

Síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus

Diabetes mellitus associated genetic syndromes

Gustavo Giraldo Ospina¹, Catalina Forero Ronderos², Camila Céspedes Salazar³

¹Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

²Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

³Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

Resumen

La diabetes mellitus se reconoce como conjunto de trastornos heterogéneos que tiene como elemento común la hiperglucemia persistente. Aunque las formas más frecuentes de diabetes mellitus (DM), las tipo 1 y 2, son poligénicas, cada vez conocemos más formas monogénicas, cuya prevalencia se estima en 2-5 % de todos los pacientes con diabetes. Las formas monogénicas se puede clasificar en no Síndrómicas y Síndrómicas. Hay más de 80 diferentes síndromes genéticos asociados con intolerancia a la glucosa y en algunos casos con diabetes clínica. Estos síndromes nos han enseñado que las mutaciones en muchos loci diferentes pueden producir alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Los podemos agrupar en Síndromes asociados con la degeneración pancreática, Diabetes neonatal sin alteración pancreática, Errores innatos del metabolismo asociados a DM, Enfermedades neuromusculares asociadas a DM, Síndromes de envejecimiento asociados a DM, Enfermedades Mitocondriales con DM, Síndromes genéticos con lipodistrofia asociados a DM, y otros. El objetivo de esta revisión es describir el mayor número posible de estos síndromes genéticos asociados a DM, para favorecer su reconocimiento, puesto que muchos presentan una serie de repercusiones relacionadas con el diagnóstico, complicaciones, tratamiento y pronóstico. Igualmente esto posibilitará el manejo específico de cada caso y el asesoramiento dirigido para los pacientes que presentan DM asociada a un espectro amplio de anomalías.

Palabras clave: diabetes mellitus, síndromes genéticos, enfermedades monogénicas.

Abstract

Diabetes is recognized as a heterogeneous group of disorders presenting hyperglycemia and glucose intolerance as common elements. Although the most common forms of diabetes mellitus (DM) type 1 and 2 are polygenic, there are also many different types of monogenic forms; the prevalence of these monogenic forms is estimated at 2-5% of all patients with diabetes. These types of diabetes can be divided into syndromic and non-syndromic. There are over 80 different genetic syndromes associated with glucose intolerance, and in some patients with clinical diabetes. From these syndromes we learn that mutations at many different loci can cause glucose intolerance. They can be grouped in syndromes associated with pancreatic degeneration, neonatal diabetes without pancreatic disorder, innate errors of metabolism associated with DM, neuromuscular diseases associated with DM, Syndromes of aging associated with DM, Mitochondrial Diseases associated with DM, Genetic syndromes with lipodystrophy associated with DM and Others. The objective of this review is to describe many of these genetic syndromes associated with diabetes, to help the clinician to recognize them, given that they present differential characteristics, complications, therapeutic implications and different prognosis related with the diagnosis. This identification will also allow a directed management for each case and the advice for patients who have DM associated with a wide spectrum of abnormalities.

Correspondencia:

Gustavo Giraldo Ospina
Instituto de Genética Humana,
Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 #40-62, 2787,
Bogotá, Cundinamarca, Colombia,
E-mail: gustavo.giraldo@javeriana.edu.co
E-mail: tavog87@gmail.com

Keys Words: diabetes mellitus, genetic syndromes, monogenic diseases

Introducción

La diabetes se reconoce como conjunto de trastornos heterogéneos que tienen como elementos comunes la hiperglucemia persistente. La hiperglucemia puede deberse tanto a la deficiencia de insulina, como a la falta de acción de ésta, y en algunas ocasiones, a ambas cosas ⁽¹⁾. La homeostasis de la glucemia depende básicamente del equilibrio entre 2 factores: la secreción de insulina por las células β pancreáticas por un lado y el grado de sensibilidad a los efectos de la misma, especialmente en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo ⁽²⁾. Existe un gran espectro de alteraciones del metabolismo de la glucosa, ya que algunos individuos tienen sólo intolerancia a la glucosa de forma asintomática, mientras que otros pueden presentar diabetes franca, debutando de forma aguda con cetoacidosis. También es frecuente el desarrollo de complicaciones crónicas asociadas, como nefropatía, neuropatía, retinopatía, o aterosclerosis acelerada. La DM se puede clasificar en *Tipo 1*: Destrucción de células β que lleva a la deficiencia absoluta de insulina, por lo general mediada por mecanismos inmunes. La diabetes autoinmune latente en adulto (LADA) es clasificada como diabetes tipo 1; *Tipo 2*: Puede variar de resistencia a la insulina predominante con deficiencia relativa de insulina a una prevalente secreción defectuosa con resistencia a la insulina, asociándose frecuentemente con otros problemas del llamado síndrome metabólico; *Diabetes gestacional*: alteración en la tolerancia de la glucosa que aparece o se diagnostica durante el embarazo y *Otros tipos específicos de diabetes*: Enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis), endocrinopatías (por ejemplo, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma), inducida por fármacos (por ejemplo, glucocorticoides, neurolepticos, interferones alfa, pentamidina), los defectos genéticos de la función de las células β (MODY), defectos genéticos de acción de la insulina, otros síndromes genéticos que pueden estar asociados con la diabetes, Infecciones y formas raras de diabetes mediada por procesos autoinmunes ⁽³⁾. Según la OMS en el mundo hay más de 347 millones de personas con algún tipo de diabetes ⁽⁴⁾ y se estima que para el 2030 sean alrededor de 439 millones ⁽⁵⁾; adicionalmente la DM tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. En Colombia se estimó para el año 2000 una prevalencia de DM1 del 0,07%, lo que supone un total aproximado de 28.500 personas, de las que el 92% son mayores de 15 años. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en Colombia viene a ser aproximadamente del 7,4% en hombres y del 8,7% en mujeres mayores de 30 años ⁽⁶⁾.

La DM se puede clasificar en Tipo 1: Destrucción de células β que lleva a la deficiencia absoluta de insulina, por lo general mediada por un mecanismo autoinmune. La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) que es una forma de DM1 de presentación tardía;

Tipo 2: Puede variar desde un estado predominante de resistencia a la insulina con deficiencia relativa de ésta, a un estado de eminente secreción defectuosa de insulina, con resistencia a su acción, asociándose frecuentemente con otros problemas del llamado síndrome metabólico; Diabetes gestacional: alteración en la tolerancia de la glucosa que aparece o se diagnostica durante el embarazo y; Otros tipos de diabetes asociados a procesos específicos.

Entre los procesos que asocian diabetes, encontramos: Enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis), endocrinopatías (por ejemplo, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma), diabetes inducida por fármacos (por ejemplo, glucocorticoides, neurolepticos, interferón alfa, pentamidina), defectos genéticos de la función de las células β , defectos genéticos de acción de la insulina (estos dos últimos generalmente monogénicos), otros síndromes genéticos que pueden estar asociados con diabetes, y por último, algunas infecciones y formas raras de diabetes mediadas por procesos autoinmunes ⁽³⁾.

Según la OMS en el mundo hay más de 347 millones de personas con algún tipo de diabetes ⁽⁴⁾ y se estima que para el 2030 sean alrededor de 439 millones ⁽⁵⁾; adicionalmente la DM tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. En Colombia se estimó para el año 2000 una prevalencia de DM1 del 0,07%, lo que supone un total aproximado de 28.500 personas, de las que el 92% son mayores de 15 años. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en Colombia viene a ser aproximadamente del 7,4% en hombres y del 8,7% en mujeres mayores de 30 años ⁽⁶⁾.

Aunque las formas más frecuentes de diabetes mellitus (DM), las tipo 1 y 2, son poligénicas, cada vez conocemos más formas monogénicas, las cuales podemos dividir en no sindrómicas y sindrómicas. La diabetes monogénica, que resulta de la herencia de una o más mutaciones en un gen, se asocia en la mayoría de los casos a una disfunción grave de la célula beta, aunque también puede deberse a una resistencia grave a la acción de la insulina ⁽⁷⁾. La prevalencia de diabetes monogénica se estima en 2-5 % de todos los pacientes con diabetes ⁽⁸⁾; la primera descripción de una forma hereditaria se remonta a 1928, cuando Cammidge identificó familias con diabetes que se transmitía siguiendo un patrón autosómico dominante ⁽⁹⁾.

Las diabetes monogénicas representan un grupo heterogéneo de desórdenes resultando en un defecto en un solo gen, como son las Diabetes tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young) [OMIM #606391] que son un grupo de diabetes familiar de herencia autosómica dominante que ocurren como resultado de un defecto intrínseco de las células β , y que cumple con los siguientes criterios: Edad de inicio

menor de 25 años, corrección de la hiperglucemia durante al menos dos años sin insulina y la no predisposición a la cetosis. Se ha estimado que representan hasta un 2-5 % de las DM que han sido diagnosticadas erróneamente como tipo 2. Las bases genéticas de las MODY fueron reconocidas en 1990. Hasta la fecha las mutaciones en los genes que codifican la enzima glucoquinasa (GCK) y los factores de transcripción nucleares: factor heptonuclear 1 α (HNF1A) y el factor heptonuclear 4 α (HNF4A) son las causas más comunes de MODY, si bien se han identificado mutaciones en hasta 11 diferentes genes que se han asociado a distintos fenotipos MODY⁽¹⁰⁻¹²⁾. El diagnóstico del tipo de MODY es importante pues existe una buena relación genotipo-fenotipo, por lo que el tipo de mutación causal permite establecer el manejo y el pronóstico. Por ejemplo la relacionada con el gen GCK no necesita de tratamiento farmacológico, salvo en situaciones específicas como el embarazo, momento en el que el tratamiento previene la macrosomía fetal, pero fuera de ésta situación, este tipo de MODY no presenta complicaciones ni macro ni microvasculares asociadas con otras formas de diabetes.

Otro tipo de diabetes monogénica es la DM neonatal (DMN), que se define como la hiperglucemia que ocurre en las primeras 6 semanas de vida en recién nacidos a término. Clínicamente, la enfermedad se puede dividir simplemente sobre la base de la resolución o la persistencia más allá del primer año de vida y se menciona una prevalencia de 1 de cada 400.000 recién nacidos vivos⁽¹³⁾. En aproximadamente la mitad de estos recién nacidos, la diabetes es transitoria y se resuelve generalmente a los 3 meses, mientras que el resto tienen una forma permanente de diabetes.

Diabetes mellitus neonatal transitoria [OMIM # 601410]: Es un subtipo de diabetes neonatal, caracterizado por retraso de crecimiento intrauterino, asociado a hiperglucemia de inicio en las 6 primeras semanas desde el nacimiento, y que requiere tratamiento insulínico que con el tiempo suele ir resolviéndose. Esta enfermedad es causada por defectos de imprinting en el cromosoma 6q24, tiene un notable curso clínico, basado en la presentación en el periodo neonatal, la remisión durante el periodo de lactante y la recaída posterior. El mecanismo de herencia puede ser Autosómico recesivo o Autosómico dominante⁽¹⁴⁾.

Diabetes mellitus neonatal permanente [OMIM # 606176]: es un subtipo de diabetes neonatal, caracterizado por hiperglucemia persistente que aparece en los primeros meses de vida, que dura más de 2 semanas, que se prolonga más allá de los 6 meses, y que requiere tratamiento con insulina exógena. Los recién nacidos suelen ser pequeños para la edad gestacional, lo que puede estar relacionado con la disminución de la secreción de insulina en el feto. Los niños afectados suelen presentar pérdida de peso, reducción de volumen circulatorio, hiperglucemia y glucosuria con o

sin cetonuria y cetoacidosis. Es causada por mutaciones que afectan a genes que desempeñan un papel crítico en el desarrollo, supervivencia y función de las células β pancreáticas. Algunos de los genes que se han asociado son GCK (7p13); INS (11p15.5); KCNJ11 (11p15.1); ABCC8 (11p15.1). El mecanismo de herencia puede ser Autosómico recesivo o Autosómico dominante^(15, 16).

Síndromes genéticos asociados a DM

Hay más de 80 síndromes genéticos diferentes asociados con la intolerancia a la glucosa y en algunos casos con clínica de diabetes. Estos síndromes nos enseñan que las mutaciones en muchos loci diferentes pueden producir alteración del metabolismo de los carbohidratos, además de ilustrar la amplia variedad de mecanismos patogénicos que pueden resultar en intolerancia a la glucosa. Estos mecanismos van desde la deficiencia absoluta de insulina debido a la degeneración de páncreas (en trastornos tales como la pancreatitis hereditaria recidivante, fibrosis quística y síndromes de deficiencia poliendocrina), la deficiencia relativa de insulina (alteración en el metabolismo de los carbohidratos y en la fibrosis quística), la inhibición de la secreción de insulina (en el feocromocitoma hereditario, síndromes asociados con catecolaminas elevadas), varios déficits en la interacción de la insulina con su receptor (en los estados resistentes a la insulina no cetósicos, como la distrofia miotónica y los síndromes lipoatróficos), a la resistencia relativa de insulina (en los síndromes hereditarios asociados con la obesidad), en los que hay una gran variedad de síndromes, caracterizados por una marcada resistencia a la insulina^(12, 17).

DM neonatales sindrómicas

Agnesia Pancreática Congénita [OMIM #260370]: enfermedad autosómica recesiva consistente en la ausencia de una masa crítica del tejido pancreático, con una prevalencia <1/1.000.000. El primer caso publicado fue en 1986 por Winter et al, quien describe un síndrome de insuficiencia pancreática endocrina y exocrina en dos hermanos que eran pequeños para la edad gestacional y que presentaban diabetes mellitus insulínica de inicio neonatal⁽¹⁸⁾. Las características clínicas son retraso en el crecimiento intrauterino, retraso en el desarrollo, hipoplasia o agnesia pancreática, insuficiencia pancreática exocrina, DM insulínica de inicio neonatal, precisando en la mayoría de casos, la administración de enzimas pancreáticas además de insulina. La agnesia de páncreas se ha asociado con mutaciones en el gen PDX1 (13q12.1), que codifica para el factor de transcripción del factor 1 del promotor de la insulina (IPF1)⁽¹⁹⁾. Dependiendo del grado de hipoplasia varía el momento de presentación de la clínica, siendo más pre-

coz, cuanto menos cantidad de tejido se haya desarrollado.

Síndrome de desregulación inmune - poliendocrinopatía - enteropatía ligada a X (IPEX) [OMIM # 304790]: ocasionada por mutaciones en el gen FOXP3 (Xp11.23), la proteína codificada por este gen es un miembro de la familia forkhead / winged-helix reguladores de la transcripción (proteína de unión al DNA). Es una enfermedad recesiva ligada al X que se caracteriza por una diarrea intratable, dermatitis icliosiforme, diabetes mellitus insulino dependiente de aparición neonatal, tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica, otros procesos autoinmunes variables, e infecciones graves. La prevalencia es desconocida, se han publicado alrededor de 150 casos y la mayoría de ellos presentan la DM. El manejo en etapas tempranas es el trasplante de precursores hematopoyéticos, además de monoterapia (ciclosporina A), o terapia combinada de inmunorreguladores. El manejo de la diabetes es con insulina de por vida. ^(20, 21).

Diabetes mellitus neonatal permanente - agenesia pancreática y cerebelosa [OMIM #609069]: enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia estimada <1/1.000.000. Está causada por mutaciones en el gen PTF1A (10p12.2) que codifica una proteína que conforma el complejo del factor de transcripción 1 del páncreas, que tiene un rol en el desarrollo del páncreas ⁽²²⁾. Clínicamente se caracteriza por una DM de aparición neonatal por agenesia pancreática, asociada a una agenesia cerebelosa, además de otras características clínicas como microcefalia, facies triangular, maxilar inferior pequeño, pabellones auriculares de implantación baja, orejas displásicas, hipoplasia del nervio óptico, nariz picuda, irregularidad en los patrones respiratorios, episodios de apnea, rigidez articular, y contracturas en flexión de extremidades superiores o inferiores. Algunos pacientes pueden presentar también defectos septales, pectus carinatum, hipotonía y disminución de los reflejos. El manejo de la diabetes de estos pacientes es la terapia sustitutiva con insulina de por vida.

Diabetes mellitus neonatal con hipotiroidismo congénito [OMIM #610199]: enfermedad autosómica recesiva descrita en el 2003 por Taha et al, en una familia saudí consanguínea en la que 2 de 4 hermanos tenían un síndrome de anomalías faciales menores, retraso del crecimiento intrauterino, DM de inicio neonatal no inmune, hipotiroidismo congénito grave, colestasis, glaucoma congénito y riñones poliquísticos. Se estima una prevalencia de la enfermedad de <1/1.000.000. La enfermedad hepática progresa a la fibrosis hepática ⁽³²⁾, teniendo muy mal pronóstico. El manejo de la diabetes inicial es insulina desde el diagnóstico, pudiendo ser necesario el tratamiento intravenoso antes de pasar al subcutáneo. Es ocasionada por mutaciones en el gen GLIS3 (9p24.2) que codifica una proteína que funciona como un represor y activa-

dor de la transcripción involucrado específicamente en el desarrollo de las células beta del páncreas, el tiroides, los ojos, el hígado y los riñones ⁽³³⁾.

Síndromes asociados con la degeneración pancreática

Fibrosis quística [OMIM #219700]: Enfermedad Autosómica recesiva con una prevalencia de 1-9/100.000. Es ocasionada por mutaciones en el gen CFTR (7q31.2) que codifica una clase de proteína transportadora de los iones de cloro, Esto lleva a la producción de sudor con un alto contenido en sales y de secreciones mucosas con una viscosidad anormal. Es una enfermedad crónica y progresiva. Afecta a los epitelios donde hay secreción mucosa (vías respiratorias, páncreas exocrino, intestino, tracto genital masculino, sistema hepatobiliar, y glándulas sudoríparas exocrinas), resultando en una enfermedad multisistémica compleja. La causa de la diabetes asociada a la FQ es multifactorial y no bien comprendida del todo. La diabetes es la complicación más común de la FQ, y aunque clásicamente se manifiesta en la segunda década de la vida, con frecuencia existen estados prediabéticos con anterioridad que son susceptibles de diagnóstico temprano, y además los síntomas clínicos de la diabetes asociada a la FQ son generalmente insidiosos. Por todo esto se recomienda realizar el test de test de tolerancia oral a la glucosa anualmente a partir de los diez años, e incluso antes según el criterio del clínico. El manejo de la diabetes asociada a FQ se basa en terapia con insulina generalmente y en algunos casos, en los que ya está indicado el trasplante bipulmonar, también se ha ensayado el trasplante de islotes pancreáticos. Las mutaciones CFTR se clasifican en seis categorías (clases I-VI) de acuerdo con sus consecuencias específicas sobre la función de la proteína: la falta total de síntesis (I), el procesamiento alterado (II), apertura de canal alterado (III), la conductancia alterada (IV) y la síntesis reducida (V). Se han descrito correlaciones genotipo-fenotipo en la FQ con respecto a la gravedad clínica, siendo las mutaciones tipo I a III las que asocian fenotipos más graves, mientras que en pacientes con mutaciones clases IV a VI, la proteína puede tener cierta capacidad funcional, dando como resultado un fenotipo menos grave de la enfermedad ^(23, 24).

Pancreatitis calcificante tropical [OMIM #608189]: Causada por mutaciones en el gen SPINK1 (5q32) que codifica una proteína inhibidora de tripsina, su función fisiológica es evitar la activación prematura catalizada por tripsina de zimógenos dentro del páncreas ⁽²⁸⁻³¹⁾. Es una pancreatitis crónica no alcohólica de inicio juvenil, que se da sobre todo en países tropicales. Por el momento se desconoce la prevalencia de la enfermedad. Se caracteriza por una pancreatitis no alcohólica crónica que se manifiesta con dolor abdominal, esteatorrea y pancreopatía fibrocalculosa.

Hay insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, los cálculos son grandes (aunque variables en tamaño), bien delimitados y densos tanto en el conducto pancreático principal como en los conductos secundarios, suelen estar conformados por más de un 95 % de carbonato cálcico y un 1% de material fibrilar insoluble constituido por litostatina. La DM suele aparecer unos años después del inicio del dolor (edad media, 29 ± 11 años) y es frecuente un período de alivio del dolor antes del inicio de la diabetes. La diabetes aparece en un 90% de las pancreatitis tropicales. Esta forma especial de diabetes se denomina diabetes pancreática fibrocalculosa, y aunque la hiperglucemia es frecuente, es muy poco común la cetosis; el manejo es orientado a controlar el dolor y la insuficiencia pancreática exocrina y endocrina.

Errores innatos del metabolismo asociados a DM

Cistinosis [OMIM #219800]: enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia estimada de 1/200.000. Es causada por mutaciones en el gen CTNS (17p13) que codifica la cistinosina, involucrada en el transporte de cisteína en el lisosoma⁽²⁵⁻²⁷⁾. Esto lleva al depósito de cistina en diversos órganos, por lo que clínicamente se caracteriza por hipotiroidismo, DM, hepatoesplenomegalia con hipertensión portal, afectación muscular y afectación cerebral. La clínica varía mucho de una familia a otra, las formas más graves presenta una cistinosis nefropática resultando en una alteración en la función tubular y glomerular. La diabetes mellitus aparece entre los 13 a 40 años, en el 10-15 % de los pacientes con cistinosis y puede llegar a precisar tratamiento insulínico. El tratamiento con cisteína oral retrasa considerablemente la aparición de la diabetes.

Síndrome de Stimmler [OMIM #202900]: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por presentar bajo peso al nacer, microcefalia, talla baja, déficit cognitivo grave, dientes pequeños y DM. En los casos publicados el inicio de la DM ocurre alrededor de los 2 años, y requiere manejo con insulino terapia. En los exámenes de laboratorio presentan elevados niveles de alanina en orina (alaninuria) y niveles altos de alanina, piruvato y ácido láctico en sangre. Descrito en 1970 por primera vez por Stimmler et al., en dos hermanas que nacieron en 1963 y 1964. Hasta la fecha se han descrito muy pocos casos, y se estima una prevalencia $<1/1.000.000$ ⁽³⁴⁾.

Síndrome de anemia megaloblástica sensible a tiamina (síndrome de Rogers) [OMIM #249270]: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por presentar la triada de anemia megaloblástica, DM no autoinmune, e hipoacusia neurosensorial. Puede además asociar atrofia óptica, cardiopatías congénitas y talla baja. Se han comunicado alrededor de 80 casos y se cono-

cen aproximadamente 40 generaciones. Por lo general son procedentes de parejas consanguíneas siendo muy raros los casos aislados. La diabetes se puede manifestar en cualquier momento entre la infancia y la adolescencia y no todos los signos cardinales aparecen inicialmente. La anemia mejora significativamente con tiamina, mientras que para tratar la diabetes por lo general se requiere insulina. En algunos casos, el tratamiento con tiamina puede reducir la cantidad de insulina que necesitan estos pacientes. Esta enfermedad es ocasionada por mutaciones en el gen SL-C19A2 (1q23.3) que codifica una proteína transportadora de tiamina de alta afinidad^(35, 36).

Aceruloplasminemia [OMIM # 604290]: enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta como un trastorno neurodegenerativo con acúmulo y depósitos de hierro en los ganglios basales, el hígado, el páncreas y otros órganos. Ocasionada por mutaciones en el gen de la CP (3q23-q25) que codifica una metaloproteína, que está involucrada en el transporte de hierro a través de la membrana celular. Se caracteriza por presentar anemia, degeneración retiniana y DM. La prevalencia estimada en población Japonesa es de 1:2.000.000. La diabetes es de inicio tardío, entre los 30 y 50 años. Los hallazgos neurológicos son variables; como síntomas neurológicos podemos encontrar, ataxia, corea, tortícolis, síntomas extrapiramidales, disartria y demencia progresiva. El tratamiento con quelantes de hierro (deferiprona o deferasirox) es la base del tratamiento de esta enfermedad, y se ha asociado a una mejora en la diabetes y en los síntomas neurológicos. El manejo de la diabetes se basa inicialmente en el uso de antidiabéticos orales⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Defectos congénitos de la acción de la insulina

Síndrome SHORT: [OMIM # 269880]. Enfermedad autosómica dominante, denominada así por el acrónimo de sus principales características clínicas en inglés: talla baja, (S), hiperextensibilidad de las articulaciones y/o hernia inguinal (H), depresión ocular (O), anomalía de Rieger (R), y retraso en la dentición (T). No se puede estimar una prevalencia, pero hasta la fecha se conocen alrededor de 50 casos. Fenotípicamente presentan retraso del crecimiento intrauterino leve, talla baja, lipodistrofia parcial (evidente al nacimiento en la cara, más tarde en el pecho y en las extremidades superiores) facies triangular, hoyuelo en la barbilla, micrognatia, frente prominente, pueden presentar facies progeroide, anomalía de Axenfeld-Rieger o disgenesia ocular de la cámara anterior, retardo en la erupción dental, hipodondia, mala oclusión, hernia inguinal, laxitud de las articulaciones, edad ósea retrasada, hipoacusia neurosensorial, así como alteraciones endocrinológicas: aunque la resistencia a la insulina puede ser evidente a mediados de la infancia o la adolescencia, la DM normalmente no se manifiesta hasta la edad adulta temprana. El tratamiento de la diabetes comienza

con cambios en la alimentación y estilo de vida, pudiendo llegar a necesitar antidiabéticos orales e incluso insulino-terapia. Es ocasionada por mutaciones en el gen PIK3R1 (5q13.1) que codifica la subunidad reguladora de la enzima fosfatidilinositol 3 quinasa, que juega un papel importante en el mecanismo de acción de la insulina. Hasta la fecha no hay una clara correlación fenotipo-genotipo, sin embargo hay una variante patogénica (mutación missense) recurrente, c.1945C>T, que ha sido identificado en diez de 16 probandos con síndrome de SHORT. Mientras que los individuos con esta variante específica por lo general tienen un fenotipo típico, hasta la fecha los números son demasiado pequeños para determinar si el fenotipo observado con esta variante patogénica difiere de la observada con otras variantes ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Leprechaunismo (síndrome de Donohue) [OMIM #246200]: enfermedad autosómica recesiva, que es una forma congénita de resistencia extrema a la insulina (un grupo de síndromes que también incluye el síndrome de Rabson-Menshall y el síndrome de insulino-resistencia tipo A), caracterizada por un grave retraso del crecimiento intrauterino y también postnatal. Se estima una prevalencia de 1:1.000.000. Las características clínicas además del retraso de crecimiento son: dismorfias faciales (ojos, orejas y boca grandes), pies y manos relativamente grandes, hipertrofia de mamilas, abdomen distendido, signos de virilización en las mujeres jóvenes, lipoatrofia, hipertricotosis y acantosis nigricans, y una importante hiperinsulinemia. La DM insulinoresistente es de inicio en la niñez. Existen algunos casos documentados de evolución favorable con tratamiento con IGF-I recombinante, aunque se necesitan dosis relativamente altas. Es causada por mutaciones en el gen INSR (19p13.3-p13.2) que codifica el receptor de insulina ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Síndrome de Rabson-Mendenhall [OMIM #262190]: enfermedad autosómica recesiva, causada también por mutaciones en el gen INSR (19p13.3-p13.2) del receptor de insulina. La prevalencia es desconocida. Se caracteriza por presentar una resistencia extrema a la insulina, los hallazgos clínicos son retraso del crecimiento intrauterino, talla baja, bajo peso, facies toscas, prognatismo, lengua larga fisurada, hipoplasia gingival, paladar ojival, displasia dental, prematura erupción de los dientes, alteración en genitales (pene largo y clitoromegalia), acantosis nigricans, piel seca o liquenificada, hipertricotosis, retardo en el neurodesarrollo e hipertrofia de la hipófisis. Otras alteraciones endocrinológicas son la alteración de la secreción de melatonina, y pubertad precoz. Al haber una resistencia extrema a la insulina, se puede llegar a producir cetoacidosis diabética. Durante las fases iniciales de la alteración en el metabolismo de la glucosa, puede aparecer acantosis nigricans. El tratamiento es complicado y consiste en altas dosis de insulina y/o IGF-I recombinante, habiéndose probado asociado con IGF-

BP3. El tratamiento con leptina recombinante en estos pacientes se ha realizado de forma experimental, obteniendo una mejora de la glucemia y de la hiperinsulinemia ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Síndrome de resistencia a la insulina tipo A [OMIM #610549]: enfermedad autosómica recesiva o autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen INSR (19p13.3-p13.2) que codifica para el receptor de insulina. Se desconoce su prevalencia. Clínicamente se caracteriza por la triada de hiperinsulinemia, acantosis y signos de hiperandrogenismo, sin obesidad ni lipodistrofia. Normalmente se diagnostica en mujeres jóvenes con signos marcados de hiperandrogenismo, pero la resistencia a la insulina y la acantosis nigricans pueden darse también en varones y puede ser patente ya en la infancia. El síndrome va asociado en ocasiones a una facies acromegaloide y a calambres musculares. La hiperinsulinemia, evidencia biológica de la resistencia a la insulina, se asocia frecuentemente con problemas de tolerancia a la glucosa, con un establecimiento progresivo de la diabetes. La mayoría de los casos publicados presentan DM insulinoresistente de inicio en la niñez, por lo que se recomienda el realizar determinaciones de hemoglobina glicosilada y sobrecarga oral de glucosa como cribado. El manejo es similar al de las otras alteraciones congénitas de la acción de la insulina ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

Estos últimos tres síndromes de resistencia extrema a la insulina son causados por mutaciones en el gen del INSR, por lo que se podría hablar de un espectro fenotípico de alteraciones en el INSR. El receptor de insulina es un regulador fisiológico de muchos genes que participan en el metabolismo intermediario de numerosos tipos celulares. Sin embargo, aunque la desregulación de alguno de esos genes podría explicar ciertas alteraciones fenotípicas, se desconoce el significado funcional de la desregulación de la gran mayoría de ellos, por lo cual se considera que las mutaciones en el gen INSR no explican completamente el rango de las manifestaciones clínicas ^(54, 55).

Síndromes genéticos con lipodistrofia asociado a DM

Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan [OMIM #151660]: enfermedad de transmisión autosómica dominante que pertenece al grupo de las lipodistrofias parciales con resistencia a la insulina. Es ocasionada por mutaciones en el gen LMNA (1q22) que codifica una laminina nuclear que proporciona un marco para la envoltura nuclear y también puede interactuar con cromatina. Se caracteriza clínicamente por distribución anormal del tejido adiposo subcutáneo, que se inicia en la infancia tardía o la edad adulta temprana. Su prevalencia es desconocida. Los hallazgos clínicos son pérdida de tejido adiposo subcutáneo de las partes inferiores del cuerpo (piernas, nalgas y tronco),

acompañada de una acumulación del tejido adiposo en la cara y el cuello, dando como resultado una facies cushingoide. Las anomalías metabólicas incluyen DM por resistencia insulínica, con acantosis nigricans e hipertrigliceridemia; las mujeres tienen mayor prevalencia de diabetes que los hombres; el hirsutismo y las alteraciones menstruales ocurren con poca frecuencia. El manejo es con dieta y farmacológico con hipolipemiantes y antidiabéticos ^(56, 57).

Displasia mandíbulo-acra con lipodistrofia tipo A [OMIM #248370]: enfermedad autosómica recesiva de prevalencia desconocida, caracterizada por retraso del crecimiento, anomalías craneofaciales con hipoplasia mandibular, anomalías esqueléticas con osteólisis progresiva de las falanges distales y las clavículas, y cambios en la pigmentación de la piel. La lipodistrofia se caracteriza por una pérdida marcada de tejido graso en las zonas acras, con tejido graso normal o aumentado en el cuello y el tronco. Algunos pacientes pueden mostrar características progeroides. La resistencia insulínica tiende a progresar hacia diabetes. Es una enfermedad alélica con la Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan ⁽⁵⁸⁾.

Displasia mandíbulo-acra con lipodistrofia tipo B [OMIM #608612]: enfermedad autosómica recesiva ocasionada por mutaciones en el gen ZMPSTE24 (1p34.2) que codifica una proteína (metaloproteínasa de zinc) involucrada en dos pasos del clivaje post-transcripcional del residuo terminal carboxílico de la farnesiltransferasa. Las características clínicas son hipoplasia mandibular, facies peculiar (se describen como facies de pájaro) y lipodistrofia generalizada incluyendo la cara y el cuello. Otros hallazgos clínicos asociados son acroosteólisis, atrofia de la piel, cabello ralo y las alteraciones endocrinológicas consistentes en intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus insulino-resistente. Se desconoce su prevalencia ⁽⁶⁴⁾.

Síndrome Berardinelli-Seip (lipodistrofia congénita generalizada tipo 3) [OMIM # 612526]: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una marcada escasez de tejido adiposo, resistencia extrema a la insulina, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, y la aparición temprana de la diabetes insulino-dependiente. Ocasionalmente por mutaciones en el gen CAV1 (7q31.1) que codifica una proteína estructural (caveolina), que forma parte principal de las caveolas de las membranas plasmáticas, muy abundante en la membrana de los adipocitos, donde desempeñan determinadas funciones en la transducción de señales citoplásmicas. La prevalencia en Europa se estima en 1:400.000 y en Estados Unidos 1:10.000.000. Aproximadamente el 25% -35% de los que lo padecen desarrollan DM, y ésta suele manifestarse entre los 15 y 20 años. Esta diabetes es difícil control y son frecuentes las complicaciones típicas de ésta. Se ha probado el tratamiento con leptina, que se ha mostrado eficaz tanto en el control de la DM como de la hipertrigliceridemia ^(56, 59-61).

Lipodistrofia familiar parcial tipo Köbberling [OMIM #608600]: enfermedad autosómica dominante caracterizada por anomalías en la distribución del tejido adiposo, y a menudo asociada con una intensa resistencia a la insulina, con niveles de insulina por encima de 20 $\mu\text{U/mL}$, intolerancia a los hidratos de carbono, que pueden terminar evolucionando a DM hasta en el 92% de los pacientes, hipertrigliceridemia con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertensión arterial. La prevalencia es difícil de estimar, pues se han reportado pocos casos de esta enfermedad. La acantosis nigricans, la esteatosis hepática y el síndrome del ovario poliquístico son también frecuentes ^(62, 63).

Enfermedades neurológicas y neuromusculares asociadas DM

Las distrofias miotónicas tipos 1 y 2 son enfermedades de transmisión autosómica dominante, caracterizadas clínicamente por miotonía, degeneración muscular distrófica, y opacidad del cristalino, variablemente asociados otros fenotipos multisistémicos como resistencia a la insulina que puede evolucionar a DM franca, y defectos de la conducción cardiaca. Las analizamos una a una.

Distrofia miotónica tipo 1 [OMIM # 160900]: trastorno multisistémico que afecta al músculo esquelético y liso, afectando también al ojo, corazón, glándulas endocrinas y sistema nervioso central. Existe una clara correlación genotipo-fenotipo dependiendo de la cantidad de expansión de tripletes CTG en el gen DMPK (19q13.32); el fenotipo es normal cuando hay de 35 a 49, la enfermedad es leve cuando hay de 50 a aproximadamente 100, la forma clásica aparece con de 100 a 1000 aproximadamente y la forma congénita cuando hay más de 2000. Se estima una prevalencia mundial de 1:20.000. La DM se presenta en aproximadamente el 5% de los pacientes y es de inicio en la edad adulta. Para su diagnóstico precoz se debe medir anualmente la glucemia y la hemoglobina glicosilada en ayunas. Inicialmente puede intentarse el tratamiento con antidiabéticos orales.

Distrofia miotónica tipo 2 [OMIM # 602668]: trastorno multisistémico que se caracteriza por miotonía (90% de las personas afectadas) y otra sintomatología muscular (debilidad, dolor y rigidez en el 82% de los que la padecen). Con menor frecuencia pueden aparecer también trastornos de la conducción cardiaca, cataratas subcapsulares, insuficiencia testicular y DM, que en caso de aparecer, suele hacerlo en la edad adulta, por lo cual en estos pacientes se sugiere un seguimiento con determinación de glucosa y hemoglobina glicosilada. El tratamiento inicial suele ser con antidiabéticos orales. Su prevalencia es de 1:8.000. La clínica es menos grave que en la tipo 1 y que los síntomas aparecen generalmente en la tercera década. Es ocasionada por expansión de repeticiones CCTG (75-

11000 repeticiones) en el gen ZNF9 (3q21.3), sin que en este caso exista una correlación significativa entre el tamaño de repetición CCTG y la edad de inicio de la debilidad o de otras medidas de la gravedad de la enfermedad⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾.

Síndrome de Wolfram [OMIM # 222300]: enfermedad autosómica recesiva neurodegenerativa que se caracteriza por DM, atrofia óptica, diabetes insípida, y sordera (DIDMOAD). A veces se han relacionado también anomalías renales, ataxia, demencia o déficit cognitivo y diversas enfermedades psiquiátricas. En un estudio realizado en el Reino Unido, se estima una prevalencia de 1:550.000 niños. Los criterios diagnósticos para el síndrome de Wolfram mínimos son atrofia óptica y la DM de inicio juvenil. La edad media de aparición de la DM es antes de los diez años (rango de edad menores de 1 año hasta los 17 años); el manejo de la diabetes requiere de insulinoterapia, y precisan de un seguimiento regular de las complicaciones que pueden ocurrir con el tiempo, incluyendo las evaluaciones para la retinopatía diabética y para la microalbuminuria. La discapacidad auditiva en el síndrome de Wolfram es generalmente progresiva y afecta principalmente a las frecuencias más altas, pero una pequeña fracción de los individuos afectados tiene sordera congénita. Es ocasionada por mutaciones en el gen WFS1 (4p16.1) que codifica una proteína transmembrana que participa en la regulación de la homeostasis celular de Calcio⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

Ataxia de Friedreich [OMIM # 229300]: enfermedad autosómica recesiva neurodegenerativa, con una prevalencia de 2-4:100.000, causada por la expansión de tripletas GAA (>66) en el intrón 1 del gen FRDA (9q21.11). La clínica clásicamente incluye ataxia, disartria, disfagia, disfunción oculomotora, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, signos del tracto piramidal, escoliosis, y en algunos casos también cardiomiopatía, DM, pérdida de visión y audición defectuosa. La DM está presente en aproximadamente el 30% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos de inicio antes de los 25 años. El tratamiento suele comenzar por antidiabéticos orales, pero no es raro que se precise insulinoterapia. Para un diagnóstico temprano, se recomienda determinar glucemias de forma aleatoria y sobrecarga oral cuando éstas indiquen su necesidad, para diagnosticar la DM. A pesar de las correlaciones genotipo-fenotipo que se han descrito, no es posible predecir con precisión el resultado clínico específico en cualquier individuo basada en el genotipo; la diabetes mellitus no muestra una correlación clara con el tamaño de la expansión de tripletes GAA, pero si hay una correlación entre la incidencia de la diabetes mellitus y la edad más temprana de inicio de síntomas⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

Ataxia-Telangiectasia [OMIM # 208900]: enfermedad autosómica recesiva, ocasionada por mutaciones en el gen ATM (11q22.3), que se expresa de forma ubicua y codifica una proteína quinasa que juega un papel fundamental en el control de la reparación del ADN.

Clínicamente se caracteriza por presentar inmunodeficiencia combinada grave (que afecta principalmente a la respuesta inmune humoral), con ataxia cerebelosa progresiva y radiosensibilidad extrema. La prevalencia en Estados Unidos oscila entre 1:40.000 y 1:100.000. Los hallazgos clínicos son los signos neurológicos, las telangiectasias, y la mayor susceptibilidad a infecciones y a determinados tipos de cáncer. Hay una clara correlación genotipo-fenotipo; la mutación c.5762-1050A>G se asocia con un deterioro neurológico algo más lento, inicio más tardío de los síntomas, radiosensibilidad intermedia, y poco o ningún riesgo de cáncer. Las mutaciones c.7271T>G, c.8147T>C, y c.8494C>T han sido asociadas con un fenotipo más leve y una vida más larga. Las alteraciones endocrinas que pueden presentar son retraso puberal, intolerancia a la glucosa, o DM insulinoresistente, de inicio infantil. En un estudio realizado por Don S. et al., cinco pacientes con ataxia-telangiectasia documentada molecularmente, tenían una forma inusual de la DM, caracterizada por hiperglucemia marcada, resistencia a la cetosis, ausencia de glucosuria y niveles de insulina en plasma marcadamente elevados en respuesta a la administración de glucosa. En los pacientes con ataxia telangiectasia se recomienda el cribado periódico para diagnosticar tempranamente la DM⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾.

Stiffman síndrome [OMIM # 184850]: se trata de un trastorno neurológico esporádico, de inicio en la edad adulta, que consiste en rigidez fluctuante en tronco y extremidades, espasmos musculares dolorosos, fobia a tareas específicas, respuesta exagerada de sobresalto y deformidades anquilosantes como hiperlordosis lumbar. Se estima una prevalencia aproximada de 1:1.000.000. Se ha asociado con trastornos endocrinológicos de origen autoinmune como diabetes mellitus, tiroiditis, déficit de hormonas hipofisarias, e insuficiencia suprarrenal. Alrededor del 30% de los pacientes con este síndrome presentan DM autoinmune de inicio en la edad adulta, que requieren de insulinoterapia^(77, 81).

Neuropatía hereditaria motora y sensorial, tipo Okinawa [OMIM # 604484]: enfermedad neurodegenerativa por mutaciones en el gen TFG (3q12.2) que codifica una oncoproteína y de transmisión autosómica dominante. Suele manifestarse en el adulto joven como debilidad y atrofia muscular proximal con elevación de la CK, calambres musculares y fasciculaciones, con posterior aparición de deterioro sensorial distal. Su prevalencia es desconocida. El trastorno es lentamente progresivo y clínicamente se asemeja a la esclerosis lateral amiotrófica, presenta una alta incidencia de hiperlipidemia y DM que generalmente se controla bien con antidiabéticos orales^(82, 83).

Síndromes de envejecimiento asociados a DM

Síndrome de Werner [OMIM # 277700]: ocasionada por mutaciones en el gen WRN (8p12) que codifica

para una helicasa, que está involucrada en muchos aspectos del metabolismo de ADN, incluyendo la transcripción, la replicación, la recombinación y reparación, se transmite de forma autosómica recesiva, y se caracteriza por un envejecimiento prematuro de aparición en la tercera década de la vida, esclerodermia especialmente en las extremidades, cataratas, calcificaciones subcutáneas, arteriosclerosis prematura, y DM. Se han descrito también otros hallazgos como talla baja, extremidades delgadas, y nariz picuda. La prevalencia varía con los niveles de consanguinidad en la población; en Japón varía entre 1:20.000 a 1:40.000 y en Estados Unidos se estima en 1:200.000. La DM aparece en aproximadamente el 71% por alteración progresiva del metabolismo de la glucosa, por lo que se recomienda en los pacientes con este síndrome que se realicen una prueba de cribado al menos anualmente con niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada o una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La pioglitazona se ha mostrado útil en el tratamiento de la DM ⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾.

Síndrome de Mulvihill-Smith (progeria - estatura baja - nevus pigmentados) [OMIM # 176690]: enfermedad autosómica recesiva de prevalencia no estimada. Se caracteriza por envejecimiento prematuro, nevus pigmentados múltiples, falta de grasa facial subcutánea, microcefalia, talla baja, hipoacusia neurosensorial, déficit cognitivo y DM de instauración progresiva. Se ha señalado que la troglitazona mejora la intolerancia a la glucosa mediada por el aumento de sensibilidad a la insulina ^(90, 91).

Enfermedades mitocondriales con DM

Las enfermedades mitocondriales tienen afectación multisistémica, pero son clínicamente heterogéneas, dependiendo en gran medida de la proporción de ADN mitocondrial normal y mutado que existe en un tejido concreto (heteroplasmia). No siguen un patrón de herencia mendeliano pues el ADN mitocondrial es de linaje materno, por lo cual son de herencia materna.

Síndrome de Ballinger-Wallace (diabetes mellitus y sordera de herencia materna) [OMIM # 520000]: enfermedad mitocondrial caracterizada por hipoacusia neurosensorial y DM que se manifiestan en la edad adulta. Es ocasionada por deleciones en el ADN mitocondrial y por mutaciones en los siguientes genes mitocondriales MTTE, MTTL1, MTTK, que codifican para ARN de transferencia. La prevalencia de esta enfermedad se desconoce. Algunos pacientes pueden tener características adicionales observadas en otros trastornos mitocondriales, incluyendo retinopatía pigmentaria, ptosis, cardiomiopatía, miopatía, problemas renales, y síntomas neuropsiquiátricos. La DM asociada se manifiesta clínicamente en la tercera década de la vida de media. Son pacientes con un índice de masa corporal normal o bajo, y menos de la mitad de los pacientes

progresan hasta requerir terapia con insulina. Un 20% de casos, sin embargo presentan una DM más agresiva al debut, que simula una diabetes tipo 1, con ceptoacidosis ⁽⁹²⁻⁹⁵⁾.

Síndrome de Kearns-Sayre [OMIM #530000]: enfermedad mitocondrial caracterizada por aparición antes de los 20 años de oftalmoplejía externa, ptosis, retinitis pigmentaria y trastornos de la conducción cardiaca. Se estima una prevalencia entre 1-3:100.000. Los síntomas asociados más frecuentemente incluyen sordera, miocardiopatía, ataxia, hiperproteïnorraquia, déficit cognitivo, miopatía esquelética, trastornos intestinales, insuficiencia renal, DM, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. La DM asociada ocurre por insulopenia primaria y es de comienzo en la edad pediátrica, precisando tratamiento sustitutivo con insulina. La DM afecta aproximadamente al 13% de los pacientes afectados, por lo que se recomienda cribado periódico del metabolismo hidrocarbonado para su detección temprana ⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾.

Síndrome de Pearson [OMIM #557000]: enfermedad mitocondrial caracterizada por anemia sideroblástica refractaria, vacuolización de los precursores de la médula ósea y disfunción exocrina del páncreas. Se han descrito alrededor de 60 casos. Los hallazgos clínicos son bajo peso al nacer, disfunción pancreática exocrina, fibrosis pancreática, atrofia esplénica, mala absorción intestinal, síndrome de Fanconi renal, y acidosis láctica. La DM ocurre también por insulopenia, por lo que precisa insulino terapia. Tiene una alta tasa de mortalidad en niños y algunos pacientes que sobreviven desarrollan un síndrome de Kearns-Sayre ^(100, 101).

Síndrome de Rotig [OMIM # 560000]: ocasionada por duplicación parcial del ADN mitocondrial, esta enfermedad se caracteriza por presentar tubulopatía proximal renal, diabetes DM y ataxia cerebelosa. Descrita por primera vez por Rotig et al. en 1992 que publica dos hermanas con la patología. Se desconoce su prevalencia. Otros hallazgos clínicos asociados son sordera, ptosis, retinitis pigmentosa, hepatomegalia, alteraciones gastrointestinales, osteoporosis, raquitismo, pigmentación moteada de áreas foto expuestas, hipotonía, y regresión psicomotora. La diabetes es ocurre por insulopenia, por lo que precisa tratamiento sustitutivo con insulina ⁽¹⁰²⁾.

Miopatía mitocondrial con diabetes [OMIM #500002]: enfermedad mitocondrial que presenta debilidad facial, debilidad en los músculos orbiculares, miopatía proximal, hipotonía, retraso motor, déficit cognitivo, ataxia cerebelosa, disartria, hiporreflexia y diabetes mellitus que suele iniciarse en la edad adulta. En la biopsia de músculo se puede observar fibra roja rasgada, y acumulación de lípidos. Su prevalencia es desconocida. Es ocasionada por mutaciones en el gen mitocondrial MTTE que codifica para un ARN de transferencia ^(103, 104).

Otros

Síndrome de Johanson-Blizzard [OMIM #243800]: enfermedad autosómica recesiva consecuencia de mutaciones en el gen UBR1 (15q15.2) que codifica una proteína ubiquitina ligasa E3, que podría estar involucrada en la homeostasis pancreática. Clínicamente caracterizada por presentar pobre crecimiento, déficit cognitivo, hallazgos fenotípicos como microcefalia, aplasia o hipoplasia de las alas nasales dando lugar a una nariz picuda, patrón anormal de la distribución del cabello o defectos del cuero cabelludo, estrabismo, fístula cutáneo-lacrimal, oligodoncia, defectos septales cardíacos, mamilas pequeñas, ausencia de areolas, ano imperforado o ano en localización anterior, alteraciones en los genitales, y manchas café con leche. La prevalencia se estima entre 1:250.000. Otras características incluyen hipotiroidismo, hipoacusia neurosensorial, insuficiencia exocrina pancreática y DM de inicio infantil⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾.

Síndrome de Herrmann [OMIM # 172500]: enfermedad autosómica dominante caracterizada por presentar diabetes mellitus, nefropatía, epilepsia y sordera. Su prevalencia no se ha establecido. Otros hallazgos neurológicos son la ataxia, nistagmos horizontales, y depresión, entre otros. Descrito por primera vez por Herrmann et al., en 1964 en una familia en la que encuentran 14 miembros afectados a lo largo de 5 generaciones⁽¹⁰⁸⁾.

Síndrome de Williams (Williams-Beuren) [OMIM # 194050]: desorden multisistémico. Causado por una deleción de 1,5 a 1,8 Mb en la región cromosómica 7q11.23, que contiene aproximadamente 28 genes. Se caracteriza clínicamente por cardiopatía congénita – con frecuencia la estenosis valvular supraaórtica – en el 75 % de los casos, retraso psicomotor, facies característica y un perfil cognitivo y conductual específico. Se estima una prevalencia de 1:7.000. Las alteraciones endocrinas que puede presentar son hipercalcemia, intolerancia a la glucosa que puede evolucionar a DM en la edad adulta, pubertad precoz e hipotiroidismo subclínico. El cribado para la DM se recomienda a partir de los 30 años, realizando una sobrecarga oral de glucosa, que en caso de resultar normal, debe repetirse cada 5 años. El fenotipo varía en función del tamaño de la deleción y de los genes involucrados^(109, 110).

Síndrome Wolcott-Rallison [OMIM # 226980]: enfermedad autosómica recesiva ocasionada por mutaciones en el gen EIF2AK3 (2p11.2) que codifica una proteína que fosforila la subunidad alfa del factor 2 iniciación-transcripción eucariótico conduciendo a su inactivación, y por lo tanto a una rápida reducción de la iniciación de la traducción y la represión de la síntesis de proteínas. Clínicamente se caracteriza por asociar DM neonatal permanente, – aunque a veces puede retrasarse su aparición hasta la infancia temprana, – dis-

plasia epifisaria, y con el tiempo aparecen osteoporosis y retraso del crecimiento. Otras manifestaciones multisistémicas frecuentes incluyen disfunción hepática y renal, retraso mental y anomalías cardiovasculares. Su prevalencia se desconoce, pero se menciona que es la causa genética más frecuente de diabetes neonatal permanente en familias consanguíneas. Precisa tratamiento sustitutivo con insulina⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾.

Síndrome de Woodhouse-Sakati [OMIM # 241080]: es ocasionado por mutaciones en el gen DCAF17 (2q31.1) que codifica para una proteína transmembrana nuclear, y se transmite de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por hipogonadismo (que puede ser tanto hipo como hipergonadotropo), alopecia, DM que suele manifestarse en la adolescencia y que precisa terapia sustitutiva con insulina, déficit intelectual y signos extrapiramidales con movimientos coreoatetoides y distonía. Se desconoce su prevalencia^(114, 115).

Síndrome de Bloom [OMIM # 210900]: enfermedad ocasionada por mutaciones en el gen BML (15q26.1) que codifica una proteína relacionada con la subunidad RecQ de DEXH helicasa de ADN, que participa en la reparación y replicación del ADN, que les confiere gran inestabilidad cromosómica. Se transmite siguiendo un patrón autosómico recesivo. Clínicamente asocia déficit de crecimiento pre y postnatal proporcionado, sensibilidad extrema a la radiación ultravioleta, telangiectasias, hipo e hiperpigmentación de la piel, predisposición a la malignización, microcefalia con dolicocefalia, hipoplasia malar, pabellones auriculares y nariz prominentes, sindactilia, polidactilia, clinodactilia del quinto dedo, enfermedad pulmonar crónica, infertilidad, , deficiencia de inmunoglobulinas. Se han comunicado pocos casos en la literatura, teniendo un registro de menos de 300 casos conocidos. La DM se presenta en aproximadamente el 18% de los pacientes y el promedio de edad de presentación son los 26 años^(116, 117).

Síndrome AREDYLD [OMIM # 207780]: enfermedad caracterizada por presentar diabetes lipoatrófica, y displasia acra-renal-ectodérmica. Su prevalencia se desconoce. Los hallazgos clínicos son prognatismo, nariz peculiar, hipotricosis generalizada, y diabetes lipoatrófica. El manejo de la DM se realiza en primer lugar con antidiabéticos orales y en muchos casos requieren insulino terapia^(118, 119).

Conclusiones

La mayor parte de los síndromes genéticos descritos que asocian algún tipo de DM se transmiten siguiendo un patrón autosómico recesivo, exceptuando las enfermedades mitocondriales.

La diabetes puede aparecer como consecuencia de alteraciones en el desarrollo del páncreas, o por altera-

ciones en el mecanismo de acción de la insulina, en donde juega un importante papel su acción sobre el tejido adiposo, y otros por alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN. Otras son enfermedades metabólicas sistémicas, en las que se afecta también el metabolismo de los hidratos de carbono, que con frecuencia puede progresar hacia una diabetes franca (Figura 1).

Aunque hay una gran variabilidad en las características fenotípicas de estos síndromes, se pueden agrupar en: -Síndromes asociados con la falta del desarrollo o la degeneración pancreática, -Diabetes neonatal sin alteración pancreática, -Errores innatos del metabolismo asociado a DM, -Defectos genéticos de la acción de la insulina, -Enfermedades neurológicas y neuro-

musculares asociadas DM, -Síndromes de envejecimiento asociados a DM, -Enfermedades Mitocondriales con DM, -Síndromes genéticos con lipodistrofia asociado a DM y Otros.

Esta revisión tiene como objetivo recordar estas formas de DM que son menos frecuentes, y cuyo conocimiento nos puede ayudar para diagnosticar cuadros complejos, lo que sería de utilidad por la variabilidad de repercusiones relacionadas con el diagnóstico, y las complicaciones asociadas a la DM, su pronóstico, y el manejo en algunos casos, así como para guiar el consejo genético para los pacientes que como síntoma presentan diabetes asociada con un espectro amplio de anomalías.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los Síndromes Genéticos asociados a DM según el inicio de aparición de la DM.

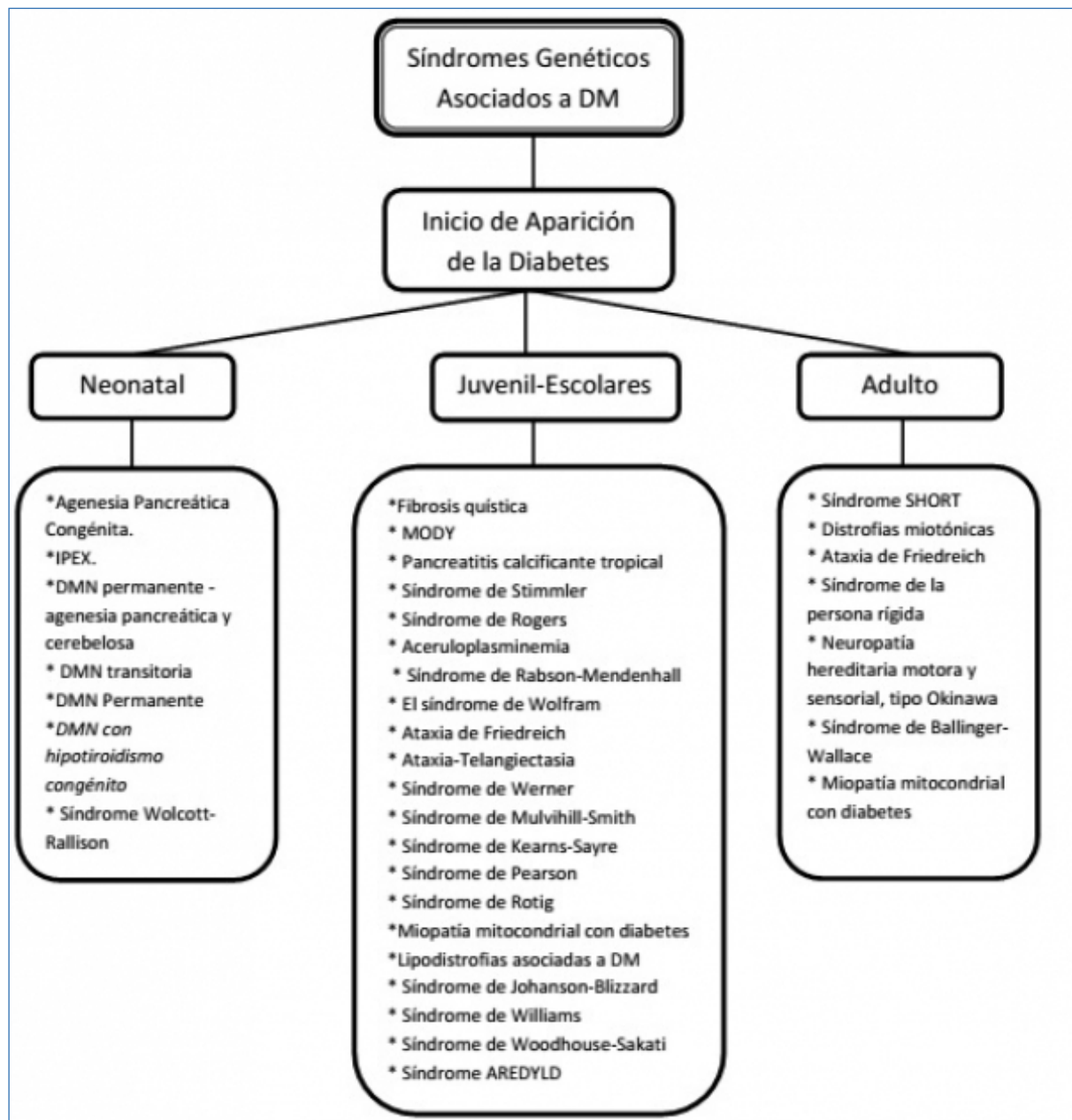


Tabla 1. Función de genes relacionados a Síndromes Genéticos asociados a DM.

Síndrome	Gen	Locus	Función
Agnesia pancreática congénita	PDX1	13q12.1	Codifica el factor de transcripción del factor 1 del promotor de la insulina (IPF1)
IPEX	FOXP3	Xp11.23	Codifica una proteína miembro de la familia de reguladores de la transcripción
Diabetes mellitus neonatal permanente - agnesia pancreática y cerebelosa:	PTF1A	10p12.2	Codifica una proteína que conforma el complejo del factor de transcripción 1 del páncreas, que tiene un rol en el desarrollo del páncreas
Fibrosis quística	CFTR	7q31.2	Codifica una proteína transportadora de iones de cloro
Cistinosis	CTNS	17p13	Codifica la cistinosina, involucrada en el transporte de cisteína en el lisosoma
Pancreatitis calcificante tropical	SPINK1	5q32	Codifica una proteína inhibidora de tripsina, su función fisiológica es evitar la activación prematura catalizada por tripsina de zimógenos dentro del páncreas
Diabetes mellitus neonatal permanente	GCK INS KCNJ11 ABCC8	7p13 11p15.5 11p15.1 11p15.1	Desempeñan un papel crítico en el desarrollo, supervivencia y función de las células β pancreáticas
Diabetes mellitus neonatal con hipotiroidismo congénito	GLIS3	9p24.2	Codifica una proteína que funciona como represora y activadora de la transcripción y está involucrada específicamente en el desarrollo de las células beta del páncreas, el tiroides, los ojos, el hígado y los riñones
Síndrome de Rogers	SLC19A2	1q23.3	Codifica una proteína transportadora de tiamina de alta afinidad
Aceruloplasminemia	CP	3q23-q25	Codifica una metaloproteína, que está involucrada en el transporte de hierro a través de la membrana celular
Síndrome SHORT	PIK3R1	5q13.1	Codifica la subunidad reguladora de la enzima fosfatidilinositol 3 quinasa que juega un rol importante en el metabolismo de acción de la insulina
Síndrome de Rabson-Mendenhall	INSR	19p13.3-p13.2	Codifica el receptor de la insulina
Neuropatía hereditaria motora y sensorial, tipo Okinawa	TFG	3q12.2	Codifica una oncoproteína
Distrofia miotónica tipo 1	DMPK	19q13.32	Codifica una serina /treonina proteína quinasa necesaria para el mantenimiento estructura y función del músculo esquelético
Distrofia miotónica tipo 2	ZNF9	3q21.3	Codifica una proteína de unión ácido nucleico con siete dominios de dedos de zinc
Síndrome de Wolfram	WFS1	4p16.1	Codifica una proteína transmembrana que participa en la regulación de la homeostasis celular de calcio
Ataxia de Friedreich	FRDA	9q21.11	Codifica una proteína mitocondrial implicada en la regulación del transporte de hierro mitocondrial y la respiración

Ataxia-telangiectasia	ATM	11q22.3	Codifica una proteína quinasa que juega un papel fundamental en el control de la reparación de la rotura de doble cadena en el ADN
Síndrome de Werner:	WRN	8p12	Codifica para una helicasa, involucrada en muchos aspectos del metabolismo de ADN
Síndrome de Ballinger-Wallace	MTTE MTTL1 MTTK	Mitocondria	Codifican para ARN de transferencia
Miopatía mitocondrial con diabetes	MTTE	Mitocondria	Codifican para ARN de transferencia
Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan	LMNA	1q22	Codifica una laminina nuclear que proporciona un marco para la envoltura nuclear y también puede interactuar con la cromatina
Síndrome Berardinelli-Seip	CAV1	7q31.1	Codifica una proteína que forma parte de de las caveolas (raft lipídico) de la membrana plasmática, actúa como andamio para las caveolas
Displasia mandíbuloacra con lipodistrofia tipo B	ZMPSTE24	1p34.2	Codifica una proteína, que está involucrada en dos pasos del clivaje post-transcripcional del residuo terminal carboxílico de las proteínas farnesiltransferasa
Síndrome de Johanson-Blizzard	UBR1	15q15.2	Codifica una proteína ubiquitina ligasa E3, puede estar involucrada en la homeostasis pancreática
Síndrome de Woodhouse-Sakati	DCAF17	2q31.1	Codifica para una proteína transmembrana nuclear
Síndrome Wolcott-Rallison	EIF2AK3	2p11.2	Codifica una proteína que fosforila la subunidad alfa del factor 2 iniciación-transcripción eucariótico, conduciendo a su inactivación
Síndrome de Bloom	BML	15q26.1	Codifica una proteína relacionada con la subunidad RecQ de DEXH helicasa de ADN, que participa en la reparación y replicación del ADN

Conflicto de intereses

los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Harris MI. Classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Prim Care*. 1988;15(2):205-25.
- Meece J. Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Complications. *Int J Pharm Compd*. 2003;7(1):17-20.
- Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
- Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol*. 2010. p. 95-100.
- Raquel B. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes Madrid: *Av Diabetol*. 2007. p. 333- 40.

8. Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *The Lancet*. 1995;345(8950):648.
9. Cammidge PJ. DIABETES MELLITUS AND HEREDITY. *Br Med J*. 1928;2(3538):738-41.
10. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 5):403-15.
11. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044.
12. Leslie R, Mark G. Diabetes Mellitus. In: David R, Reed P, Bruce K, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6ed*. USA: Elsevier Ltd; 2013. p. 1-58.
13. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 1:7-11.
14. Mackay DJ, Temple IK. Transient neonatal diabetes mellitus type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(3):335-42.
15. Al-Matary A, Hussain M, Nahari A, Ali J. Permanent neonatal diabetes mellitus. *Am J Case Rep*. 2012;13:143-5.
16. Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT, Consortium C. Permanent neonatal diabetes mellitus—the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):323-33.
17. Sihanidou T, Mandyla H, Doudounakis S, Anagnostakis D. Hyperglycaemia and insulinopenia in a neonate with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1837-40.
18. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Toskes PP, Andres J, Rosenbloom AL. Congenital pancreatic hypoplasia: a syndrome of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr*. 1986;109(3):465-8.
19. Nicolino M, Claiborn KC, Senée V, Boland A, Stoffers DA, Julier C. A novel hypomorphic PDX1 mutation responsible for permanent neonatal diabetes with subclinical exocrine deficiency. *Diabetes*. 2010;59(3):733-40.
20. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-1.
21. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(8):537-45.
22. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet*. 2004;36(12):1301-5.
23. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
24. Barrio R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R131-R41.
25. Schneider JA, Schulman JD. Cystinosis: a review. *Metabolism*. 1977;26(7):817-39.
26. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):111-21.
27. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. 2012;81(2):179-89.
28. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1020-5.
29. Subhash R, Iyob VA, Natesh B. Tropical calcific pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12): A30.
30. Mohan V, Chari ST, Hitman GA, Suresh S, Madanagopalan N, Ramachandran A, et al. Familial aggregation in tropical fibrocalculous pancreatic diabetes. *Pancreas*. 1989;4(6):690-3.
31. Reyes J, Ginard D, Barranco L, Riera J, Obrador A. Pancreatitis crónica tropical en una paciente joven. *Gastroenterología y Hepatología*. 2001;24(9):440-3.
32. Taha D, Barbar M, Kanaan H, Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A*. 2003;122A(3):269-73.
33. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, et al. Mutations in GLIS3 are res-

- possible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* 2006;38(6):682-7.
34. Stimmler L, Jensen N, Toseland P. Alaninuria, associated with microcephaly, dwarfism, enamel hypoplasia, and diabetes mellitus in two sisters. *Arch Dis Child.* 1970;45(243):682-5.
 35. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, Bagg A, Borgna-Pignati C, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr.* 2009;155(6):888-92.e1.
 36. Mandel H, Berant M, Hazani A, Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the "thiamine-responsive anemia syndrome". *N Engl J Med.* 1984;311(13):836-8.
 37. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(7):2539-43.
 38. Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):972S-7S.
 39. Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Yonekawa O, Kanno T. Estimation of the gene frequency of aceruloplasminemia in Japan. *Neurology.* 1999;53(3):617-9.
 40. Koenig R, Brendel L, Fuchs S. SHORT syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2003;12(1):45-9.
 41. Thauvin-Robinet C, Auclair M, Duplomb L, Caron-Debarle M, Avila M, St-Onge J, et al. PIK3R1 mutations cause syndromic insulin resistance with lipoatrophy. *Am J Hum Genet.* 2013;93(1):141-9.
 42. Chung BK, Gibson WT. Autosomal dominant PIK3R1 mutations cause SHORT syndrome. *Clin Genet.* 2014;85(3):228-9.
 43. Elsas LJ, Endo F, Strumlauf E, Elders J, Priest JH. Leprechaunism: an inherited defect in a high-affinity insulin receptor. *Am J Hum Genet.* 1985;37(1):73-88.
 44. Hone J, Accili D, al-Gazali LI, Lestringant G, Orban T, Taylor SI. Homozygosity for a new mutation (Ile119-->Met) in the insulin receptor gene in five sibs with familial insulin resistance. *J Med Genet.* 1994;31(9):715-6.
 45. al-Gazali LI, Khalil M, Devadas K. A syndrome of insulin resistance resembling leprechaunism in five sibs of consanguineous parents. *J Med Genet.* 1993;30(6):470-5.
 46. Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *Am J Clin Pathol.* 1956;26(3):283-90.
 47. Moncada VY, Hedo JA, Serrano-Rios M, Taylor SI. Insulin-receptor biosynthesis in cultured lymphocytes from an insulin-resistant patient (Rabson-Mendenhall syndrome). Evidence for defect before insertion of receptor into plasma membrane. *Diabetes.* 1986;35(7):802-7.
 48. Aguado Lobo I, Garcia Cuartero B, González Vergaz A. [Rabson-Mendenhall syndrome]. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(5):349-50.
 49. Cochran E, Young JR, Sebring N, DePaoli A, Oral EA, Gorden P. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1548-54.
 50. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med.* 1976;294(14):739-45.
 51. Moller DE, Cohen O, Yamaguchi Y, Assiz R, Grigorescu F, Eberle A, et al. Prevalence of mutations in the insulin receptor gene in subjects with features of the type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes.* 1994;43(2):247-55.
 52. Seemanová E, Rüdiger HW, Dreyer M. Autosomal dominant insulin resistance syndrome due to postbinding defect. *Am J Med Genet.* 1992;44(6):705-12.
 53. Ojamaa K, Hedo JA, Roberts CT, Moncada VY, Gorden P, Ullrich A, et al. Defects in human insulin receptor gene expression. *Mol Endocrinol.* 1988;2(3):242-7.
 54. Melis R, Pruett PB, Wang Y, Longo N. Gene expression in human cells with mutant insulin receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;307(4):1013-20.
 55. Krook A, O'Rahilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1996;10(1):97-122.
 56. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1220-34.

57. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1776-82.
58. Garavelli L, D'Apice MR, Rivieri F, Bertoli M, Wischmeijer A, Gelmini C, et al. Mandibuloacral dysplasia type A in childhood. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(10):2258-64.
59. Agarwal AK, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:175-99.
60. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipoatrophy. *Pediatrics.* 2007;120(2):e291-6.
61. Anderson RG. The caveolae membrane system. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:199-225.
62. Köbberling J, Dunnigan MG. Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. *J Med Genet.* 1986;23(2):120-7.
63. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, Purnell JQ, Brunzell JD, Chait A. Köbberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1819-24.
64. Agarwal AK, Fryns JP, Auchus RJ, Garg A. Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2003;12(16):1995-2001.
65. Musova Z, Mazanec R, Krepelova A, Ehler E, Vales J, Jaklova R, et al. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(7):1365-74.
66. Heatwole C, Johnson N, Goldberg B, Martens W, Moxley R. Laboratory abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1180-4.
67. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, Takahashi MP, Saito T, Yasui K, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci.* 2009;276(1-2):60-5.
68. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA, Dalton JC, Moseley ML, Ranum LP, et al. Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1309-13.
69. Rendtorff ND, Lodahl M, Boulahbel H, Johansen IR, Pandya A, Welch KO, et al. Identification of p. A684V missense mutation in the WFS1 gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(6):1298-313.
70. Yuca SA, Rendtorff ND, Boulahbel H, Lodahl M, Tranebjærg L, Cesur Y, et al. Rapidly progressive renal disease as part of Wolfram syndrome in a large inbred Turkish family due to a novel WFS1 mutation (p.Leu511Pro). *Eur J Med Genet.* 2012;55(1):37-42.
71. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *The Lancet.* 1995;346(8988):1458-63.
72. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet.* 2000;37(1):1-8.
73. Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol.* 2012;27(9):1133-7.
74. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996;335(16):1169-75.
75. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet.* 1999;87(2):168-74.
76. Jaspers NG, Gatti RA, Baan C, Linssen PC, Bootsma D. Genetic complementation analysis of ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome: a survey of 50 patients. *Cytogenet Cell Genet.* 1988;49(4):259-63.
77. Sanal O, Wei S, Foroud T, Malhotra U, Concannon P, Charmley P, et al. Further mapping of an ataxia-telangiectasia locus to the chromosome 11q23 region. *Am J Hum Genet.* 1990;47(5):860-6.
78. Sutton IJ, Last JI, Ritchie SJ, Harrington HJ, Byrd PJ, Taylor AM. Adult-onset ataxia telangiectasia due to ATM 5762ins137 mutation homozygosity. *Ann Neurol.* 2004;55(6):891-5.
79. Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, et al. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):334-45.

80. Schallch DS, McFarlin DE, Barlow MH. An unusual form of diabetes mellitus in ataxia telangiectasia. *N Engl J Med.* 1970;282(25):1396-402.
81. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988;318(16):1012-20.
82. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):320-9.
83. Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, Suehara M, Matsuzaki T, Higuchi I, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol.* 1997;41(6):771-80.
84. Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore).* 1966;45(3):177-221.
85. Meisslitzer C, Ruppitsch W, Weirich-Schwaiger H, Weirich HG, Jabkowsky J, Klein G, et al. Werner syndrome: characterization of mutations in the WRN gene in an affected family. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(6):364-70.
86. Satoh M, Imai M, Sugimoto M, Goto M, Furuichi Y. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *The Lancet.* 1999;353(9166):1766.
87. Martin GM, Oshima J, Gray MD, Poot M. What geriatricians should know about the Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(9):1136-44.
88. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(2):475-81.
89. Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, et al. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(9):1582-3.
90. Yagihashi T, Kato M, Izumi K, Kosaki R, Yago K, Tsubota K, et al. Case report: Adult phenotype of Mulvihill-Smith syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(3):496-500.
91. Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, Takino H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, et al. Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8): 2391-5.
92. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;134(9 Pt 1):721-8.
93. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, 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(5):368-71.
94. Vialettes BH, Paquis-Flucklinger V, Pelissier JF, Bendahan D, Narbonne H, Silvestre-Aillaud P, et al. Phenotypic expression of diabetes secondary to a T14709C mutation of mitochondrial DNA. Comparison with MIDD syndrome (A3243G mutation): a case report. *Diabetes Care.* 1997;20(11):1731-7.
95. Kameoka K, Isotani H, Tanaka K, Azukari K, Fujimura Y, Shiota Y, et al. Novel mitochondrial DNA mutation in tRNA(Lys) (8296A-->G) associated with diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(2): 523-7.
96. Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, Wittich CM. Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children. *Int J Gen Med.* 2014;7:325-32.
97. Fischel-Ghodsian N, Bohlman MC, Prezant TR, Graham JM, Cederbaum SD, Edwards MJ. Deletion in blood mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Res.* 1992;31(6):557-60.
98. Poulton J, O'Rahilly S, Morten KJ, Clark A. Mitochondrial DNA, diabetes and pancreatic pathology in Kearns-Sayre syndrome. *Diabetologia.* 1995;38(7): 868-71.
99. Piccolo G, Aschei M, Ricordi A, Banfi P, Lo Curto F, Fratino P. Normal insulin receptors in mitochondrial myopathies with ophthalmoplegia. *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):163-72.
100. Rötig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Leideist F, Romero N, et al. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest.* 1990;86(5):1601-8.
101. Jacobs LJ, Jongbloed RJ, Wijburg FA, de Klerk JB, Geraedts JP, Nijland JG, et al. Pearson syndrome and the role of deletion dimers and duplications in the mtDNA. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(1):47-55.

102. Rötig A, Bessis JL, Romero N, Cormier V, Saudubray JM, Narcy P, et al. Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus, and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet.* 1992;50(2):364-70.
103. Worsfold M, Park DC, Pennington RJ. Familial "mitochondrial" myopathy. A myopathy associated with disordered oxidative metabolism in muscle fibres. 2. Biochemical findings. *J Neurol Sci.* 1973;19(3):261-74.
104. Hao H, Bonilla E, Manfredi G, DiMauro S, Moraes CT. Segregation patterns of a novel mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene associated with myopathy and diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 1995;56(5):1017-25.
105. Al-Dosari MS, Al-Muhsen S, Al-Jazaeri A, Mayerle J, Zenker M, Alkuraya FS. Johanson-Blizzard syndrome: report of a novel mutation and severe liver involvement. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(14):1875-9.
106. Johanson A, Blizzard R. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J Pediatr.* 1971;79(6):982-7.
107. Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, Tagariello A, Zeres K, Durie PR, et al. Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). *Nat Genet.* 2005;37(12):1345-50.
108. Herrmann C, Aguilar MJ, Sacks OW. HEREDITARY PHOTOMYOCALONUS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS, DEAFNESS, NEPHROPATHY, AND CEREBRAL DYSFUNCTION. *Neurology.* 1964;14:212-21.
109. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362(3):239-52.
110. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002;17(4):269-71.
111. Delépine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet.* 2000;25(4):406-9.
112. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, Flanagan SE, Edghill EL, Hussain K, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4162-70.
113. al-Gazali LI, Makia S, Azzam A, Hall CM. Wolcott-Rallison syndrome. *Clin Dysmorphol.* 1995;4(3):227-33.
114. Al-Semari A, Bohlega S. Autosomal-recessive syndrome with alopecia, hypogonadism, progressive extra-pyramidal disorder, white matter disease, sensory neural deafness, diabetes mellitus, and low IGF1. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(2):149-60.
115. Alazami AM, Schneider SA, Bonneau D, Pasquier L, Carecchio M, Kojovic M, et al. C2orf37 mutational spectrum in Woodhouse-Sakati syndrome patients. *Clin Genet.* 2010;78(6):585-90.
116. Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. *Hum Mol Genet.* 1996;5 Spec No:1457-63.
117. Landau JW, Sasaki MS, Newcomer VD, Norman A. Bloom's syndrome. The syndrome of telangiectatic erythema and growth retardation. *Arch Dermatol.* 1966;94(6):687-94.
118. Pinheiro M, Freire-Maia N, Chautard-Freire-Maia EA, Araujo LM, Liberman B. AREDYLD: a syndrome combining an acrorenal field defect, ectodermal dysplasia, lipoatrophic diabetes, and other manifestations. *Am J Med Genet.* 1983;16(1):29-33.
119. Breslau-Siderius EJ, Toonstra J, Baart JA, Koppeschaar HP, Maassen JA, Beemer FA. Ectodermal dysplasia, lipoatrophy, diabetes mellitus, and amastia: a second case of the AREDYLD syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;44(3):374-7.
120. www.omim.org
121. www.orpha.net
122. www.genecards.org
123. www.genetests.org/disorders/