
Diabetisk nefropati ur ett genetiskt perspektiv

NIINA SANDHOLM

Finland har världens högsta incidens av typ 1-diabetes (T1D). T1D har en stark genetisk bakgrund, och flera gener som predisponerar för T1D har upptäckts, men hur är det med långtidskomplikationer vid diabetes? Var tredje patient med T1D lider av diabetisk nefropati, en förödande komplikation som kan leda till terminal njursvikt och som utgör en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och dödlighet. Miljöfaktorer och i synnerhet dålig glykemisk kontroll påverkar risken för nefropati, men familjestudier har visat att diabetisk nefropati också har en genetisk komponent. Kan forskning om den genetiska variationen hjälpa oss att förstå hur diabetisk nefropati utvecklas och att finna faktorer som skyddar mot sjukdomen?

Inledning

Med 40 000 patienter med typ 1-diabetes (T1D) har Finland världens största incidens av sjukdomen (1), och antalet patienter ökar hela tiden. Antalet nya patienter med T1D per år har ökat med mer än det dubbla mellan 1980 och 2005 (Figur 1A), och förutspås öka till nästan det femdubbla år 2020 jämfört med 2005. Det sammanlagda antalet nya T1D-patienter som antas få diagnosen före 15 års ålder mellan 2006 och 2020 är nästan 11 000 (2). Trots att diabetes inte längre är den livshotande sjukdom som den var för hundra år sedan, är den fortfarande ett enormt folkhälsoproblem. Diabetes långsiktiga vaskulära komplikationer, speciellt diabetisk nefropati, innebär allt högre morbiditet och mortalitet ju mer antalet patienter ökar.

Diabetes är den viktigaste orsaken till terminal njursvikt (end stage renal disease, ESRD), och diabetisk nefropati (DN) är den viktigaste riskfaktorn med avseende på mortalitet (4) och kardiovaskulär sjukdom (5) för patienter med T1D. Så mycket som var tredje T1D-patient i Finland utvecklar DN inom 25 år

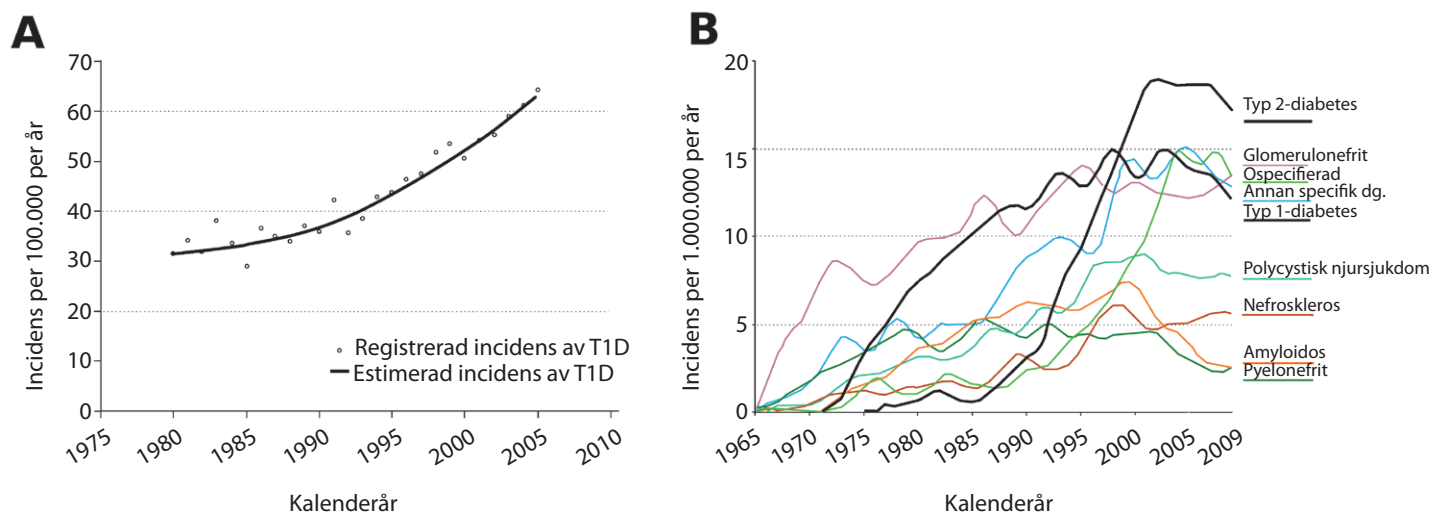
efter diabetesdiagnosen. Kännetecknande för DN är ökad utsöndring av albumin i urinen, högt blodtryck och obeveklig nedgång i njurfunktionen. I Europa baseras den kliniska diagnosen på albuminutsöndringens hastighet (albumin excretion rate, AER).

Glykemisk kontroll är det huvudsakliga behandlingsmålet vid T1D. Ständig hyperglykemi – återspeglad av en hög halt glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}) – har en central roll vid uppkomsten av DN. Den kliniska prövningen Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) visade att strikt glykemisk kontroll minskar DN-incidensen med 54 procent (7), men också i den grupp som fick den mest intensiva behandlingen var den kumulativa incidensen 9 procent efter 30 års T1D. Å andra sidan utvecklar en del T1D-patienter aldrig DN trots dålig glykemisk kontroll. Dessa faktorer antyder att ständig hyperglykemi inte är den enda riskfaktorn för DN.

En möjlig riskfaktor för DN kan ligga i generna. Att hitta de inblandade generna och de genetiska signalvägar som de påverkar kunde öka förståelsen för hur sjukdomen och dess olika faser utvecklas. Denna kunskap kunde användas till att utveckla nya biomarkörer för att upptäcka de individer som löper den största risken för DN i ett så tidigt skede som möjligt, samt till att leta efter mål molekyler för nya läkemedel för att förebygga och behandla DN. Det går ännu inte att förutsäga hur sjukdomen framskrider på basis av genetiska markörer, men färsk forskning har inneburit framsteg i att förutsäga också komplexa sjukdomar (9).

FÖRFATTAREN

Diplomingenjör **Niina Sandholm** är doktorand i bioinformatik. Hon studerar de genetiska komplikationernas genetik inom forskningsgruppen FinnDiane vid Folkhälsans forskningscentrum.



Figur 1. Incidens av typ 1-diabetes diagnostiserad före 15 års ålder. Modifierad från Harjutsalo *et al.* (2).

Den diabetiska nefropatis ärftlighet

Den första evidensen för att gener kan påverka risken för DN kom fram i slutet av 80-talet, då Seaquist och medarbetare (10) upptäckte att diabetisk nefropati förekom i familjekluster. De undersökte syskonpar som båda hade T1D, och jämförde sannolikheten för att det andra syskonet har DN när det första antingen har eller inte har DN. I familjer där probanden hade ESRD, hade 24 av 26 syskon (83 %) DN. I familjer där probanden inte hade DN, hade däremot bara 2 av 11 diabetiska syskon (17 %) DN. Borch-Johnsen hittade två år senare samma slags familjekluster i danska familjer (11). Svårigheten med syskonstudier framgår av det faktum att av de 619 T1D-patienter som övervägdes för studien identifierades bara 24 patienter med och 34 patienter utan nefropati som hade syskon med diabetes. En senare populationsbaserad epidemiologisk undersökning på en kohort finländska T1D-patienter identifierade 537 T1D-probander med 616 T1D-syskon, och visade att förekomsten av DN hos ett syskon mer än fördubblade risken för denna komplikation hos det andra diabetiska syskonet (6). Trots att den observerade ansamlingen i familjer till en viss del kan bero på större likheter i livsstil, mat- och rökvanor samt glykemisk kontroll mellan de diabetiska syskonen än mellan obesläktade patienter, drar forskarna slutsatsen att genetiska faktorer sannolikt medverkar till uppkomsten av diabetisk nefropati.

Associationsstudier med kandidatgener

Det första steget för att hitta gener som predisponerar för diabetisk nefropati var att bestämma genotypen för enbaspolymorfier (single nucleotide polymorphism, SNP) eller andra genetiska varianter i generna hos patienter med DN och jämföra dem med generna hos T1D-kontrollpersoner utan nefropati. Eftersom genotypbestämning var dyrt och arbetsamt, koncentrerades dessa genetiska associationsstudier på gener som man visste deltog i de biologiska processer och genetiska signalvägar som kunde förutses orsaka diabetisk nefropati. Sådana kandidatgener och signalvägar är till exempel angiotensin-konvertas (*ACE*) i renin-angiotensinsystemet (12), aldoseduktas (*AKR1B1*) som är det första och hastighetsbegränsande enzymet i polyolreaktionsvägen (13), apolipoprotein E (*APOE*) som en del av lipidmetabolismen (14), erythropoietin (*EPO*) som deltar i angiogenesis (15) samt kväveoxid 3 (*NOS3*) som påverkar oxidativ stress (16). Mera information om de ovannämnda generna finns i Tabell I.

Att bekräfta alla kandidatgenerna på ett entydigt och upprepbart sätt har varit utmanande, eftersom en del av de undersökta populationerna har styrkt resultaten medan andra har motsagt dem. Att resultaten inte har gått att bekräfta, kan bero på litet antal patienter och på att associationerna har liten

Tabell I.

En del av de gener som har antagits vara associerade med diabetisk nefropati vid T1D. * Signifikansresultat från en litteratursökning baserad på en metaanalys av Mooyaart *et al.* (17).

Gennamn och variant	Signifikans	Kandidatsignalväg	Genfunktion/Diabetisk nefropati
<i>NCK1</i> rs1866813	$P = 7,07 \times 10^{-6}$ 3 696 från 3 studier (21)	Region 3q21 - 3q25 implicerad i familjebaserade kopplingsstudier	Intracellulärt adapterprotein vid polymerisering av aktin. I njurpodocyter kopplar Nck1 nefrin till aktin-cytoskelettet.
<i>ACE</i> rs179975	Samlad odds-kvot 1,24 (95 % KI 1,12–1,37) från 42 studier*	Renin-angiotensinsystemet	Plasmanivån av angiotensinkonverterande enzym (ACE) är associerad med DN. ACE-hämmare är rekommenderad behandling vid DN.
<i>AKR1B1</i> rs759853	Samlad odds-kvot 1,40 (95 % KI 1,13–1,74) från 9 studier*	Polyolreaktionsvägen	<i>AKR1B1</i> kodar för aldoseduktas, som är ett NADPH-beroende enzym som katalyserar reduktionen av olika slags substanser som innehåller karbonyl, t.ex. glukos till sorbitol. Nyckelenzym i polyolreaktionsvägen.
<i>APOE</i> E2,E3,E4	Samlad odds-kvot 1,70 (95 % KI 1,12–2,58) från 11 studier*	Lipidmetabolism	<i>APOE</i> kodar för apolipoprotein E som spelar en viktig roll i lipidmetabolismen.
<i>EPO</i> rs1617640	Samlad odds-kvot 0,67 (95 % KI 0,60–0,76) från 3 studier*	Angiogenes	<i>EPO</i> kodar för erytropoietin, som är en kraftfull angiogenesfaktor som uttrycks både i retina och i njuren. Erytropoietin deltar i erytropoesen och används för att behandla anemi orsakad av njursvikt eller kemoterapi.
<i>NOS3</i> rs3138808	Samlad odds-kvot 1,31 (95 % KI 1,02–1,67) från 8 studier*	Oxidativ stress	<i>NOS3</i> kodar för kväveoxidsyntetas (eNOS) som bidrar till kväveoxidsyntesen; <i>NOS3</i> uttrycks kraftfullt i njurens blodkärl.
<i>FRMD3</i>	6.3×10^{-7} i den ursprungliga GWAS (23)	Upptäckt genom GWAS	Kodar för strukturproteinet 4.10, vars struktur är okänd men har samband med upprätthållandet av cellernas skepnad och form. Uttrycks i mesangiala och proximala tubulusceller i njurarna.

effektstorlek, vilket gör att möjligheten att upprepa resultaten blir liten, eller på skillnader i de undersökta kliniska egenskaperna. Många av de rapporterade resultaten som inte har kunnat bekräftas kan vara falskt positiva. I en färsk undersökning om bekräftade DN-associationer gjorde Mooyart och medarbetare (17) en sammanfattande metaanalys genom litteratursökning av studier. De kom fram till 24 genetiska loci som vid upprepade undersökningar kunde förknippas med DN, bl.a. de ovannämnda generna. Litteraturbaserade metaanalyser lider dock ofta av systematiskt fel vid publicering. Dessutom begränsas metaanalys av kandidatgener till

existerande hypoteser om biologin bakom DN, och således kan metaanalyser inte hitta verkligt nya genetiska signalvägar.

Familjebaserade kopplingsstudier

Eftersom man genom kandidatgenstudierna inte upptäckte nya gener som predisponerar för DN, uppstod frågan om de predisponerande generna kunde vara gener med okänd funktion eller gener som man inte väntade sig skulle inverka på DN. Familjebaserade kopplingsstudier över hela genomet inleddes i syfte att upptäcka nya, oförutsedda kromosomregioner med DN-gener. Dessa studier

baserades på material bestående av familjer med både diabetes och DN. Genom att bestämma genotypen för hundratals markörer i alla kromosomer i de familjebaserade kopplingsstudierna, kan man upptäcka kromosomregioner som nedärvs från en generation av DN-patienter till nästa. På liknande sätt försöker man identifiera kromosomregioner som segregeras tillsammans med sjukdomen genom att jämföra markörer som delas av syskon eller små trepersonsgrupper inom en familj.

Inga av de utförda kopplingsstudierna av DN har nått slutgiltiga resultat, men flera av dem har identifierat en region i kromosom 3 där det verkar finnas gener som påverkar DN (18–20). Eftersom kopplingsstudier har låg resolution med avseende på regioner vid studiet av komplexa sjukdomar med heterogena genetiska effekter, så kartlade man närmare den upptäckta regionen i kromosom 3 genom att bestämma genotypen för mera än 3 000 SNP i en associationsstudie på 3 700 T1D-patienter som inte var släkt med varandra. En intergenregion som hade samband med diabetisk nefropati upptäcktes nära genen *NCK1* (21).

Att man inte har kommit till avgörande resultat i kopplingsstudierna kan bero på låg statistisk styrka till följd av ett litet antal undersökta familjer, eftersom det är svårt att rekrytera tillräckligt många familjer med flera fall av DN. Kopplingsstudier lämpar sig också bäst för sjukdomar med mycket stark familjär segregation och sällsynta genetiska varianter (Figur 2). Associationsstudier på obeläktade individer lämpar sig bättre för analys av komplexa sjukdomar där risken påverkas av många faktorer. Nackdelen med associationsstudierna är att de kräver avsevärt fler patienter, vanligen flera tusen. Det är dock lättare att rekrytera obeläktade individer än att identifiera familjer med flera diabetespatienter. Associationsstudier tillåter också större regional resolution än familjebaserade kopplingsstudier, tack vare talrika fall av överkorsning på populationsnivå som bryter upp den genetiska kopplingen i mindre delar.

Epoken efter genomet

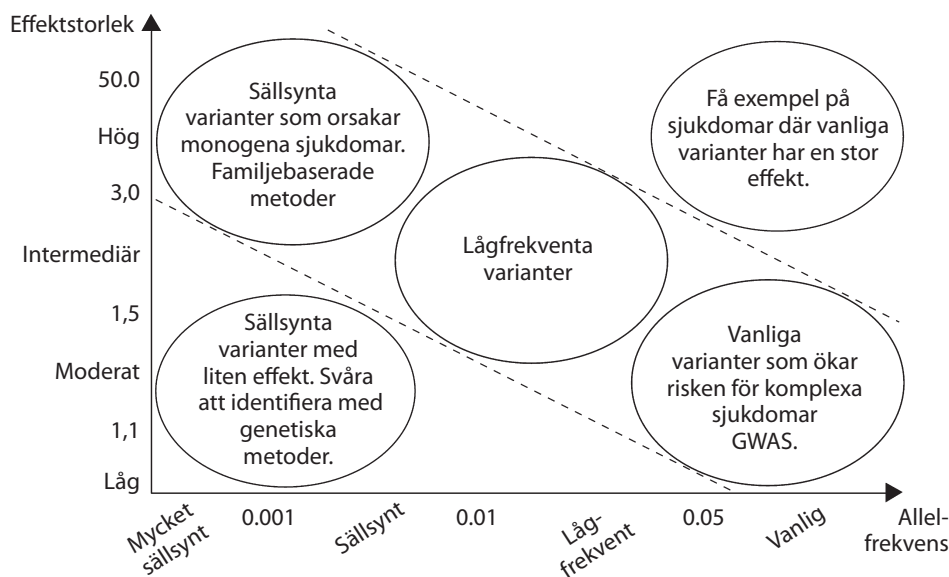
Karaktäriseringen av den allmänna variationen i det humana genomet som HapMap-projektet (22) genomförde, samt färsk framsteg inom teknologin för att bestämma genotypen, har möjliggjort associationsstudier på en genomvid skala. I typiska fall omfattar

dessa genomfattande associationsstudier (genome-wide association studies, GWAS) tusentals patienter, vilkas genotyp bestäms för 300 000 till 1 000 000 genetiska markörer som täcker största delen av det humana genomet. Hittills har bara en GWAS på DN vid T1D publicerats, baserad på den amerikanska studiepopulationen GoKinD med mer än 1 500 T1D-patienter (23). Deras resultat nådde inte den signifikansnivå som krävs för kraftig associering (pga. multipel testning anses vanligen $P < 5 \times 10^{-8}$ vara signifikant), men till de mest betydande resultaten hörde genen *FRMD3* som på ett lovande sätt har bekräftats i andra diabetiska populationer (17) (se Tabell I). Man känner än så länge inte till denna gens funktion, men den spelar en roll i att upprätthålla cellens form och man vet att genen också uttrycks i njurarna.

Andra GWAS pågår. Den finländska studien om diabetisk nefropati (Finnish Diabetic Nephropathy Study, FinnDiane) är en finländsk landsomfattande multicenterundersökning med 4 800 patienter med T1D, och vi håller som bäst på med att analysera vår GWAS på DN. Vår GWAS omfattar 3 650 prover där genotypen bestämdes för 610 000 enbaspolymorfier (SNP). 1 600 av dessa patienter hade inga tecken på DN, 460 hade mikroalbuminuri och 1 320 hade antingen makroalbuminuri eller ESRD. Vi har utfört en fallkontrollstudie på diabetisk nefropati baserad på dessa prover. Dessutom omfattar de GWAS-analyser som vi nu utför också analyser av kontinuerliga egenskaper, som utsöndringshastigheten av albumin i urinen och överlevnadsanalys stratifierad enligt genetiska varianter.

Internationellt samarbete är allt viktigare inom genetiken, eftersom metaanalyser kan användas för att förbättra associationsresultatens signifikans, och bekräftelse av resultaten i jämförbara T1D-material behövs för att validera de viktigaste fynden. För att maximera framgångsmöjligheterna samarbetar FinnDiane med Broad Institute vid Harvard/MIT samt med forskare vid universiteten i Belfast och Dublin. Konsortiet GENIE (GENetics of Nephropathy an International Effort) grundades 2009 för att genomföra den hittills mest omfattande och statistiskt starkaste GWAS av DN. Här används den största samlingen T1D-patienter med ($n = 3\,223$) och utan ($n = 3\,620$) diabetisk njursjukdom i tre studiekohorter: FinnDiane, GoKinD från USA och den brittiska GoKinD.

Beräkningsmetoder är en väsentlig del av genetiska studier, eftersom antalet genetiska



Figur 2: Olika markörer för genetisk risk enligt allelfrekvens och styrkan på den genetiska effekten. Modifierad från (25).

markörer och patienter är stort. Antalet SNP kan ökas genom imputering av genotyper *in silico* baserad på existerande referenspopulationer. Imputering innebär en process där nya genotyper bestäms eller imputeras utifrån probabilistiska modeller som först analyserar den genetiska strukturen i referensprover och sedan tillämpar de inlärdade mönstren på de studerade proverna. För närvarande har vi använt en europeisk referenspopulation från samlingen HapMap II, som resulterar i cirka 2,4 miljoner SNP över hela det humana genomet (22), som sedan kan analyseras med avseende på association med diabetiska komplikationer.

Den genetiska kartan över människans kromosomer blir allt bättre. Projektet 1000 Genomes (24) syftar till efter att med sekvensering av genomet hos ett stort antal människor tillhandahålla en heltäckande resurs med avseende på human genetisk variation, både vanlig och sällsynt, och att hitta de flesta genetiska varianter som har en frekvens på minst en procent i de undersökta befolkningarna. Sådana stora projekt med genotypbestämning är också till nytta för andra genetiska undersökningar, eftersom information om genotypstrukturen kan användas för att imputera de undersökta proverna mer täckande.

1000 Genomes pilotprojekt resulterade i 15 miljoner SNP som speciellt beskriver de ovanligare varianterna (mindre allelfrekvens

< 5 %) bättre än tidigare. Forskning i andra komplexa sjukdomar har visat att analys av gemensamma SNP (mindre allelfrekvens < 5 %) inte helt kan förklara den genetiska variationen vid dessa sjukdomar. Man har framkastat att en av de potentiella källorna till «saknad ärftlighet» vid de komplexa sjukdomarna sitter i de många ovanliga varianterna som bildar kluster i ifrågavarande gener (25) (Figur 2). Var och en av de ovanligare genetiska varianterna kunde ha en stor effekt på genfunktionen, och tillsammans skulle de bidra till den genetiska risken för en sjukdom på populationsnivå: «Det finns bara ett sätt att bygga en bil men tusen sätt att ha sönder den».

Ett målinriktat sätt att söka efter kausalvarianter är att koncentrera sig på de delar av genomet som har en känd funktion. Proteinkodande gener utgör bara 1–2 procent av det humana genomet, men i dem finns 85 procent av de mutationer som har stor effekt på sjukdomsrelaterade egenskaper (26). Exoner är områden som kodar för konstruktionen av proteiner. Därför är en effektiv strategi för att identifiera sällsynta funktionella varianter att sekvensera alla kodande regioner (sekvensering av hela exomet). Inom FinnDiane kommer vi att sekvensera hela exomet hos 500 patienter, med avsikt att upptäcka varianter som är associerade med diabetisk nefropati. Denna samling av 500 exoner kommer att användas tillsammans med den europeiska

referensen 1000 Genomes som en ytterligare referenspanel för att förbättra imputeringskvaliteten i resten av våra prover.

De olika metoderna för bestämning av genotyp och sekvensering utvecklas snabbt, men målet är detsamma: att upptäcka de riskgener som ligger bakom diabetisk nefropati för att bättre förstå sjukdomens patogenes och för att identifiera gener och signalvägar som kunde utgöra mål för nya läkemedel. Genom pågående och framtida forskningsprojekt är det möjligt att vi kan bestämma de avgörande riskgenerna för diabetisk nefropati.

Niina Sandholm
Folkhälsans forskningscentrum
Haartmansgatan 8
00290 Helsingfors

niina.sandholm@helsinki.fi

Referenser

1. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Med* 2006;23.
2. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *The Lancet* 2008;371(9626):1777-82.
3. Finne P. Finlands njursjukdomsregisters årsrapport 2009, Helsingfors 2010.
4. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(7):1651.
5. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41(7):784-790.
6. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(9):2449.
7. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(5):304-309.
8. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169(14):1307.
9. Okser S, Lehtimäki T, Elo LL, Mononen N, Peltonen N, Kähönen M, et al. Genetic variants and their interactions in the prediction of increased pre-clinical carotid atherosclerosis: the cardiovascular risk in young Finns study. *PLoS Genetics* 2010;6(9):e1001146.
10. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 1989;320(18):1161-65.
11. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication. *Kidney Int* 1992;41(4):719-722.
12. Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C, Kazeem G, Marre M, Groop PH, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype, and family-based study in three European populations. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007;18(4):1284.
13. Neamat-Allah M, Feeney S, Savage D, Maxwell A, Hanson R, Knowler W, et al. Analysis of the association between diabetic nephropathy and polymorphisms in the aldose reductase gene in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001;18(11):906-914.
14. Araki S, Moczulski DK, Hanna L, Scott LJ, Warram JH, Krolewski AS. APOE polymorphisms and the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: results of case-control and family-based studies. *Diabetes* 2000;49(12):2190.
15. Tong Z, Yang Z, Patel S, Chen H, Gibbs D, Yang X, et al. Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(19):6998.
16. McKnight A, Patterson C, Sandholm N, Kilner J, Buckham T, Parkkonen M, et al. Genetic Polymorphisms in Nitric Oxide Synthase 3 Gene and Implications for Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2010;32(5):476-481.
17. Mooyaart A, Valk EJJ, van Es L, Bruijn J, de Heer E, Freedman B, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetologia* 2011:1-10.
18. Osterholm A, He B, Pitkaniemi J, Albinsson L, Berg T, Sarti C, et al. Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the Finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. *Kidney Int* 2006;71(2):140-145.
19. Rogus JJ, Poznik GD, Pezzolesi MG, Smiles AM, Dunn J, Walker W, et al. High-Density Single Nucleotide Polymorphism Genome-Wide Linkage Scan for Susceptibility Genes for Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2008;57(9):2519.
20. Moczulski DK, Rogus JJ, Antonellis A, Warram JH, Krolewski AS. Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q: results of novel discordant sib-pair analysis. *Diabetes* 1998;47(7):1164.
21. He B, Österholm AM, Hoverfält A, Forsblom C, Hjärfeldsdóttir EE, Nilsson AS, et al. Association of genetic variants at 3q22 with nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *The American Journal of Human Genetics* 2009;84(1):5-13.
22. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449(7164):851-861.
23. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(6):1403.
24. The 1000 Genomes Project. Tillgänglig på: <http://www.1000genomes.org>.
25. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461(7265):747-753.
26. Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *J Med Genet* 2011.

Summary

Diabetic nephropathy from a genetic perspective

One-third of patients with type 1 diabetes are affected by diabetic nephropathy; it is a risk factor for cardiovascular disease and mortality and may lead to ESRD. Family studies have shown that diabetic nephropathy clusters in families, and that genetic factors affect the disease. Its genetic background remains poorly understood, however. Candidate gene studies have suggested susceptibility genes for diabetic nephropathy, but few of these have been replicated. Two genome-wide association studies have thus far suggested new genes, and a larger meta-analysis study is underway to enhance the statistical power to detect genetic associations.