

André F. Reis
Gilberto Velho

RESUMO

A patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é complexa, associando fatores genéticos e fatores ambientais. A hiperglicemia é secundária à combinação de defeitos tanto na sensibilidade à insulina quanto na disfunção das células β -pancreáticas. Vários estudos estabeleceram claramente a importância dos fatores genéticos na predisposição ao DM2. No momento, conhecemos alguns genes implicados em formas monogênicas de diabetes (MODY, diabetes mitocondrial). No entanto, nas formas mais comuns da doença de caráter poligênico, conhecemos apenas poucos genes que são associados à doença de uma forma reproduzível nos diferentes grupos populacionais estudados. Cada um destes poligenes apresenta um papel isolado muito pequeno, atuando na modulação de fenótipos associados ao diabetes. Nestas formas tardias poligênicas de DM2 é evidente a importância dos fatores ambientais que modulam a expressão clínica da doença. Nesta revisão abordamos os avanços mais relevantes das bases genéticas do DM2. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/4:426-432)

Descritores: Diabetes mellitus; Genética; Secreção de insulina; Resistência à insulina

ABSTRACT

The Genetic Bases of Type 2 Diabetes Mellitus.

The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is complex, but it is secondary to a combination of insulin resistance and pancreatic β -cell dysfunction that manifests itself as inadequate insulin secretion in the face of hyperglycemia. Several studies have established a clear genetic predisposition for T2DM. Some genes for monogenic forms of diabetes have been identified (MODY, mitochondrial diabetes). However, few genes were found to be associated with diabetes in the more common forms of T2DM. In these T2DM forms, a variety of environmental factors play a major role in the clinical expression of disease. This article addresses the clinical and genetic advances in the genetic bases of T2DM. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/4:426-432)

Keywords: Diabetes mellitus; Genetics; Insulin secretion; Insulin resistance

Laboratório de Endocrinologia Molecular,
Disciplina de Endocrinologia,
Departamento de Medicina,
Universidade Federal de São Paulo
/ Escola Paulista de Medicina
(UNIFESP/EPM), São Paulo, SP;
e INSERM U561,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
Paris, França.

O DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2) é uma síndrome heterogênea que resulta de defeitos da secreção e da ação da insulina (1). Fatores genéticos e fatores ambientais estão envolvidos na patogênese do DM2 interferindo em ambos estes mecanismos (2,3). A importância da hereditariedade no DM2 se apóia em vários fatos (4), entre os quais: a) a concordância entre gêmeos monozigóticos para o DM2 é de 50 a 80%, sendo muito superior à observada entre gêmeos dizigóticos (menos de 20 %); b) estudos epidemiológicos demonstram haver uma grande variação na prevalência do DM2 em diferentes grupos étnicos, desde valores baixos como 1% em algumas populações orientais até cerca de 50% em grupos iso-

Recebido em 10/05/2002
Aceito em 17/05/2002

lados como os índios Pima do Arizona; c) resultados positivos de numerosos estudos genéticos (2-5).

O DM2 é composto de inúmeros subtipos. Na formas tardias existe uma clara interação dos fatores ambientais e genéticos. O estilo de vida sedentário e a alimentação desbalanceada, associados ao excesso de peso, são indispensáveis para o desenvolvimento destas formas mais comuns de DM2. Isto fica evidente quando observamos os estudos realizados entre os japoneses, população com baixa prevalência da doença, que demonstraram um aumento significativo do número de indivíduos afetados nas famílias que adotaram o estilo de vida ocidental após a migração para países do ocidente (6). Em outros subtipos mais raros de DM2, observa-se um efeito quase que exclusivamente genético, com pouca interferência dos fatores ambientais (formas monogênicas).

No atual momento conhecemos alguns genes causadores das formas monogênicas de DM2. No entanto, na grande maioria dos casos de DM2, a hiperglicemia é secundária a defeitos em um grande grupo de genes (formas poligênicas), sem que conheçamos ainda quantos e quais os genes envolvidos.

Formas monogênicas de diabetes

Nestas formas monogênicas, que representam entre 5 a 10% dos casos de diabetes, uma mutação em um só gene transmitido de forma autossômica-dominante é suficiente para promover a hiperglicemia (7-9). O início da doença é freqüentemente precoce com forte penetrância. Exemplos de formas monogênicas de diabetes são representados pelo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), por mutações no gene do receptor da insulina e no gene da insulina (síndromes raras) (10-12), diabetes de origem mitocondrial (13,14), e também pela chamada síndrome de Wolfram (diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica, surdez neurosensorial) cujo gene responsável foi descrito recentemente (WFS1), localizado no braço curto do cromossomo 4. A função da proteína codificada por este gene permanece desconhecida (15,16).

O MODY é a forma monogênica de DM2 mais freqüente, representando 3-5% de todos os casos diagnosticados como DM2 (7). O fenótipo dos pacientes MODY é caracterizado por uma hiperglicemia crônica de origem não auto-imune, sendo que nas formas mais graves acarreta o desenvolvimento das complicações crônico-degenerativas da mesma forma que no DM2 clássico de início mais tardio. Do ponto de vista biológico, os pacientes portadores de MODY apresentam concentrações normais ou baixas de insulina,

demonstrando uma anomalia primária na secreção de insulina (7-9).

O MODY é clínica e geneticamente heterogêneo, sendo que até o atual momento conhecemos seis genes implicados em seu desenvolvimento. O MODY2 é causado por mutações no gene codificador para a enzima glicoquinase, enquanto que as demais formas de MODY são secundárias a mutações em fatores de transcrição expressos nas células β -pancreáticas: HNF-1 α (MODY3), IPF-1 (MODY4), HNF-1 β (MODY5) e NEUROD1 (MODY6) (17-22). Entretanto, há famílias com características clínicas de MODY nas quais não se encontraram mutações em qualquer dos genes acima, indicando haver outros genes causadores ainda por serem identificados (MODY-X) (23).

Cada subtipo de MODY possui características particulares no que se refere à idade do diagnóstico, tendência às complicações crônicas, déficit secretório de insulina, fisiopatologia e magnitude da hiperglicemia. Do ponto de vista clínico, pode-se dividir os subtipos de MODY em dois grupos principais: aquele secundário a mutações nos fatores de transcrição com hiperglicemia mais grave, início pós-puberal, e piora progressiva da secreção da insulina e o MODY2 com hiperglicemia leve ou intolerância à glicose, início desde os primeiros anos de vida, sem piora da secreção de insulina (24). Em relação à prevalência dos subtipos de MODYs nas diferentes populações, demonstrou-se um predomínio do MODY3 que representa de 25 a 70% dos casos, seguido do MODY2. Os outros MODYs são mais raros (7-9,17-24).

Outra forma monogênica bastante estudada é o chamado diabetes mitocondrial. Várias síndromes causadas por mutações pontuais, deleções ou duplicações no DNA mitocondrial (mtDNA) são conhecidas (13,14). Nestas patologias ocorre uma redução da fosforilação oxidativa celular, sendo freqüente a presença de diabetes mellitus nos indivíduos afetados (25,26). De transmissão exclusivamente materna, esta forma de diabetes cursa também com perda auditiva. Identificaram-se perto de 40 mutações pontuais no mtDNA em indivíduos apresentando diabetes de transmissão materna, mas apenas uma dentre elas foi sistematicamente analisada. Esta mutação na posição 3243 do RNA de transporte da leucina (tRNA^{Leu} (UUR)) representa cerca de 1% dos casos de diabetes em algumas populações. A mesma mutação é observada na chamada MELAS, uma síndrome caracterizada por miopatia, encefalopatia, acidose láctica e episódios de acidente cérebro-vasculares, além de diabetes e surdez. A razão pela qual existe uma expressão clínica diferen-

ciada destas síndromes é relacionada a um grau variável de heteroplasmia nos diferentes tecidos, ou seja, quantidades diversas de mitocôndrias saudáveis ou afetadas (25). A hiperglicemia no diabetes mitocondrial, que freqüentemente evolui para necessidade de insulina, é secundária a mecanismos complexos e multifatoriais. Os defeitos incluem redução da produção de insulina, glicotoxicidade, e mesmo resistência à insulina. No entanto, um defeito na secreção de insulina estimulada pela glicose parece ser a anormalidade primária nestes casos (27).

Formas Poligênicas de Diabetes

É importante notar que a manutenção da euglicemia é secundária à interação de genes expressos em diferentes tecidos como fígado, adipócitos, células β -pancreáticas, musculatura esquelética entre outros. Os poligenes do DM2 estão presentes em todos estes tecidos. Estes genes desfavoráveis transmitidos de forma não mendeliana, atuam em fenótipos intermediários do diabetes que irão influenciar na homeostase glicídica como massa gordurosa, sensibilidade à insulina, padrão secretório da insulina. Nestas formas mais comuns de DM2 cada um dos poligenes “menores” gera individualmente um efeito muito limitado para o risco do desenvolvimento da doença. Porém, quando transmitidos simultaneamente a um mesmo indivíduo, estes defeitos genéticos potencialmente deletérios serão expressos clinicamente se houver a presença dos fatores ambientais desfavoráveis. Postula-se também que junto com os poligenes “menores”, possa haver alguns genes defeituosos com efeito fenotípico mais acentuado (“genes maiores”) (5).

Estes alelos de risco dos poligenes do diabetes podem ser muito raros (28), apresentar uma prevalência alta (29) ou mesmo estar presentes na maior parte da população (30,31). Desta forma, uma grande parcela dos indivíduos pode ser susceptível ao advento do diabetes se ocorrerem alterações nos hábitos de vida. Esta observação é de grande importância epidemiológica e poderia justificar o aumento surpreendente dos casos de obesidade e diabetes em algumas populações que alteraram dramaticamente seu estilo de vida nas últimas décadas.

Duas estratégias são empregadas para estudo da suscetibilidade do DM2: a estratégia do gene candidato e a do *genome scan*, sendo que a primeira é a mais utilizada (5). A escolha do gene candidato é vinculada ao seu possível envolvimento nos mecanismos da homeostase da glicose. Alguns fundamentos auxiliam na escolha dos candidatos tais como: 1- função biológica conhecida ou presumida da proteína (insulina,

receptor de insulina, transportadores de glicose, etc); 2- loci já descritos como implicados em subtipos de diabetes como MODY; 3- loci implicados em doenças hereditárias que cursam com diabetes (DNA mitocondrial) 4- loci envolvidos em condições associadas ao diabetes (obesidade, síndrome plurimetabólica etc); 5- produtos gênicos expressos de maneira diferenciada em tecidos de diabéticos em relação a não diabéticos, 6- genes envolvidos na embriogênese pancreática (IPF-1 etc). Entretanto, esta estratégia apresenta limitações na medida em que sabemos que muitos genes de susceptibilidade ao DM2 codificam proteínas sem função conhecida ou com funções sem implicações óbvias no metabolismo glicídico.

Após a elaboração da carta de alta resolução de marcadores genéticos polimórficos (microsatélites), a estratégia de *genoma scans* tem sido utilizada nas formas tardias de DM2. Esta estratégia consiste na genotipagem de todo o genoma com emprego destes microsatélites polimórficos em famílias contendo vários indivíduos diabéticos. Esta análise objetiva a identificação de regiões cromossômicas que sejam transmitidas em “excesso” para os indivíduos afetados. Para esta estratégia não há necessidade do conhecimento prévio da função do loci (qual gene ou genes de susceptibilidade estão presentes na região). Uma das limitações desta estratégia é relacionada a seu baixo poder de detectar associações fracas, o que é secundário ao baixo risco relativo para o diabetes em irmãos (perto de 3-5 vezes quando comparado à população geral), assim como do efeito limitado de cada poligene no risco para a doença.

Até o momento, mais de 20 *genome-scans* foram ou estão sendo realizados no mundo envolvendo milhares de famílias de diferentes grupos étnicos. O primeiro estudo, realizado em 330 pares de irmãos americanos de origem mexicana portadores de DM2, demonstrou uma forte co-segregação da doença com a região telomérica do cromossomo 2q (32). Em média 30% do risco genético do DM2 nesta população seria explicado por este gene, que foi chamado de *NIDDM1*. Esta região cromossômica também contribui para o desenvolvimento do diabetes em várias populações européias (alemães, franceses, italianos da Sardenha, britânicos e finlandeses), japoneses e nos índios Pima. No entanto, a contribuição deste locus nestas outras populações parece ser de menor magnitude, o que confirma a heterogeneidade genética do DM2. Recentemente, através da estratégia de clonagem posicional, descreveu-se a associação com diabetes e variantes de um gene codificador para a calpaína 10 localizado nesta região (31).

Um outro estudo, realizado em 27 famílias finlandesas, sugeriu uma associação entre a doença e o cromossomo 12q (33). No entanto, esta associação só foi encontrada nas famílias com deficiência de insulina. Esta região do cromossomo 12 associado ao DM2 de início tardio nos finlandeses (chamado de *NIDDM2*) corresponde ao locus *MODY3*, sugerindo que este ou outros genes implicados nos *MODYs* poderiam também apresentar um papel nas formas tardias do DM2. No entanto, esta hipótese não foi confirmada, demonstrando que estes genes possam estar envolvidos dentro do contexto poligênico da doença como genes menores. Observou-se uma maior frequência de certas variantes do gene *IPF-1* (gene do *MODY4*) em diabéticos do tipo 2 franceses e britânicos em relação à população geral (34,35), porém a contribuição destas variantes em diabéticos sem forte história familiar para a doença parece ser muito limitada (28). Outras análises também demonstraram associações do DM2 com loci nos cromossomas 11q23-25, 1q21-1q23, 10q e 20 em várias populações (36).

Apesar de muitos destes loci poderem representar resultados falso-positivos, alguns deles devem realmente possuir verdadeiros “diabetogenes”. Estudos comparativos entre populações, meta-análises e novos métodos estatísticos poderão aumentar o poder da interpretação destes estudos. Naturalmente, após a identificação de um locus de susceptibilidade, resta saber qual o gene que está presente nesta região assim como sua função implicada na predisposição ao diabetes. Sem dúvida, com o término do projeto genoma, o acesso às seqüências de DNA descritas auxiliará muito na clonagem posicional destes genes.

O número de genes testados na predisposição ao DM2 é enorme. No entanto, na maioria dos casos, os resultados positivos não são reprodutíveis em análises de populações diferentes. Este fato pode ser secundário ao caráter multigênico da doença, onde a susceptibilidade genética desfavorável é diferente de um grupo para outro. No atual momento, dentre os possíveis diabetogenes identificados por ambas as estratégias citadas, alguns apresentaram resultados mais reprodutíveis. A seguir discutiremos alguns deles.

Genes *SUR1* e *Kir6.2*

O papel fundamental dos canais de potássio ATP dependentes (K_{ATP}) expressos nas células β -pancreáticas na regulação da secreção da insulina foi evidenciado após a descoberta de que mutações nos genes codantes para ambas as subunidades do canal são responsáveis pela doença conhecida como Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente Neonatal

(HHPN) (37). O K_{ATP} é composto de duas subunidades. A primeira, conhecida como Receptor de Sulfoniluréia (*SUR1*), é o sensor de ATP/ADP do canal. O *SUR1* faz parte da super-família ABC (*ATP-binding cassette*) e foi assim batizado por ser o sítio de ligação desta classe de drogas utilizada no tratamento de diabéticos. A outra subunidade forma o poro do canal e é conhecida como *Kir6.2*. Os genes codantes para estas duas subunidades são localizados na mesma região do cromossomo 11 (p15.1) à uma distância de 4.5kb um do outro (37,38). Observaram-se associações de variantes genéticas no gene *SUR1* com DM2 em várias populações (29,39-43), sugerindo que este gene apresentaria um papel de “gene menor ou modificador” de fenótipos intermediários da doença. Ressalta-se que as variantes do *SUR1* que foram identificadas são polimorfismos intrônicos ou mutações silenciosas que, em princípio, não modificam a proteína. Especula-se que haja um desequilíbrio de transmissão destas variantes com alguma mutação localizada na proximidade do gene (44). Uma outra hipótese seria o envolvimento de um outro gene da região 11p15.1 na associação com a doença. O gene codante para a outra subunidade do K_{ATP} , o *Kir6.2* é um candidato natural pela sua proximidade e pelo envolvimento na função do canal. Na espécie humana descreveram-se inúmeras variantes deste gene (45), sendo que uma associação positiva de uma destas variantes com DM2 foi confirmada em um estudo recente do UKPDS (46). No entanto, como esta variante estudada (*Glu23Lys*) não altera a função do canal em análises *in vitro* (47), a razão da associação permanece desconhecida.

Na literatura, poucos estudos abordaram o padrão de secreção da insulina *in vivo* nos portadores das diferentes variantes alélicas do gene *SUR1*. Em conjunto, os resultados demonstram que estas variantes modulam o padrão de secreção da insulina, oferecendo um risco potencial ao desenvolvimento do diabetes. Em geral, os portadores de variantes no gene *SUR1* apresentam uma redução da secreção de insulina após estímulo com a glicose ou com a tolbutamida (44).

PPAR- γ

Após a descrição de que o efeito da tiozolidinedionas, uma nova classe de drogas sensibilizadoras da insulina, é mediado pelo fator de transcrição PPAR- γ , deu-se muito interesse a um possível papel deste gene na predisposição ao DM2. Este fator de transcrição é implicado na diferenciação adipocitária e no metabolismo lipídico (48). De fato, observou-se que mutações neste gene resultam em um quadro de resistência a insulina e diabetes (49). A análise sistemática

deste gene em diabéticos de início tardio identificou uma mutação que substitui a alanina pela prolina no codon 12 do PPAR- γ 2. Esta mutação é freqüente em caucasianos, como recentemente demonstrado em um grupo de 3000 indivíduos, onde se observou que o alelo mais comum (prolina) oferece um aumento do risco para o diabetes da ordem de 1,25 vezes (30). Importante notar que este estudo demonstrou que a freqüência do alelo de risco na população de caucasianos é perto de 80%. Este efeito desfavorável parece ser secundário a uma redução da sensibilidade a insulina (50). Por outro lado, o alelo alanina oferece uma proteção ao diabetes, secundária ao aumento da sensibilidade a insulina.

Calpaína10

Mais recentemente, o grupo de G. Bell e cols. (31), de Chicago, descreveu o gene codante para a calpaína 10 na região cromossômica do loci de predisposição *NIDDM1* (braço longo do cromossoma 2) através da estratégia da clonagem posicional. Trata-se de uma proteína com efeito ainda não definido que parece estar implicada na predisposição ao DM2 em algumas populações. A calpaína 10 é expressa em vários tecidos, incluindo coração, fígado, músculo esquelético e pâncreas. Esta protease neutra cálcio-ativada coordena a ativação ou inibição de inúmeras proteínas implicadas na sinalização intracelular. Está também envolvida na proliferação, diferenciação (incluindo adipocítica) e nos mecanismos de secreção de insulina. No entanto, a razão pela qual alterações neste gene seriam relacionadas ao advento da hiperglicemia permanece obscura. As variantes genéticas descritas não são localizadas em áreas codantes do gene, sendo impossível de se estabelecer uma relação causal entre elas e o diabetes. Neste primeiro estudo, o risco atribuído para o diabetes pelo haplotipo 112/121 (substituição A-G/ UCSNP-43) foi de 14% para americanos de origem mexicana e de 4% para europeus (finlandeses e alemães). Sugeriu-se que esta variante seria implicada em uma redução do transporte da glicose a nível celular e que promoveria um aumento da lipogênese estimulada pela insulina (51). Apesar das evidências da associação deste gene com DM2 em algumas populações, é possível que ele seja apenas um marcador para a predisposição genética ao diabetes, e que o verdadeiro gene causador (*NIDDM1*) esteja em uma região cromossômica próxima.

Conclusões e Perspectivas

Apesar do grande avanço na compreensão do determinismo genético de algumas formas monogênicas de diabetes, como o MODY, a elucidação da predis-

posição genética das formas mais comuns de DM2 de início mais tardio permanece ainda distante. A constatação de que o DM2 é geneticamente heterogêneo implica que deva haver inúmeros defeitos primários que contribuem para a susceptibilidade para a doença. A identificação dos diabetogênes propiciará uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis tanto pela manutenção da homeostase glicídica quanto pelos defeitos que ocasionam a hiperglicemia crônica.

Desta forma, a identificação destes genes tornará possível uma classificação nosológica mais racional do DM2, baseada nos mecanismos fisiopatológicos primários (defeitos na secreção, ação da insulina). Esta classificação permitirá o desenvolvimento de drogas anti-diabéticas mais específicas, e mesmo o emprego da terapia genética. Além disso, poderão ser realizados testes farmacogenéticos com as diferentes classes de drogas com o objetivo de prever a resposta clínica de cada subtipo de diabetes. Ainda, o conhecimento destes genes também permitirá a identificação precoce dos indivíduos de risco para desenvolver a doença, que se beneficiarão de intervenções higieno-dietéticas ou mesmo medicamentosas, o que poderá prevenir o surgimento da hiperglicemia. Desta forma, poderemos atingir uma redução da morbidade e da mortalidade relacionadas ao diabetes, assim como uma redução dos custos do tratamento da doença e de suas complicações.

REFERÊNCIAS

1. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Problems and prospects. **Endocr Rev** 1998;19:477-90.
2. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. **Diabetes Care** 1992;15:318-68.
3. DeFronzo. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. **Diabetes Rev** 1997;5:177-269.
4. McCarthy MI, Froguel P, Hitman GA. The genetics of non-insulin-dependent diabetes mellitus: tools and aims. **Diabetologia** 1994;37:959-68.
5. Lowe WL. Genetics of diabetes mellitus. Kluwer Academic Publishers. Massachusetts, 2001.
6. Ferreira SRG, Iunes M, Franco LJ, Iochida LC, Hirai A, Vivolo MA. Japanese-Brazilians Diabetes Study Group. Disturbances of glucose and lipid metabolism in first and second generation of Japanese-Brazilians. **Diab Res Clin Pract** 1996;34:59-63.
7. Froguel P, Velho G. Maturity onset diabetes of the young. **Curr Opin Pediatr** 1994;6:482-5.

8. Froguel P, Vaxillaire M, Velho G. Genetic and metabolic heterogeneity of Maturity Onset Diabetes of the Young. **Diabetes Rev** 1997;5:123-30.
9. Froguel P, Velho G. Molecular genetics of maturity onset diabetes of the young. **Trends Endocrinol Metab** 1999; 10:142-6.
10. Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. **Cell** 1999;96:329-39.
11. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. **Nature** 1998;391:900-4.
12. Haneda M, Polonsky KS, Bergenstal RM, Jaspan JB, Shoelson SE, Blix PM, et al. Familial hyperinsulinemia due to a structurally abnormal insulin: definition of an emerging new clinical syndrome. **N Engl J Med** 1984;310:1288-94.
13. Van den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, De Vijlder MF, Struyvenberg PAA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA Leu(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes and deafness. **Nature Genetics** 1992;1:368-71.
14. Van den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Trembath RC, Ross R, Velho G, Cohen D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness is a distinct subtype of diabetes and associates with a single point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene. **Diabetes** 1994;43:746-51.
15. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). **Nature Genet** 1998;20:143-8.
16. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, Gekeler F, Scharfe C, Rabl W, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (Wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. **Hum Mol Genet** 1998;7:2021-8.
17. Yamagata K, Furuta H, Oda O, 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.
18. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). **Nature** 1996;384:455-8.
19. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;328:697-702.
20. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type 2 diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. **Nature Genet** 1997;17:138-9.
21. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1B gene (TCF2) associated with MODY. **Nature Genet** 1997;17:384-5.
22. 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. **Nature Genet** 1999;23:323-8.
23. Chèvre JC, Hani EH, Boutin P, Vaxillaire M, Blanché H, Vionnet N, et al. Mutation screening in 18 Caucasian families suggests the existence of other MODY genes. **Diabetologia** 1998;41:1017-23.
24. Velho G, Robert J-J. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic and clinical characteristics. **Horm Res** 2002;57(suppl 1):29-33.
25. Vialettes B, Paquis Flucklinger V, Bendahan D. Clinical aspects of mitochondrial diabetes. **Diabetes Metab** 1997;23:52-6.
26. Vionnet N, Passa P, Froguel P. Prevalence of mitochondrial gene mutations in families with diabetes mellitus. **Lancet** 1993;342:1429-30.
27. Velho G, Byrne MM, Clément K, Sturis J, Pueyo ME, Blanché H, et al. Clinical phenotypes, insulin secretion and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene mutation. **Diabetes** 1996;45:478-87.
28. Reis AF, Ye WZ, Dubois-Laforge D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. **Eur J Endocrinol** 2000;143:511-3.
29. Reis AF, Ye WZ, Dubois-Laforge D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Association of a variant in exon 31 of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) gene with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. **Hum Genet** 2000;107:138-44.
30. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl M-C, Nemesh J, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. **Nat Genet** 2000;26:76-80.
31. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the calpain 10 gene (CAPN10) is associated with type 2 diabetes. **Nat Genet** 2000;26:163-75.
32. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, Ellsworth DL, Concannon P, Stirling B, et al. A genome-wide search for human non-insulin dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. **Nature Genet** 1996;13:161-6.
33. Mahtani MM, Widén 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. **Nature Genet** 1996;14:90-4.
34. 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-R48.
35. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, Evans JC, Allen LIS, Bulman MP, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. **J Clin Invest** 1999;104:R33-R39.
36. Hsueh WC, Braxton D, Mitchell D, Shuldiner AR. Use of genome scans to identify susceptibility genes for type 2 diabetes. In: Lowe WL, editor. Genetics of diabetes mellitus. 1st edition. Massachusetts: Kluwer Academic Publishers, 2001:231-50.
37. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. **Diabetologia** 1999;42:903-19.

38. Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, Namba N, Inazawa J, Gonzales G, et al. Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. **Science** 1995;270:1166-70.
39. Inoue H, Ferrer J, Welling CM, Elbein SC, Hoffman M, Mayorga R, et al. Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians. **Diabetes** 1996;45:825-31.
40. Hani EH, Clément K, Velho G, Vionnet N, Hager J, Philippi A, et al. Genetic studies of the sulfonylurea receptor gene locus in NIDDM and in morbid obesity among French Caucasians. **Diabetes** 1997;46:688-94.
41. Hansen T, Echwald SM, Hansen L, Møller AM, Almind K, Clausen JO, et al. Decreased tolbutamide-stimulated insulin secretion in healthy subjects with sequence variants in the high-affinity sulfonylurea receptor gene. **Diabetes** 1998;47:598-605.
42. Ohta Y, Tanizawa Y, Inoue H, Hosaka T, Ueda K, Matsutani A, et al. Identification and functional analysis of sulfonylurea receptor 1 variants in Japanese patients with NIDDM. **Diabetes** 1998;47:476-81.
43. 't Hart LM, de Knijff P, Dekker JM, Stolk RP, Nijpels G, van der Does FEE, et al. Variants in the sulfonylurea receptor gene: association of the exon 16-3' variant with Type II diabetes mellitus in Dutch Caucasians. **Diabetologia** 1999;42:617-20.
44. Reis AF, Velho G. Sulfonylurea receptor-1 (SUR1): genetic and metabolic evidences for a role in the susceptibility to type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Metab** 2002;28:14-9.
45. Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggest a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. **Diabetologia** 1998;41:1511-5.
46. Gloyn AL, Hashim Y, Ascroft SJ, Ashfield R, Wiltshire S, Turner RC. Association studies of variants in promoter and coding regions of beta-cell ATP-sensitive K channel genes SUR1 and Kir6.2 with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). **Diabet Med** 2001;18:206-12.
47. Sakura H, Wat N, Horton V, Millns H, Turner RC, Ashcroft FM. Sequence variation in the human kir6.2 gene, a subunit of the beta-cell ATP-sensitive k-channel: no association with NIDDM in with Caucasian subjects or evidence of abnormal function when expressed *in vitro*. **Diabetologia** 1996;39:1233-6.
48. Auwerx J. PPARgamma the ultimate thrifty gene. **Diabetologia** 1999;42:1033-49.
49. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. **Nature** 1999;402:880-3.
50. Mori Y, Kim-Motoyama H, Katakura T, Yasuda K, Kadowaki H, Beamer BA, et al. Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. **Biochem Biophys Res Commun** 1998;251:195-8.
51. Hoffstedt J, Rydén M, Lofgren P, Orho-Melander M, Groop L, Arner P. Polymorphism in the calpain 10 gene influences glucose metabolism in human fat cells. **Diabetologia** 2002;45:276-82.

Endereço para correspondência:

André F. Reis
INSERM U-561, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul
82 Avenue Denfert Rochereau
75014 Paris, França
Fax: (33-1) 4048-8352
e.mail: andrefreis@terra.com.br