A* afectan a la síntesis de triglicéridos y apolipoproteína¹⁶⁻¹⁸.

La entidad clínica producida por mutaciones en *HNF4A* se denomina MODY1 y es clínicamente similar a la entidad producida por mutaciones en el gen *HNF1A*, denominada MODY3, lo que no es sorprendente dado que *HNF1A* está regulado por *HNF4A*. En la mayoría de las poblaciones, las mutaciones en *HNF1A* son las más frecuentes y se han descrito más de 150 mutaciones, las más frecuentes entre los pacientes con MODY que acuden a las consultas; por el contrario, las mutaciones en *HNF4A* son relativamente poco frecuentes¹⁹.

En ambos casos, el fenotipo es poco grave pero presenta un trastorno en la secreción de insulina, sin daño en la sensibilidad a la insulina. Así, tras una noche de ayuno los valores de insulina son normales, pero cuando los valores de glucosa aumentan, la secreción de insulina no se incrementa en la misma proporción que en las personas sanas y las concentraciones de glucosa tras una sobrecarga oral son más elevadas²⁰. Estas formas de diabetes se asocian a un descenso progresivo en la secreción de insulina y un aumento de la hiperglucemia con la edad que requiere tratamiento con hipoglucemiantes orales; asimismo, hasta un 30-40% de los pacientes requieren insulina²¹. Por otra parte, los pacientes con MODY 3 presentan una mayor susceptibilidad a la sulfonilurea, probablemente debido a la presencia de un trastorno en su absorción por el hepatocito en los portadores de mutación en este gen²².

No obstante, es posible diferenciar a los portadores de mutaciones en estos dos genes al analizar la capacidad de la glucosa de inducir la secreción de insulina. En el estadio prediabético, el efecto inductor de secreción de insulina se mantiene en las personas portadoras de mutaciones en *HNF1A*, al igual que ocurre con los portadores de mutaciones en la glucocinasa, mientras que se pierde en el caso de los pacientes portadores de mutaciones en *HNF4A*. Por lo tanto, los pacientes prediabéticos y diabéticos con mutaciones en *HNF4A* secretan una menor cantidad

de insulina en respuesta a la sobrecarga de glucosa, y también se han descrito alteraciones en la secreción de glucagón en respuesta al estímulo con arginina, trastorno este último que también se ha descrito en pacientes con mutaciones en *HNFAI*²³. Es más, se ha descrito una disminución en la secreción del polipéptido pancreático en respuesta a la hipoglucemia en pacientes portadores de mutaciones en *HNF4A*, lo que implica que las mutaciones en *HNF4A* afectan a la función de las células β , α y secretoras de polipéptido pancreático del páncreas²⁴.

Mutaciones en el gen *GCK*

La glucocinasa es una enzima que se expresa principalmente en las células β del páncreas y en el hígado e interviene en la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP a la glucosa produciendo glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, reacción que supone el primer paso limitante en el metabolismo de la glucosa. La glucocinasa pancreática funciona como un sensor de las células β que regula la entrada de glucosa en la vía glucolítica y controla su posterior metabolismo; por su parte, la glucocinasa hepática interviene en el almacenamiento de glucosa como glucógeno, sobre todo en los períodos posprandiales^{25,26}.

Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *GCK* (OMIM 138079) suelen presentar formas moderadas de diabetes con anomalías en el metabolismo de la glucosa, principalmente alteraciones en los valores de glucosa en ayunas, presentes desde la infancia pero estables durante toda la vida. La secreción de insulina como respuesta a una sobrecarga oral de glucosa está conservada. Las complicaciones de la diabetes crónica son poco frecuentes^{27,28}.

Las mutaciones heterocigotas en el gen *GCK* inducen una disminución de la función de la enzima y se asocian a *MODY2*, mientras que las mutaciones homocigotas dan lugar a la pérdida de toda la actividad enzimática y causan diabetes neonatal perma-

nente, caracterizada por bajo peso en el nacimiento y diabetes grave que requiere tratamiento con insulina desde los primeros días de vida^{29,30}.

El MODY2 es una entidad clínica que aparece principalmente en niños con una historia familiar de diabetes, que se inicia con hiperglucemia moderada y que se ha descrito en todos los grupos raciales y étnicos. Hasta el momento se han descrito más de 150 mutaciones en el gen *GCK*. Las mutaciones heterocigotas se asocian a formas moderadas y no progresivas de hiperglucemia, a menudo asintomáticas, que se controlan bien con dieta²⁰. Aproximadamente el 50% de las mujeres portadoras de mutación desarrolla diabetes gestacional y los recién nacidos suelen tener una reducción de peso debido a una disminución en la producción de insulina³¹. De los portadores, menos del 50% tiene diabetes y éstos suelen ser obesos o ancianos. Sólo un 2% de los portadores requiere tratamiento con insulina. Una peculiaridad de este subtipo de diabetes es la ausencia de complicaciones generalmente asociadas a la hiperglucemia.

El inadecuado tratamiento de la glucosa en estos pacientes es debido a una reducción en la sensibilidad de las células β del páncreas a los valores de glucosa, así como a una deficiencia posprandial en la generación de glucógeno por parte del hígado. Esto es debido a un descenso en la fosforilación de glucosa en las células β del páncreas, por lo que es necesario un incremento en la concentración de glucosa para estimular la secreción de insulina. Como resultado, los pacientes tienen una glucosa basal y posprandial superior a los valores basales considerados normales, si bien esta elevación es moderada y no se modifica con la edad²⁷.

Las diferencias fenotípicas entre las diferentes variedades de MODY pueden ser debidas a que los defectos asociados a mutaciones en el *GCK* modifican un mecanismo único, mientras que los asociados a factores de transcripción alteran más de una ruta metabólica.

Mutaciones en los genes *IPFI* y *NeuroDI*

La diabetes producida por mutaciones en los genes que codifican las proteínas IPFI β (MODY 4) y *NeuroDI* también denominado BETA2 (MODY 6), proteínas que actúan sobre la región más activa del promotor de la insulina³², causan un fenotipo similar a MODY 1, 3 y 5; no obstante, algunas mutaciones en estos genes se asocian a fenotipos específicos caracterizados por una edad de comienzo más tardía, entre la cuarta y sexta décadas de la vida, la presencia en algunos pacientes de obesidad y unos valores de insulina circulantes que no difieren de los de la población sana⁸.

La proteína IPF-1 es un factor de transcripción de la familia homeobox, que interviene en el desarrollo del páncreas y que regula, entre otros, los genes de insulina, *GCK* y el transportador de glucosa 2 (*GLUT2*)³³. Además, parece que interviene en la estimulación de la transcripción del gen de la insulina en respuesta a la glucosa³⁴.

Hasta el momento hay muy pocas familias portadoras de mutaciones en este gen y parece asociarse a diabetes en edades más tardías que en pacientes con otros tipos de MODY, y se asocia a un trastorno de la secreción de insulina³⁵.

El gen *NeuroDI* es un activador transcripcional del gen de la insulina que interviene en el desarrollo normal del páncreas³⁶. En estudios recientes parece descartarse que mutaciones en este gen sean la causa de la diabetes gestacional³⁷.

Diabetes mitocondrial

Junto a estas formas que presentan un patrón de herencia autosómico dominante, hay otras formas que presentan un patrón de transmisión materna, asociadas a mutaciones en el ADN mitocondrial, caracterizadas por un diagnóstico en edades tempranas.

nas, entre la tercera y quinta décadas de la vida, y un trastorno de la secreción de insulina. Este tipo de diabetes de transmisión materna se suele asociar a trastornos de la audición. La mutación más frecuente es la de A3243G que afecta al gen del ARNt de la leucina. Esta mutación puede ser parte del síndrome MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke like episodes*)³⁸.

Diabetes mellitus tipo 2 con predominio de la resistencia a la insulina

A pesar de que la RI desempeña un importante papel en el desarrollo de la DM2, se conoce poco acerca de las bases moleculares de esta resistencia. Así, las mutaciones en el receptor de la insulina, que podría explicar esta anomalía, son muy poco frecuentes en pacientes con diabetes. Según el lugar en el que se produce la mutación, los efectos varían desde anomalías en el prorreceptor, trastorno en el transporte del receptor a la membrana, disminución de la capacidad de unirse a la insulina o baja actividad tirosina fosfatasa⁴⁰.

Recientemente se han caracterizado mutaciones en otros dos genes que se asocian a RI. El gen *AKT2* (también conocido como *PKBβ*) codifica una serina/treoninacinasas que se expresa en tejidos muy sensibles a la insulina. Los pacientes portadores de mutaciones en este gen presentan lipodistrofia⁴¹.

Otro gen que se ha encontrado mutado en casos con RI es el gen *PPARG*, que codifica la proteína *PPARγ* (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ*), un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes y que es esencial para la acción de la insulina y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Los pacientes con mutaciones en este gen presentan lipodistrofia, trastornos en el metabolismo lipídico, hipertensión y esteatosis hepática⁴².

DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMPLEJA

No hay ninguna duda de que la DM2 compleja es el resultado de la interacción entre el medio ambiente y una predisposición genética individual, pero el grado de implicación de cada uno de los dos factores en el desarrollo de la enfermedad no es bien conocido a pesar de los numerosos estudios llevados a cabo hasta el momento. Entre estos estudios destacan los estudios de rastreo masivo del genoma (*genome scan*), que utilizan marcadores distribuidos por todo el genoma para estudiar su segregación entre los miembros afectados y sanos de familias con individuos enfermos mediante análisis de ligamiento. A través de este método se ha encontrado, principalmente en familias mexicanas, el gen de la calpaína 10 (*CAPN10*), aunque no se ha podido confirmar esta asociación en todas las poblaciones estudiadas. Este gen, localizado en el cromosoma 2, codifica una proteína que interviene en la degradación de otras proteínas modulando la actividad de otras enzimas y modificando el proceso de apoptosis⁴³.

Otro método de caracterización de genes implicados en el desarrollo de enfermedades poligénicas es el análisis de polimorfismos de único nucleótido (SNP) en genes candidatos, bien mediante el estudio aislado de genes, bien mediante el estudio masivo de posibles genes candidatos (*genome wide association*). En estos estudios se compara la prevalencia de determinados alelos o genotipos en una población de portadores de la enfermedad y en una población sana en una aproximación de estudios caso-control. De esta manera se ha asociado un elevado número de genes, entre los que podemos destacar el polimorfismo pro12Ala del gen *PPARG*; el alelo prolina, el más frecuente, se asocia a un incremento moderado del riesgo de desarrollar DM2 al asociarse a una disminución de la sensibilidad a la insulina⁴⁴. También se ha asociado a un polimorfismo de la región promotora del gen *HNF4A*⁴⁵. La variante E32K del gen *KCJN11*, que

codifica la subunidad Kir6.2 de un canal de potasio sensible al ATP, se ha asociado a una mayor susceptibilidad; recientemente se han descrito mutaciones en este gen en pacientes con DM2 de comienzo temprano⁴⁶. Un VNTR de la región promotora del gen de la insulina se ha asociado a una mayor susceptibilidad a desarrollar DM2.

Más recientemente se ha asociado el gen *TCF7L2*, que codifica el factor de transcripción *7 like-2*⁴⁷. Este gen, localizado en el cromosoma 10, codifica una proteína que podría actuar a través de la proteína GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*), que desempeña un papel central en la homeostasis de la glucosa⁴⁸ e interviene en la regulación de la secreción de insulina por las células β ⁴⁹. Hay otros muchos genes que se han asociado al desarrollo de DM2 (**Tabla 2**)⁵⁰⁻⁵⁴, pero los resultados no han podido ser reproducidos en todas las poblaciones, por lo que parece evidente que los genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad pueden ser diferentes dependiendo de la raza y las circunstancias ambientales.

Tabla 2. Algunos genes candidatos asociados a diabetes mellitus tipo 2 asociados por los mecanismos en los que intervienen las proteínas que codifican. Se han subrayado los genes que han sido confirmados en un mayor número de estudios

Función del adipocito	<u>PPARG</u> , <u>ADIPOQ</u> , <u>ADRB3</u>
Función del hepatocito	<u>FABP2</u> , <u>GYS1</u> , <u>GCGR</u> , <u>IGF1</u>
Acción de la insulina	<u>ENPP1</u> , <u>INSR</u> , <u>IRS1</u> , <u>IRS2</u>
Célula β	<u>CAPN10</u> , <u>HNF4A</u> , <u>HNF1A</u> , <u>KCNJ11</u> , <u>ABCC8</u>
Homeostasis energética	<u>SIRT1</u> , <u>PGC1</u>
Otros	<u>NOS3</u> , <u>TCF7L2</u>

Bibliografía

1. Newman B, Selby JV, King MC, et al. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*. 1987;30:763-8.
2. Weir GC, Leahy JL. Pathogenesis of non-insulin-dependant (type II) diabetes mellitus. En: Kahn CR, Weir GC, Pennsylvania, eds. *Joslin's diabetes mellitus*. 13th ed. Malvern: Lea and Febiger; 1994.
3. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990;113:909-15.
4. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24:44-53.
5. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med*. 1998;15:11-4.
6. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384:458-60.
7. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384:455-8.
8. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999;23:323-8.
9. Bach I, Galcheva-Gargova Z, Mattei MG, et al. Cloning of human hepatic nuclear factor 1 (HNFI) and chromosomal localization of its gene in man and mouse. *Genomics*. 1990;8:155-64.

10. Bach I, Mattei MG, Cereghini S, et al. Two members of an HNF1 homeoprotein family are expressed in human liver. *Nucleic Acids Res.* 1991;19:3553-9.
11. Furuta H, Iwasaki N, Oda N, et al. Organization and partial sequence of the hepatocyte nuclear factor-4-alpha/MODY1 gene and identification of a missense mutation, R127W, in a Japanese family with MODY. *Diabetes.* 1997;46:1652-7.
12. Courtois G, Morgan JG, Campbell LA, et al. Interaction of a liver-specific nuclear factor with the fibrinogen and alpha-1-antitrypsin promoters. *Science.* 1987;238:688-92.
13. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science.* 2004;303:1378-81.
14. Tirona RG, Lee W, Leake BF, et al. The orphan nuclear receptor HNF4-alpha determines PXR- and CAR-mediated xenobiotic induction of CYP3A4. *Nature Med.* 2003;9:220-4.
15. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med.* 1998;15:15-24.
16. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes.* 1998;47:1354-5.
17. Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, et al. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (All), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes.* 2000;49:832-7.
18. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, et al. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital

malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet.* 1999;8:2001-8.

19. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345:971-80.
20. Pearson ER, Velho G, Clark P, et al. Beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes.* 2001;50:S101-7.
21. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* 1993;16:1254-61.
22. Sovik O, Njolstad P, Folling I, et al. Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia.* 1998;41:607-8.
23. Herman WH, Fajans SS, Smith MJ, et al. Diminished insulin and glucagon secretory responses to arginine in nondiabetic subjects with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-4alpha/MODY1 gene. *Diabetes.* 1997;46:1749-54.
24. Ilag LL, Tabaei BP, Herman WH, et al. Reduced pancreatic polypeptide response to hypoglycemia and amylin response to arginine in subjects with a mutation in the HNF-4alpha/MODY1 gene. *Diabetes.* 2000;49:961-8.
25. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2005;5:171-6.
26. Sagen JV, Odili S, Bjorkhaug L, et al. From clinicogenetic studies of maturity-onset diabetes of the young to unraveling complex mechanisms of glucokinase regulation. *Diabetes.* 2006;55:1713-22.

27. Byrne MM, Sturis J, Clément K, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest.* 1994;93:1120-30.
28. Bell GI, Pilkis SJ, Weber IT, Polonsky KS. Glucokinase mutations, insulin secretion, and diabetes mellitus. *Annu Rev Physiol.* 1996;58:171-86.
29. Prisco F, Lafusco D, Franzese A, et al. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? *Diabetologia.* 2000;43:1331-2.
30. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med.* 2001;344:1588-92.
31. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia.* 2000;43:250-3.
32. Habener JF, Stoffers DA. A newly discovered role of transcription factors involved in pancreas development and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110:12-21.
33. Inoue H, Riggs AC, Tanizawa Y, et al. Isolation, characterization, and chromosomal mapping of the human insulin promoter factor 1 (IPF-1) gene. *Diabetes.* 1996;45:789-94.
34. Marshak S, Totary H, Cerasi E. Purification of the beta-cell glucose-sensitive factor that transactivates the insulin gene differentially in normal and transformed islet cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:15057-62.
35. Weng J, Macfarlane WM, Lehto M, et al. Functional consequences of mutations in the MODY4 gene (IPF1) and coexistence with MODY3 mutations. *Diabetologia.* 2001;44:249-58.
36. Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differen-

- tiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes Dev.* 1997; 11:2323-34.
37. Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, et al. Diagnostic screening of NEURODI (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22:1012-5.
 38. Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1992;1:368-71.
 39. Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia.* 1996;39: 375-82.
 40. Rau H, Kocova M, O'Rahilly S, et al. Naturally occurring amino acid substitutions at Arg1174 in the human insulin receptor result in differential effects on receptor biosynthesis and hybrid formation, leading to discordant clinical phenotypes. *Diabetes.* 2000;49:1264-8.
 41. George S, Rochford JJ, Wolfrum C, et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science.* 2004;304:1325-8.
 42. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880-3.
 43. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 2000;26:163-75.
 44. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2000;26:76-80.
 45. Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, et al. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1141-9.

46. Schwanstecher C, Schwanstecher M. Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 3:S358-62.
47. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38:320-3.
48. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem*. 2005;280:1457-64.
49. Da Silva XG, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes*. 2009;58:894-905.
50. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:881-5.
51. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316:1331-6.
52. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316:1336-41.
53. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316:1341-5.
54. Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes*. 2008;57:791-5.

55. Hertel JK, Johansson S, Raeder H, et al. Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study). *Diabetologia*. 2008;51:971-7.