Comentarios de Literatura Destacada

Artículo

A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults.

Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, Hattersley AT, Weedon MN.

Diabetes Care 2016; 39: 337-44

Pregunta de Investigación

Los estudios GWAS han identificado polimorfismos que a nivel poblacional se asocian a la diabetes 1, pero no se ha evaluado si estas variantes genéticas podrían ser utilizadas en el diagnóstico clínico. Con este objetivo, se planteó: ¿Los polimorfismos previamente identificados en los estudios GWAS como asociados a la diabetes tipo 1 pueden ser utilizados clínicamente para ayudar en el diagnóstico clínico del tipo de diabetes?

Los polimorfismos identificados de riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en los estudios poblacionales por *genome wide amplification scan* (GWAS) no ayudan a clasificar el tipo de diabetes cuando se utiliza uno solo de ellos. Este grupo de investigadores anglo-canadienses se preguntaron si al utilizar varias de estas variantes genéticas en forma simultánea permite crear un índice de riesgo de DM1 que permita tener utilidad clínica.

Para desarrollar el índice de riesgo genético de DM1 se secuenciaron 40 polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) de genes HLA y no HLA, que habían sido previamente identificados como las variaciones genéticas con mejor asociación con DM1 y se evaluó cuáles tienen mejor utilidad diagnóstica para DM1. El riesgo genético para DM1 determinó que son 30 los polimorfismos que son de utilidad para crear un índice de riesgo genético. A cada alelo se le dio un puntaje de riesgo, con lo que se obtuvo un *score* de índice de riesgo de diabetes 1. Se evaluó la utilidad de este índice genético de riesgo de diabetes 1 en sujetos con diabetes de la Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC, n = 3.887). Este grupo incluye sujetos con diagnóstico de diabetes 1 (n: 1938) y de diabetes 2 (n: 1914).

El índice genético de diabetes 1 resultó tener una excelente capacidad discriminadora entre los grupos con diabetes 1 y 2 con un área bajo la curva (AUC) de sensibilidad y especificidad de 0,88 ([95% CI 0,87-0,89]; $p < 0,0001$). Además, se demostró que bastaría estudiar 9 variantes para lograr una buena discriminación entre diabetes 1 y 2.

En la segunda parte del estudio se evaluó a sujetos cuyo tipo de diabetes no era claro. El mismo índice de riesgo genético fue evaluado en adultos jóvenes que debutaron entre 20 a 40 años, un grupo en que muchas veces es difícil la clasificación de la diabetes, con una duración de enfermedad de al menos 3 años, de una cohorte del sur de Inglaterra (n = 223). El índice genético de riesgo logró una buena discriminación entre aquellos sujetos con insulinopenia severa persistente y los que no requerían insulina (área bajo la curva: 0,87). Se encontró que valores altos (> percentil 50) del índice genético de riesgo para DM1 tenían buen correlato con el diagnóstico clínico de DM1, y que valores bajos de GRS para DM1 (< al percentil 5) eran altamente sugerentes de DM2. Valores intermedios no fueron capaces de discriminar satisfactoriamente. La utilidad diagnóstica del índice genético resultó aún más certero si se suman elementos clínicos como el índice de masa corporal y la presencia de autoanticuerpos para crear un índice compuesto (área bajo la curva: 0,96 [95% CI 0,94-0,99]).

Análisis estadístico

Como se desprende del acápite de materiales y métodos, este estudio se enmarca dentro de las metodologías estadísticas de discriminación, que son ampliamente usadas en estudios diagnósticos y pronósticos. En este caso cómo discriminar entre diabetes 1 y diabetes tipo 2, si la población en estudio sólo contuviera diabéticos, el diseño puede asimilarse a un estudio diagnóstico (enfermo: diabético tipo 1 y control: diabético tipo 2 o viceversa), lo importante es que hay que discriminar entre dos grupos en base a una o varias variables descriptoras de la discriminación.

Clásicamente, este problema, es resuelto mediante un análisis de regresión logística, que es lo utilizado en este artículo, y la calidad de la discriminación es medida a través del área bajo la curva ROC (AUC analysis). Este trabajo expone seis posibles discriminadores diagnósticos (Figura 3) con sus respectivas áreas bajo la curva ROC, es posible encontrar los puntos de corte con sensibilidades y especificidades cuando se trata de un solo descriptor.

Según Hosmer y Lemeshow (*“Applied Logistic Regression”* Second Edition, p. 162), la capacidad de discriminación puede clasificarse según:

Área bajo la curva ROC	Discriminación
0,5	Por azar
0,7 a 0,8	Aceptable
0,8 a 0,9	Muy buena
0,9 a 1	Excelente

Comentarios de Literatura Destacada

Esta tabla puede ayudar al lector crítico a calificar la capacidad de discriminación de los modelos propuestos. Existen otros métodos que cumplen la misma función como CART (*Classification and regression trees*), que tienen la ventaja de explorar visualmente distintos puntos de corte y combinaciones de predictores que optimizan la discriminación, lamentablemente los programas estadísticos que contienen esta metodología no son de uso corriente y por ende el método es poco divulgado. En conclusión, el artículo está bien analizado y no presenta problemas metodológicos.

La mayor implicancia de este estudio de investigación es que plantea usar variantes genéticas para el estudio clínico de una enfermedad poligénica, en que a diferencia

de las enfermedades monogénicas, no es posible realizar diagnóstico con la evaluación de un solo gen. En la actualidad, el costo del estudio genético de polimorfismos es cada vez menor y es posible que en el futuro sea de utilidad en evaluar casos con dificultad diagnóstica.

Franco Giraud¹, Ethel Codner² y Gabriel Cavada³

¹Alumno del programa de Doctorado en Ciencias Médicas con Especialidad, Universidad de Chile.

²Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

³Facultad de Medicina. Universidad de los Andes y Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.