

Factores asociados a desarrollo de Diabetes Mellitus tipo II: Evidencia de estudios de randomización mendeliana

Factors Associated with the Development of Type II Diabetes Mellitus: Evidence from Mendelian Randomization Studies

Señor Editor,

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica no transmisible que afecta a 9% de la población mundial y a 11,2 % de la población chilena. Su rápido aumento se acompaña del desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cáncer, las dos principales causas de muerte¹. Por tanto, es importante identificar nuevos factores de riesgo modificables para su prevención.

Si bien existe amplia evidencia científica que ha identificado factores de riesgo para DMT2, en su mayoría se trata de estudios observacionales, los cuales no permiten establecer causalidad. Por otro lado, los estudios aleatorios controlados, considerados los *gold-standard*, tienen al menos dos importantes inconvenientes, el alto costo de seguimiento de los participantes por un periodo prolongado de tiempo, y las consideraciones éticas asociadas al diseño del estudio. Actualmente, es posible aplicar métodos estadísticos avanzados de inferencia causal, como la randomización mendeliana (RM). Este método utiliza variantes génicas asociadas a la exposición de interés como instrumento que permite determinar el efecto causal de dicha exposición sobre una enfermedad o un biomarcador, sin necesidad de aplicar una intervención. La RM también evita los problemas de confusión residual y de causalidad reversa de los estudios observacionales. El uso de variantes genéticas como variables instrumentales (VI) simula la intervención de un ensayo clínico aleatorizado, pues los alelos se distribuyen independientes de factores de confusión de tipo sociodemográfico y del entorno. Para que los resultados del análisis de RM sean válidos y evitar la presencia de pleiotropía, las variantes genéticas deben satisfacer las siguientes tres condiciones para ser usadas como VIs: a) estar asociada con el factor de riesgo; b) no estar asociada con factores de confusión; y c) afectar al desenlace sólo a través de la exposición^{3,4}. Por ende, la aplicación de RM a los datos de estudios observacionales ofrece nuevas oportunidades para confirmar causalidad de factores de riesgo asociados con DMT2, o para señalar si dichas asociaciones pueden explicarse por factores de confusión no medidos en dichos estudios.

Recientemente, Yuan y Larsson publicaron un trabajo sobre el uso de RM para identificar factores causales de riesgo de DMT2⁵. Este trabajo incluyó la revisión de 1.620 artículos (meta-análisis y revisio-

nes), los cuales identificaron 170 factores de riesgo potenciales para DMT2. De estos, 97 contaban con variantes genéticas asociadas identificadas, por lo que fueron utilizadas como VIs para el análisis de RM que realizaron los propios autores. Para ello, llevaron a cabo análisis univariados y multivariados con datos de los consorcios europeos DIAGRAM (DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis), para la fase de descubrimiento y FinnGen, para la etapa de replicación, sumando un total de 85.130 casos de DMT2 y 906.661 controles. Los autores también realizaron una revisión de 238 artículos publicados de RM en DMT2, para identificar factores causales adicionales. Combinando ambas estrategias, este trabajo reveló la existencia de 34 factores que presentaban asociación causal con DMT2 (19 de riesgo y 15 protectores) (Figura 1A). Se destaca además, la identificación de 21 factores de asociación probable (16 de riesgo y 5 protectores), entre los que se incluye, por ejemplo, el consumo de alcohol, la omisión de desayuno, la realización de siestas y la concentración de sodio urinario (Figura 1B). De los 34 factores causales de DMT2, 7 se mantuvieron significativos luego de ajustar por IMC (Figura 1C), dentro de los que se encuentran factores modificables como insomnio, hábito tabáquico, presión arterial sistólica y colesterol-HDL. Este hallazgo brinda evidencia clave para personalizar estrategias de intervención o prevención, complementarias a aquellas orientadas al control del peso corporal.

Entre los factores de riesgo confirmados por los autores destaca el insomnio, que no había sido identificado previamente. Por otro lado, como probables agentes causales se sugieren otros factores relacionados con el sueño, como su corta duración y la realización de siestas. Tanto el insomnio como la mala calidad de sueño se han asociado con patrones irregulares de alimentación y con cambios en los niveles de hormonas que regulan la homeostasis de la energía corporal, como la grelina, la leptina y la insulina⁶. Dado que en el estudio de Yuan y Larsson la asociación de insomnio con DMT2 se mantuvo al ajustar por IMC, deben existir otros mecanismos implicados, independientes de la alteración del equilibrio entre la ingesta y el gasto calórico⁵.

El trabajo analizado se destaca por la utilización de una herramienta estadística avanzada, como la RM, para confirmar asociaciones de factores de riesgo y protectores con DMT2, así como la identificación de factores emergentes. Otras fortalezas del estudio son el uso de análisis en dos fases (descubrimiento y replicación) en poblaciones independientes y el gran tamaño muestral utilizado, lo cual incrementa su poder estadístico. Si bien la RM es un método validado y ampliamente aceptado por la comunidad científica, deben considerarse los siguientes aspectos en su realización: (a) evitar el uso de VIs débiles que no cumplan los supuestos, o que puede introducir sesgo, pleiotropía

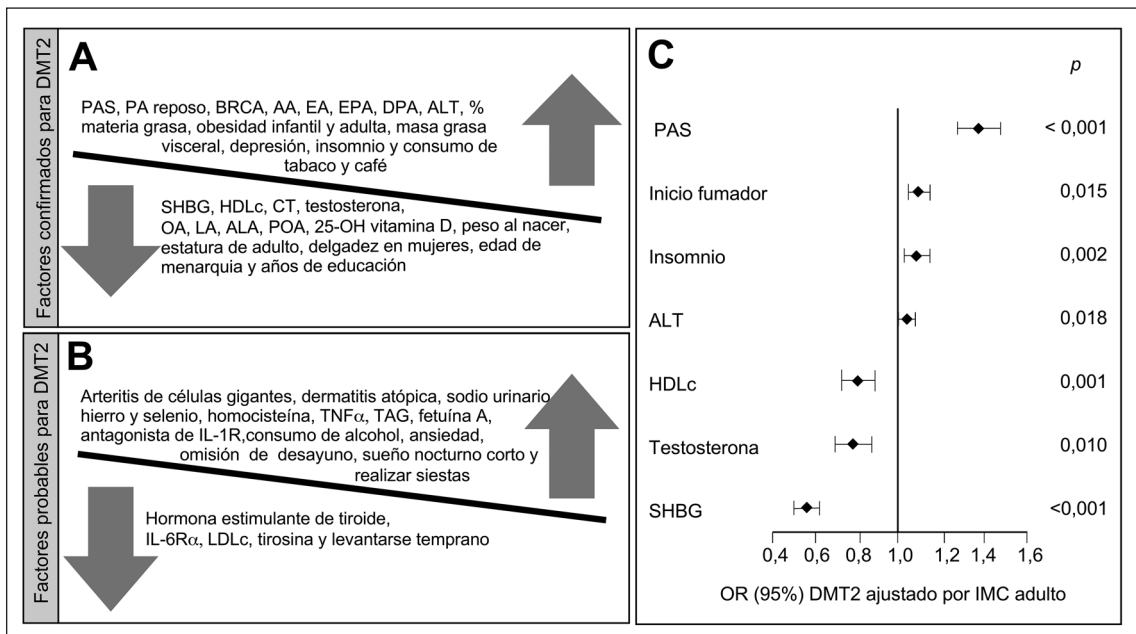


Figura 1. Factores asociados al desarrollo de DMT2 según estudio de randomización mendeliana. **A:** Factores causales de riesgo y protectores; **B:** factores probables de riesgo y protectores; **C:** Factores causales de riesgo y protectores asociados al desarrollo de DMT2 luego de análisis multivariable, ajustando por IMC ($p < 0,05$). PAS: presión arterial sistólica; PA: presión arterial; BRCA: aminoácidos de cadena ramificada; AA: ácido arquidónico; EA: ácido esteárico; EPA: ácido eicosapentaenónico; DPA: ácido docosapentaenónico; ALT: alanino amino transferasa; SHBG: Globulina ligadora de hormonas sexuales; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; CT: colesterol total; OA: ácido oléico; LA: ácido linoléico; ALA: ácido linolénico; POA: ácido palmítoico; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; TAG: triacilglicéridos; IL-1R: receptor de interleucina 2; IL-6R α : subunidad alfa del receptor de IL-6, cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad, OR: odds ratio; IMC: índice de masa corporal (adaptado de Yuan y Larsson, 2020).

e invalidación de los resultados; (b) utilizar múltiples variantes genéticas combinadas en un índice de VI, en lugar de variantes genéticas individuales, para aumentar la varianza explicada y la fuerza de la VI y; (c) utilizar una muestra con individuos de etnia homogénea, para evitar diferencias en la frecuencia alélica en subgrupos de la población estudiada. Sin embargo, esta última consideración provoca que los resultados no sean generalizables a otras poblaciones^{3,4}.

De esta investigación se puede concluir que las estrategias de políticas de salud pública implementadas para la prevención y la reducción de los factores de riesgo de DMT2 relacionados con hábitos modificables, como la reducción de las tasas de obesidad y tabaquismo, deben persistir y perfeccionarse. Paralelamente, deben implementarse medidas orientadas a mejorar otros factores modificables, como la calidad del sueño, la salud mental, el nivel educacional y el peso al nacer, entre otros. Por último, se evidencia la necesidad de profundizar en los conocimientos sobre los factores de riesgo y protectores de desarrollo de DMT2 y los

mecanismos de acción subyacentes, sobretudo para los nuevos factores identificados.

Lorena Mardones^{1,a,b}, Natalia Ulloa^{2,3,a,b},
Carolina Ochoa-Rosales^{3,4,a,c}, Carlos Celis-Morales^{5,6,d,e}

¹Unidad de Bioquímica y Genética Nutricional.

Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas.

Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de

Medicina. Universidad Católica de la Santísima

Concepción. Concepción. Chile.

²Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología.

Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción.

Concepción. Chile.

³Centro de Vida Saludable, Universidad de Concepción.

Concepción. Chile.

⁴Department of Epidemiology, Erasmus University

Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

⁵BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre,

Institute of Cardiovascular and Medical Sciences,

University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.

⁶Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de

Estudio en Educación, Actividad Física y Salud (GEEAFyS). Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

^aBioquímico.

^bDoctor en Ciencias Biológicas.

^cDoctor en Epidemiología.

^dProfesor de Educación Física.

^eDoctor en Ciencias Cardiovasculares y Biomédicas.

Referencias

1. Federation ID. IDF diabetes atlas. 9th Ed 2019. Disponible en <http://diabetesatlas.org/en/> [consultado el 10 de octubre de 2020].
2. Johnson CB, Davis MK, Law A and Sulpher J. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Circulation* 2016; 32 (7): 900-907. doi:10.1016/j.cjca.2016.04.008
3. Verduijn M, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali Z, Dekker FW. Mendelian randomization: use of genetic to enable causal inference in observational studies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1394-1398. doi:10.1093/ndt/gfq098.
4. Burgess S and Thomson S. Mendelian randomization: Methods for using genetic variants in causal estimation. 1st Ed 2015. London. UK. Chapman and Hall/CRC Press. doi: 10.1201/b18084.
5. Yua S and Larsson SC. An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angle mendelian randomization study. *Diabetologia* 2002; 63 (11): 2359-2371. doi:10.1007/s00125-025-05253-x.
6. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo P, Bao W, Rong Y, jacson SL, Hu FB and Liu L. Sleep duration and risk of tupe 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015; 238 (3): 529-537. doi:102337/dc14-2073.

Correspondencia a:

Dra. Lorena Mardones

Unidad de Bioquímica y Genética Nutricional. Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Alonso de Rivera 2850. Concepción, Chile. lmardones@ucsc.cl