



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

..... FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

TESIS

**RELACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN TCF7L2
(rs12255372 y rs7903146) EN EL DESARROLLO DE
NEFROPATÍA DIABÉTICA EN DIFERENTES
PRESENTACIONES CLÍNICAS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA**

P R E S E N T A:

Dra. Sandra Gabriela Flores Rico

Ciudad de México, Agosto 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

TESIS DE TITULACIÓN NEFROLOGÍA

TÍTULO:

**RELACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN TCF7L2 (rs12255372 y rs7903146)
EN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN DIFERENTES PRESENTACIONES
CLÍNICAS**

PRESENTA:

DRA. SANDRA GABRIELA FLORES RICO

RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA

DRA. MAGDALENA MADERO RÓVALO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO EUGENIO RODRÍGUEZ CASTELLANOS

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2015

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS:

RELACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN TCF7L2 (rs12255372 y rs7903146) EN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN DIFERENTES PRESENTACIONES CLÍNICAS

Jefe del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología:

Dra. Magdalena Madero Róvalo

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología:

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Tutor de tesis:

Dr. Francisco Eugenio Rodríguez Castellanos

Tesista:

Dra. Sandra Gabriela Flores Rico

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme fortaleza para continuar cada día.

A mi familia por darme su apoyo incondicional y creer en mí en cada momento de mi vida.

A Fernando por su cariño y comprensión.

Al Dr. Francisco Rodríguez Castellanos no solo por haberme ayudado a realizar este trabajo, sino también por ser mi maestro y mostrarme con su ejemplo la labor de un nefrólogo y la excelencia de un médico.

ABREVIATURAS

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

NPD: Nefropatía diabética

ERC: Enfermedad renal crónica

OMS: Organización mundial de la salud

TFG: Tasa de filtrado glomerular

Pr/Cr: Índice Proteinuria/Creatinuria (g/g)

AU: Ácido úrico (mg/dl)

TAS: Tensión arterial sistólica (mmHg)

TAD: Tension arterial diastólica (mmHg)

ÍNDICE

RESUMEN

MARCO TEÓRICO

- I. Diabetes Mellitus en México
- II. Nefropatía diabética
- III. Cambios histopatológicos en la nefropatía diabética
- IV. Factores genéticos en nefropatía diabética
- V. TCF7L2 y su papel en la fisiopatogenia de diabetes mellitus
- VI. TCF7L2 y la susceptibilidad para desarrollar diabetes mellitus tipo 2
- VII. Papel del TCF7L2 en el desarrollo de complicaciones microvasculares secundarias a diabetes mellitus tipo 2

JUSTIFICACIÓN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

PACIENTES

MATERIAL Y MÉTODOS

DEFINICIONES OPERACIONALES

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La prevalencia de Diabetes Mellitus se incrementa rápidamente a nivel mundial. Dos polimorfismos de nucleótido único del gen TCF7L2: rs12255372 y rs7903146, están fuertemente relacionados con el desarrollo de diabetes mellitus (DM2). Declarando que hasta el momento es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta patología encontrado en la población humana. TCF7L2 con sus polimorfismos antes mencionados ha sido estudiado en el papel que tiene en el desarrollo de complicaciones microvasculares producidas por diabetes mellitus, incluyendo el desarrollo de nefropatía diabética (NPD).

OBJETIVO: Determinar si existe asociación entre los polimorfismos del gen TCF7L2 y el desarrollo de nefropatía diabética con evolución clínica acelerada y evolución clínica esperada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron 219 pacientes con el diagnóstico de DM2 y NPD; esta última definida de acuerdo a criterios clínicos (tiempo de diagnóstico, presencia de proteinuria, y presencia de otras complicaciones microvasculares). Se estratificaron dos grupos: Pacientes con NPD y evolución clínica acelerada (Grupo 1) (N: 73 (32.8%) y aquellos con NPD y evolución clínica esperada 146 (Grupo2) (67.2%). Se realizó captura variables clínicas (peso, tensión arterial, retinopatía, neuropatía), y bioquímicas (colesterol, creatinina, TFG por CKDEPI, Pr/Cru, glucosa, triglicéridos, ácido urico y albumina). Se realizó extracción de DNA de leucocitos de sangre periférica para la determinación de los polimorfismos utilizando el sistema 7900HT Fast Real Time Polymerase chain reaction (PCR).

Se definió NPD evolución clínica acelerada aquellos pacientes que presentaran una caída de TFG por CKDEPI mayor a 10 ml/min por año.

RESULTADOS: Se incluyeron 222 pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética (NPD), de los cuales 73 pacientes pertenecieron al grupo de NPD evolución acelerada (32.88%)(Grupo 1) y 149 pacientes pertenecieron al grupo de NPD evolución esperada (67.1%)(Grupo 2). La medio de edad para el grupo 1 fue de 61.06 (\pm 10.8) años y para el grupo 2 fue de 64.83 (\pm 10.5) años. Las variables peso, ácido úrico, glucosa y colesterol fueron estadísticamente significativas para la expresión del genotipo TT para ambos polimorfismos. Los genotipos alelicos TT para ambos polimorfismos en la población con NPD presentan un perfil bioquímico para alteraciones metabólicas (peso, glucosa, ácido úrico y colesterol). La sobrevida renal para los genotipos CC y GG de los polimorfismos estudiados fue menor para el desenlace de TFG <60 ml/min y TFG < 10 ml/min en los pacientes con NPD con evolución acelerada.

CONCLUSION: La presencia de los polimorfismos rs7903146 C/T y TCF7L2 rs12255372 G/T del TCF7L2 en ninguna de sus variantes genotípicas, predicen el tipo de evolución de nefropatía diabética (evolución acelerada o evolución esperada). Sin embargo, la sobrevida renal es menor en aquellos individuos portadores de los genotipos CC y GG de los polimorfismos estudiados para los desenlaces TFG <60 ml/min y TFG < 10 ml/min. Los genotipos alelicos TT para ambos polimorfismos en la población con NPD presentan un perfil bioquímico para alteraciones metabólicas (peso, glucosa, ácido úrico y colesterol).

MARCO TEORICO

I. DIABETES MELLITUS EN MEXICO

La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1995 había en el mundo 30 millones de personas con diagnóstico de DM2, actualmente se estima que 347 millones de personas la padecen (1). Lo anterior es importante debido a que la esperanza de vida se reduce de 5 a 10 años en aquellos pacientes que padecen DM (2).

En México, el número de personas que padecen diabetes se ha incrementado. La Encuesta Nacional de Salud del 2012 arrojó que en nuestro país están identificados 6.4 millones de adultos con DM; es decir el 9.2% de los mexicanos. De los cuales 14.2% (más de 900 mil) dijeron no haber acudido al médico para el control en los 12 meses previos a la entrevista lo que promueve el desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares (3). De las complicaciones desarrolladas por diabetes, en México se reportó que el 1.4% de los pacientes se encuentra en terapia de sustitución de la función renal (89,000 pacientes) y que la probabilidad de requerirla se incrementa conforme se incrementa el número de años de diagnóstico (4).

En cuanto al costo en el manejo de las complicaciones causadas por la enfermedad, se ha señalado que en las tres principales instituciones de salud en el país (IMSS, ISSSTE y SSA) el tratamiento de la nefropatía diabética es el más caro, seguido de la retinopatía diabética, enfermedad cardiovascular, neuropatía periférica y enfermedad vascular periférica (5), lo que representa un incremento del 75% de los

costos en el manejo de la nefropatía diabética comparado contra los pacientes sin algún tipo de complicación (6).

II. NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética se define clínicamente como la presencia de retinopatía diabética y la ausencia de evidencia clínica y de laboratorio de enfermedad renal o del tracto urinario distinta a glomeruloesclerosis diabética (7). Se caracteriza por la presencia de proteinuria > 0.5 g/24h lo que se conoce como nefropatía diabética clínica (8). El diagnóstico usualmente se basa en la historia clínica ya que existen indicaciones muy específicas para la realización de biopsia renal en estos pacientes tales como: sospecha de una glomerulopatía asociada (Ejemplo: Nefropatía por IgA), disminución rápida y progresiva de la tasa de filtrado glomerular, y para conocer el pronóstico renal basado en el porcentaje de fibrosis intersticial. Por otro lado, cabe señalar que la ausencia de retinopatía diabética por sí sola no es indicación para la realización de biopsia renal, ya que se conoce solo en el 47% de los pacientes con diagnóstico de DM2 y macroalbuminuria tienen evidencia de retinopatía diabética; a diferencia de los pacientes con DM1 quienes tienen una correlación mayor entre la presencia de nefropatía diabética y retinopatía (17). En general, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) tienen signos de enfermedad renal hasta después de 3-5 años del diagnóstico de diabetes; a diferencia de los pacientes con DM2 en quienes el diagnóstico de nefropatía diabética es posible realizarlo en cualquier momento del curso de la enfermedad. Siendo un problema de salud pública por ser la principal causa de enfermedad renal crónica en pacientes en terapia de sustitución de la función renal (9).

En el Reino Unido, en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) la incidencia de microalbuminuria (excreción urinaria de albumina de 20 - 200 mg/min) es de 2.0% por año y la prevalencia después de 10 años de diagnóstico es de 25%; así también, la presencia de proteinuria a los 15-20 años de seguimiento varía del 5-20% (10). La progresión a macroalbuminuria (excreción urinaria de albumina >200 mcg/min) ocurre en el 20-40% de pacientes en un periodo de 15 a 20 años después de la presentación de la enfermedad. Una vez que se presenta la macroalbuminuria la tasa de filtrado glomerular comienza a caer a una tasa que varía de paciente a paciente, con una reducción promedio de 10-12 ml/min/año. Esta caída se acelera si la enfermedad se asocia con hipertensión arterial sistémica (11).

Solo el 30-40% de los pacientes con diabetes mellitus desarrollan nefropatía diabética florida, lo que sugiere que existen otros mecanismos además de la presencia de diabetes mellitus para el desarrollo de la enfermedad a nivel renal. La susceptibilidad para el desarrollo de nefropatía diabética tiene un trasfondo genético aplicable tanto para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, aunque los mecanismos exactos que la producen no están del todo esclarecidos existen factores de riesgo potencialmente modificables para detener la progresión de la nefropatía que incluyen el control de la hiperglicemia e hipertensión, la hiperfiltración glomerular, el hábito tabáquico, la dislipidemia y los niveles de proteinuria (8)

Es conocido ampliamente que la presencia de albuminuria como manifestación de la nefropatía diabética refleja la presencia de disfunción endotelial incrementando el riesgo aterosclerosis. Su presencia se asocia también a un riesgo cardiovascular incrementado, dislipidemia, incremento de la agregación plaquetaria y las

concentraciones de proteína C reactiva; por lo que la albuminuria es considerada un buen predictor de riesgo cardiovascular a 5 años en estos pacientes (16).

III. CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS EN LA NEFROPATÍA DIABETICA

En cuanto a los cambios patológicos, la diabetes produce cuatro tipos de lesiones:

1. **Engrosamiento de la membrana basal glomerular.** Se define como la medición promedio de 430 nm en hombres y 395 nm en mujeres para el grosor de la membrana basal, siendo este cambio característicamente temprano en la evolución de la enfermedad. El engrosamiento de la membrana basal, se debe a la acumulación de la matriz extracelular con depósito excesivo de colágeno tipo IV y VI, laminina y fibronectina. Este cambio puede observarse en aquellos pacientes que incluso cursan con normoalbuminuria. El control glucémico a largo plazo y la excreción de albumina se correlacionan con el grosor de la membrana basal (14).
2. **Expansión mesangial:** Incluye a aquellos pacientes con expansión mesangial leve o severa, que se define como el incremento de matriz mesangial de modo que el grosor excede dos núcleos celulares mesangiales en al menos dos lóbulos glomerulares. La expansión mesangial conlleva a la distorsión de la arquitectura de los capilares glomerulares disminuyendo la superficie capilar para la filtración.
3. **Esclerosis nodular (lesión de Kimmelstiel-Wilson):** Esta lesión se describe tanto en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2. Consiste en una lesión mesangial redondeada, acelular, con un núcleo hialino rodeada por núcleos mesangiales, y es producto de mesangiólisis y desprendimiento de las células endoteliales de los capilares glomerulares. La lesión de Kimmelstiel Wilson destruye la arquitectura

glomerular con una disminución de las células mesangiales principalmente en la región central. Esta lesión se asocia a mayores niveles de creatinina y a la presencia de retinopatía diabética (15).

4. **Glomeruloesclerosis diabética avanzada:** Implica la progresión de la enfermedad e incluye a aquellos pacientes cuyas biopsias tienen más del 50% de glomeruloesclerosis global en donde hay evidencia clínica y patológica atribuible a nefropatía diabética. (12)

Las lesiones tubulares que se describen en la nefropatía diabética también incluyen engrosamiento de la membrana basal tubular en aquellos túbulos no atróficos. Conforme la enfermedad avanza hay atrofia tubular y desarrollo de fibrosis intersticial. La fibrosis intersticial se estratifica de acuerdo a 3 estadios: 0 cuando la fibrosis intersticial está ausente; 1 cuando es menor al 25%; 2, si es mayor del 25% pero menor al 50% y 3 cuando esta es mayor al 50% (12). La presencia de células mononucleares en el intersticio es un hallazgo frecuente en la nefropatía diabética.

El 30-50% de los pacientes con nefropatía diabética clínica tiene cambios patológicos típicos de diabetes, cuya presencia correlaciona con la progresión de la enfermedad (13).

IV. FACTORES GENETICOS EN NEFROPATIA DIABETICA

La DM2 representa una compleja interacción entre muchos genes y factores ambientales. En el análisis más grande a la fecha, 26, 000 pacientes incidentes de más de 450 clínicas de hemodiálisis en Estado Unidos fueron incluidos, e interrogados por su historia familiar de enfermedad renal crónica terminal. Los factores de riesgo

independientes para la presencia de enfermedad renal crónica terminal con historia familiar en primer y segundo grado fueron: el inicio de enfermedad renal crónica a temprana edad, el género femenino, raza negra y nefropatía asociada a diabetes mellitus (18).

Las observaciones que explican la influencia genética en el desarrollo de DM2 incluyen:

- 39% de los pacientes con DM2 tiene por lo menos un padre con la enfermedad.
- La prevalencia de DM2 varía fuertemente entre grupos étnicos. La DM2 es 2-6 veces más prevalente en Africo Americanos, nativos americanos, indios Pima, e hispano americanos comparados con caucásicos.
- El riesgo de desarrollar diabetes en un familiar de primer grado de un paciente con DM2 es 5-10 veces mayor que el de una persona de su misma edad y genero sin historia familiar.

V. TCF7L2 Y SU PAPEL EN LA FISIOPATOGENIA DE DIABETES MELLITUS.

La DM2 se caracteriza por la disminución en la secreción de insulina. La mayoría de los genes identificados hasta la actualidad que se relacionan con el desarrollo de DM2 involucran disfunción de la célula β del páncreas disminuyendo o alterando la secreción o liberación de insulina. En 2006, Grant et al, describió que la región microsatelite, DG10S478, dentro del intron 3 del factor de transcripción tipo 7 gen 2 (TCF7L2) se asoció con el desarrollo de DM2 ($p= 2.1 \times 10^{-9}$). Este hallazgo fue corroborado en la población Danesa ($p=4.8 \times 10^{-3}$) y estadounidense ($p=3.3 \times 10^{-9}$). Comparado con los no portadores, los portadores de los alelos de riesgo tanto heterocigotos como homocigotos tienen riesgos relativos de 1.45 y 2.41 para el desarrollo de DM2 (19). Desde entonces

el TCF7L2 es el gen con mayor susceptibilidad para el desarrollo de DM2 descubierto a la fecha. El mecanismo exacto por el cual el TCF7L2 se asocia a DM2 permanece incierto. Sin embargo, existe evidencia en ratones y en humanos que al silenciar el TCF7L2 con siRNA se obtiene una fuerte supresión de la secreción de insulina a nivel de los islotes pancreáticos (20). En 2009, en el estudio de da Silva Xavier se confirmó que la silenciación del TCF7L2 produce una inhibición de la secreción de insulina mediada por glucosa, y que además la liberación de esta mediada por altas concentraciones de K^+ no se ve afectada (21). Lo que pudiera indicar que el defecto involucra la fusión de los gránulos secretores de insulina afectando la distribución de los canales de calcio dependientes de voltaje, sin embargo el mecanismo exacto permanece incierto.

VI. TCF7L2 Y LA SUSCEPTIBILIDAD PARA DESARROLLAR DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Posterior al trabajo publicado por Grant. En 2006, surgieron estudios que confirmaron la asociación del TCF7L2 con el desarrollo de DM2. En ese mismo año, Florez describió las variantes polimórficas (rs12255372 y rs7903146) que predicen la progresión al desarrollo de DM2 en aquellos pacientes con intolerancia a la glucosa. Demostrando que el genotipo TT del rs7903146 comparado con el genotipo CC confiere un mayor riesgo de progresión (HR 1.55; intervalo de confianza 95% 1.2-2.01; $p < 0.001$), obteniendo resultados similares para el polimorfismo rs12255372, enfatizando que el genotipo TT se asoció con una disminución en la secreción de insulina y no en un incremento en la resistencia a la misma (22). En 2007, Lyssenko mostró la misma asociación para el alelo T de las mismas variantes polimórficas para el desarrollo de DM2

en pacientes con intolerancia a la glucosa (rs7903146: 31.3% contra 25.2%, $p < 0.0001$ y rs12255372 32% contra 27.1% $p < 0.0001$). Los portadores del genotipo CT/TT del rs7903146 y los del GT/TT del rs12255372, tuvieron mayor riesgo de desarrollar DM2 en el futuro que aquellos portadores de los genotipos CC y GG respectivamente (OR 1.58, IC 95% 1.38-1.81, $p < 0.0001$, y 1.42 IC 95% 1.24-1.62, $p < 0.0001$, respectivamente)(23). Así fue que en esos años el TCF7L2 y sus polimorfismos se perfilaba como uno de los genes con mayor relevancia para el desarrollo de DM2 en el futuro en distintos grupos étnicos. En 2007, Couchi publica el primer metanálisis que confirma esta asociación. Este estudio incluyó en el metanálisis 17,202 casos con 29, 195 controles, en donde se encontró un OR de 1.46 (IC 95% 1.42-1.51, $p = 5.4 \times 10^{-140}$) para el alelo T del rs7903146. Comparado con otros genes involucrados (PPARG, KCNJ11, CAPN10, HNF1A) el TCF7L2 y su polimorfismo mostró el OR más alto, siendo el de mayor peso hasta el momento (24).

VII. PAPEL DEL TCF7L2 EN EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES MICROVASCULARES SECUNDARIAS A DIABETES MELLITUS TIPO 2.

El TCF7L2 con sus polimorfismos antes mencionados ha sido estudiado en el papel que tiene en el desarrollo de complicaciones microvasculares producidas por diabetes mellitus.

En un estudio realizado en población italiana de 154 pacientes, se exploró la contribución de los polimorfismos del TCF7L2 (rs7903146, rs12255372 y rs7901695) en el desarrollo de retinopatía diabética, enfermedad cardiovascular y enfermedad arterial coronaria. El polimorfismo que mostró mayor asociación fue el rs7903146 con retinopatía diabética (OR 2.3, IC 95% 0.99-5.35, $p = 0.037$), enfermedad cardiovascular (OR 2.63, IC

95% 1.11-6.22, $p=0.018$) y enfermedad coronaria (OR 2.93, IC 95% 1.05-8.2, $p=0.025$)(25). En un estudio realizado en 2011 por Buraczynska et al, en donde se incluyeron 980 pacientes caucásicos de origen polaco, se encontró una asociación significativa entre el genotipo TT del polimorfismo rs7903146 con el desarrollo de nefropatía diabética ($p=0.006$, OR para TT 2.83, 95% IC 1.94-4.13). Esta asociación se incrementa aún más en aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de inicio temprano (pacientes menores de 40 años), ya que de todos los homocigotos TT, el 71% se encontraban en el grupo de diabetes mellitus de inicio temprano y posterior al ajuste para edad, sexo, IMC y presión arterial el OR se incrementa a 5.93 (95% IC 2.96-11.04)(26).

JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por ser una enfermedad poligénica. Hasta el momento se ha descrito la relevancia que tiene el gen del TCF7L2 como principal factor de riesgo genético para el desarrollo de DM2 y sus complicaciones microvasculares, entre ellas el desarrollo de nefropatía diabética (NPD) y retinopatía diabética. Se han identificado distintos tipos de evolución clínica en pacientes con NPD, sin embargo se desconoce si la expresión del gen del TCF7L2 y sus polimorfismos (rs12255372 y rs7903146) guardan relación con dicha presentación clínica. El presente estudio tiene la finalidad de identificar la relación de los polimorfismos del TCF7L2 y su relación con el tipo de presentación clínica de la NPD en la población del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y así, utilizar la identificación de este gen como un método de escrutinio para identificar a aquellos pacientes que estén en riesgo de desarrollar NPD y predecir el tipo de evolución que tendrá esta enfermedad, y entonces implementar estrategias de diagnóstico y tratamiento que mejoren el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿La expresión de los polimorfismos del gen TCF7L2 (rs12255372 y rs7903146) guarda influencia sobre el tipo de presentación clínica de nefropatía diabética (evolución acelerada y esperada)?

HIPÓTESIS

Alternativa: Existe relación entre la expresión de los polimorfismos del gen TCF7L2 (rs12255372 y rs7903146) y el tipo de presentación clínica de los pacientes con nefropatía diabética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

OBJETIVO

- **Primario:** Determinar si existe asociación entre los polimorfismos rs12255372 y rs7903146 del gen TCF7L2 y las distintas presentaciones clínicas de nefropatía diabética.
- **Secundario:** Conocer si las diferentes variantes alélicas de los polimorfismos rs12255372 y rs7903146 del TCF7L2 guardan relación con el grado de función renal de los pacientes con nefropatía diabética.

DISEÑO

Estudio descriptivo, observacional, ambilectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo de noviembre de 2013 a agosto de 2014.

PACIENTES

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y de nefropatía diabética diagnosticada ya sea por criterios clínicos (proteinuria > a 300 mg/24, deterioro de la función renal no explicada por una etiología distinta a nefropatía diabética, tiempo de diagnóstico de diabetes

mellitus mayor a 10 años con o sin retinopatía diabética o alguna otra complicaciones microvascular) o por diagnóstico histopatológico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes diabéticos con una glomerulopatía primaria o secundaria asociada documentada por biopsia renal.
- Pacientes con lesión renal aguda previo al momento del reclutamiento o bien, durante el tiempo de seguimiento del estudio.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no contaran con la información necesaria en el expediente clínico.
- Pacientes que se negaran a la toma de muestra sanguínea.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron 219 pacientes con el diagnóstico de DM2 y NPD; esta última definida de acuerdo a criterios clínicos (tiempo de diagnóstico, presencia de proteinuria, y presencia de otras complicaciones microvasculares). Se estratificaron dos grupos: Pacientes con NPD y evolución clínica acelerada (Grupo 1) (N: 73 (32.8%) y aquellos con NPD y evolución clínica esperada 146 (Grupo2) (67.2%). Se realizó captura variables clínicas (peso, tensión arterial, retinopatía, neuropatía), y bioquímicas (colesterol, creatinina, TFG por CKDEPI, Pr/Cru, glucosa, triglicéridos, ácido úrico y albumina) desde el tiempo de diagnóstico de nefropatía diabética por los periodo de: Inicio, 6 meses después, 1 año, 2 años y hasta tres años. Para el análisis de sobrevida de la función renal, se generaron dos variables como desenlaces: tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min y tasa de filtrado glomerular < 10 ml/min. Se realizó extracción de DNA de

leucocitos de sangre periférica para la determinación de los polimorfismos utilizando el sistema 7900HT Fast Real Time Polymerase chain reaction (PCR).

Los resultados se expresan como promedio \pm DS, como mediana y rango intercuartílico o bien como proporciones, según corresponda. La comparación de medias entre grupos se llevó a cabo con una prueba T para muestras independientes o con su alternativa no paramétrica. La comparación de proporciones entre grupos se efectuó con prueba X^2 . La prueba de asociación se efectuó con el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows.

DEFINICIONES OPERACIONALES

- Nefropatía Diabética: Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de mas de 10 años de diagnóstico, presencia de hematuria o proteinuria mayor a 300 mg que no se explicara por una etiología distinta a nefropatía diabética.
- Nefropatía diabética evolución acelerada: Deterioro de la función renal en un paciente con diagnóstico de nefropatía y una caída en la tasa de filtrado glomerular mayor a 10 ml/min por años en ausencia de un factor contribuyente al deterioro distinto a la evolución de nefropatía diabética.
- Enfermedad renal crónica: Tasa de filtrado glomerular \leq de 60 ml/min calculada con la fórmula de CKD EPI en base a creatinina sérica.

RESULTADOS

Se incluyeron 219 pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética (NPD), de los cuales 73 pacientes pertenecieron al grupo de NPD evolución acelerada (32.88%)(Grupo 1) y 146 pacientes pertenecieron al grupo de NPD evolución esperada (67.1%)(Grupo 2). En el grupo total, hubieron 139 (63.4%) hombres y 80 (36.6%) mujeres, con una edad promedio de 60 ± 10.75 años, el tiempo promedio de diagnóstico de diabetes mellitus fue de 222.8 ± 115.7 meses. En cuanto a la distribución de las variantes alélicas de los polimorfismos para el grupo total fueron: para el TCF7L2 rs7903146 C/T, hubieron 170 (77.6%) casos para el alelo CC, 4 (1.82%) casos para el TT y 45 (20.5%) casos para el CT y para el polimorfismo TCF7L2 rs12255372 G/T, hubieron 146 (66.6%) casos para el alelo GG, 9 (4.1%) casos para el TT y 64 (29.2%) casos para el alelo GT. Los promedios de las variables bioquímicas para el grupo total en los distintos momento del seguimiento fueron: En el momento de **inicio** hubo una creatinina promedio de 2.1 ± 1.4 , una tasa de filtrado glomerular por CKDEPI de 32.5 ± 19.4 ml/min, una proteinuria de 2.8 ± 3.1 g/g, un ácido úrico de 6.9 ± 1.83 , albumina de 3.9 ± 0.53 g/L, colesterol 189.1 ± 60.4 mg/dl, glucosa de 148.0 ± 74.5 mg/dl, triglicéridos 192.6 ± 99.5 mg/dl, peso de 72.58 ± 12.34 kilogramos (kg), TAS de 138.1 ± 18.6 mmHg y finalmente TAD 80.3 ± 11.1 mmHg; al **año de seguimiento** hubo una creatinina de 2.5 ± 1.5 mg/dl, una tasa de filtrado glomerular por CKDEPI de 32.5 ± 19.4 ml/min, proteinuria de 2.3 ± 2.8 g/g, ácido úrico de 6.87 ± 1.75 mg/dl, albumina de 3.97 ± 0.5 g/L, colesterol 180.3 ± 50.1 mg/dl, glucosa 138.8 ± 62.3 mg/dl, triglicéridos 184.8 ± 105.1 mg/dl, peso 72.05 ± 11.7 kilogramos, TAS 135.7 ± 16.6 mmHg y TAD 79.5 ± 10.7 mmHg; al **segundo año** de seguimiento hubo una creatinina promedio de 2.7 ± 1.9 mg/dl, una tasa de filtrado

glomerular por CKDEPI de 31.3 ± 29.2 ml/min, proteinuria de 1.8 ± 2.0 g/g, ácido úrico de 6.89 ± 1.9 mg/dl, albumina de 4.0 ± 0.4 g/L, colesterol 175.1 ± 47.1 mg/dl, glucosa 144.6 ± 78.9 mg/dl, triglicéridos 207.7 ± 79 mg/dl, peso 71.6 ± 12.0 kilogramos, TAS 136.2 ± 118.3 mmHg y TAD 79.6 ± 12.3 mmHg y finalmente, para el **tercer año** de seguimiento hubo una creatinina 2.7 ± 1.9 mg/dl, una tasa de filtrado glomerular por CKDEPI de 30.4 ± 18.9 ml/min, proteinuria de 1.9 ± 2.3 g/g, ácido úrico de 6.73 ± 1.4 mg/dl, albumina de 4.03 ± 0.42 g/L, colesterol 166.3 ± 45.6 mg/dl, glucosa 129.0 ± 44.5 mg/dl, triglicéridos 169.2 ± 89.0 mg/dl, peso 73.5 ± 13.1 kilogramos, TAS 134.6 ± 19.1 mmHg y TAD 79.1 ± 11.7 mmHg Para el **grupo 1 (Nefropatía diabética evolución acelerada)**: se encontró una edad promedio de 61.02 ± 10.6 años, 49 pacientes fueron hombres (67.1%) y 24 pacientes mujeres (32.8%), el tiempo promedio de diagnóstico de diabetes mellitus fue de 215.7 ± 102.3 meses. En cuanto a las variables bioquímicas de este grupo 1 se tiene que al momento de **inicio** en el seguimiento, la creatinina promedio fue de 2.1 ± 1.47 mg/dl, la TFG calculada por CKDEPI fue de 39.81 ± 18.06 ml/min, Pr/Cr de 4.73 ± 6.9 g/g, ácido úrico 7.09 ± 1.69 mg/dl, albumina 3.75 ± 0.5 g/L, colesterol 186.1 ± 60.7 mg/dl, glucosa 154.5 ± 78.7 , triglicéridos 201.2 ± 95.01 , peso 74.25 ± 13.8 , TAS 141.5 ± 19.19 y TAD 80.6 ± 11.6 mg/dl. A **un año** de seguimiento en este mismo grupo la creatinina promedio de 3.0 ± 1.96 mg/dl, la TFG calculada por CKDEPI fue de 28.4 ± 16.69 ml/min, Pr/Cr de 3.53 ± 3.2 g/g, ácido úrico 6.7 ± 1.53 mg/dl, albumina 3.74 ± 0.6 g/L, colesterol 183.02 ± 54.5 mg/dl, glucosa 133.92 ± 63.78 , triglicéridos 182.6 ± 126.9 , peso 73.7 ± 11.6 , TAS 138.5 ± 17.6 y TAD 80.9 ± 10.3 mg/dl. A los **dos años** la creatinina promedio de 3.67 ± 2.53 mg/dl, la TFG calculada por CKDEPI fue de 23.9 ± 15.17 ml/min, Pr/Cr de 2.7 ± 2.2 g/g, ácido úrico 7.4 ± 1.97 mg/dl, albumina 3.93 ± 0.43 g/L, colesterol

176.46 ± 52.9 mg/dl, glucosa 133.89 ± 68.8, triglicéridos 215.5 ± 198.0, peso 73.9 ± 11.7, TAS 141,8 ± 21.8 y TAD 85.0 ± 13.5 mg/dl; finalmente, al **tercer año** la creatinina promedio de 3.89 ± 2.75 mg/dl, la TFG calculada por CKDEPI fue de 22.67 ± 13.65 ml/min, Pr/Cr de 3.06 ± 3.2 g/g, ácido úrico 7.14 ± 1.29 mg/dl, albumina 3.78 ± 0.44 g/L, colesterol 161.65 ± 56.5 mg/dl, glucosa 125.03 ± 43.5, triglicéridos 165.5 ± 108.4, peso 76.4 ± 13.3, TAS 144.3 ± 23.2 y TAD 84.3 ± 15.0 mg/dl. En cuanto a la distribución de las variantes alélicas de los dos polimorfismos en el grupo 1 se obtuvo que para el TCF7L2 rs7903146 C/T la variante CC se presentó en 54 (73.9%) pacientes, la TT en 2 (2.7%) pacientes y la CT en 17 (23.2 %) pacientes; y para el TCF7L2 rs12255372 G/T, la variante GG se presentó en 47 (64.3%) pacientes, la TT en 5 (6.8%) pacientes y la GT en 21 (28.7%) pacientes. Para el **grupo 2 (Nefropatía diabética evolución esperada)**: La edad promedio en este grupo fue de 64.8 ± 10.53 años, con 90 (61.6%) pacientes hombres y 56 (38.3%) pacientes mujeres, con un tiempo promedio de diagnóstico de diabetes mellitus de 226.3 ± 121.6 meses. En cuanto a las variables bioquímicas de este grupo, se obtuvo que en el momento de inicio del seguimiento la creatinina promedio fue de 2.16 ± 1.37 mg/dl, con una tasa de filtrado glomerular estimada por CKDEPI de 38.8 ± 21.2 ml/min, proteinuria de 2.3 ± 2.84 g/g, ácido úrico de 6.88 ± 1.89 mg/dl, albumina de 3.99 ± 0.5 g/L, colesterol de 190.5 ± 60.18 mg/dl, glucosa 144.86 ± 72.13 mg/dl, triglicéridos de 188.4 ± 101.46 mg/dl, peso de 71.69 ± 11.36 kg, TAS 136.4 ± 18.12 mmHg y TAD de 80.17 ± 10.85 mmHg. Al **año de seguimiento** de este grupo las variables fueron: creatinina promedio de 2.31 ± 1.20 mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada por CKDEPI de 34.32 ± 19.8 ml/min, proteinuria de 1.7 ± 2.2 g/g, ácido úrico de 6.97 ± 1.86 mg/dl, albumina de 34.1 ± 0.37 g/L, colesterol de 178.67 ± 47.1 mg/dl, glucosa 141.7

± 61.26 mg/dl, triglicéridos de 186.19 ± 61.26 mg/dl, peso de 70.9 ± 11.65 kg, TAS 134.1 ± 15.7 mmHg y TAD de 78.6 ± 10.85 mmHg; al **segundo año de seguimiento** las variables en este grupo fueron: creatinina promedio de 2.25 ± 1.16 mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada por CKDEPI de 35.26 ± 20.9 ml/min, proteinuria de 1.38 ± 1.8 g/g, ácido úrico de 6.56 ± 1.78 mg/dl, albumina de 4.15 ± 0.35 g/L, colesterol de 174.25 ± 42.9 mg/dl, glucosa 151.6 ± 84.1 mg/dl, triglicéridos de 202.7 ± 201.6 mg/dl, peso de 69.9 ± 11.9 kg, TAS 132.5 ± 14.5 mmHg y TAD de 76.1 ± 10.08 mmHg. Para el **tercer año de seguimiento** las variables para este grupo fueron: creatinina promedio de 2.24 ± 0.8 mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada por CKDEPI de 34.1 ± 19.9 ml/min, proteinuria de 1.3 ± 1.6 g/g, ácido úrico 6.53 ± 1.41 mg/dl, albumina de 4.1 ± 0.34 mg/dl, colesterol 168.7 ± 38.8 , glucosa 131.04 ± 44.9 mg/dl, triglicéridos 171.1 ± 77.5 mg/dl, peso 71.9 ± 12.7 kg, TAS 129.78 ± 14.4 mmHg y TAD 76.5 ± 8.55 mmHg. La distribución de las variantes alélicas de los polimorfismos estudiados dentro de este grupo fueron: para el TCF7L2 rs7903146 C/T, hubieron 116 (79.4%) casos para el alelo CC, 2 (1.36%) casos para el TT y 28 (18.7%) casos para el CT; y para el TCF7L2 rs12255372 G/T hubieron 99 (67.8%) casos para el alelo GG, 4 (2.68%) casos para el alelo TT y 43 (29.4%) casos para el alelo GT. En a tabla 1. Se muestran las variables de función renal (Pr/Cr, creatinina y TFG por CKDEPI) para ambos grupos y el grupo total en un seguimiento de tres años. Observándose diferencia significativa entre ambos grupos para los valores de creatinina, TFG por CKDEPI y Pr/Cr para los diferentes momentos de corte en el seguimiento (1 año, 2 años y 3 años) siendo todos mayores en el grupo 1 (NPD evolución acelerada) **Tabla 1.**

<i>Variable</i>	<i>Grupo total</i>	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>
Edad	63.5 (+/- 10.7)	61 (+/- 10.8)	64.8 (10.5)*
Crea inicio	2.1 (+/- 1.4)	2.1 (+/- 1.48)	2.1 (1.37)
CKDEPI inicio	39.5 (+/- 2.8)	39.8 (+/- 18.1)	39.4 (21.5)
Pr/Cr inicio	2.8 (+/- 3.1)	3.96 (+/- 3.3)	2.3 (2.8)*
Crea 1 año	2.5 (+/- 1.5)	3.0 (+/- 1.9)	2.2 (1.2)*
CKDEPI 1 año	32.5 (+/- 19.4)	28.4 (+/- 16.8)	34.9 (20.5)*
Pr/Cr 1 año	2.3 (+/-2.8)	3.5 (+/- 3.3)	1.6 (2.2)*
Crea 2 años	2.7 (+/-1.9)	3.6 (+/- 2.5)	2.2 (1.16)*
CKDEPI 2 a	31.3 (+/- 29.2)	23.9 (+/- 15.3)	35.9 (21.6)*
Pr/Cr 2 años	1.8 (+/-2.0)	2.7 (+/- 2.2)	1.37 (1.8)*
Crea 3 años	2.7 (+/- 1.9)	3.8 (+/- 2.81)	2.2 (0.87)*
CKDEPI 3 a	30.4 (+/- 18.9)	22.6 (+/-13.9)	34.1 (19.9)*
Pr/Cr 3 años	1.9 (+/- 2.3)	3.06 (+/- 3.2)	1.3 (1.6)*

Tabla 1. Variables de función renal para los grupos de NPd con evolución clínica acelerada (Grupo1) y NPd con evolución esperada (Grupo 2). Crea: Creatinina (mg/dl). CKDEPI: Tasa de filtrado glomerular por ml/min. Pr/Cr: Índice proteinuria-creatinuria (g/g). * Significancia estadística: p< 0.05

La distribución de presentación de los polimorfismos en el grupo total se muestra en la tabla 2 con sus variantes alélicas, siendo 3 para ambos polimorfismos.

	<i>Polimorfismo</i>	<i>Frecuencia de presentación (Grupo total) N (%)</i>	<i>Frecuencia de presentación (Grupo 1) N (%)</i>	<i>Frecuencia de presentación (Grupo 2) N (%)</i>
TCF7L2 rs7903146 C/T	CC	170 (77.6)	54 (73.9)	116 (79.4)
	TT	4 (1.8)	2 (2.7)	2 (1.36)
	Ambos	45 (20.5)	17 (23.2)	28 (18.7)
TCF7L2 rs122553	GG	146 (66.6)	47 (64.3)	99 (67.8)
	TT	9 (4.1)	5 (6.8)	4 (2.6)

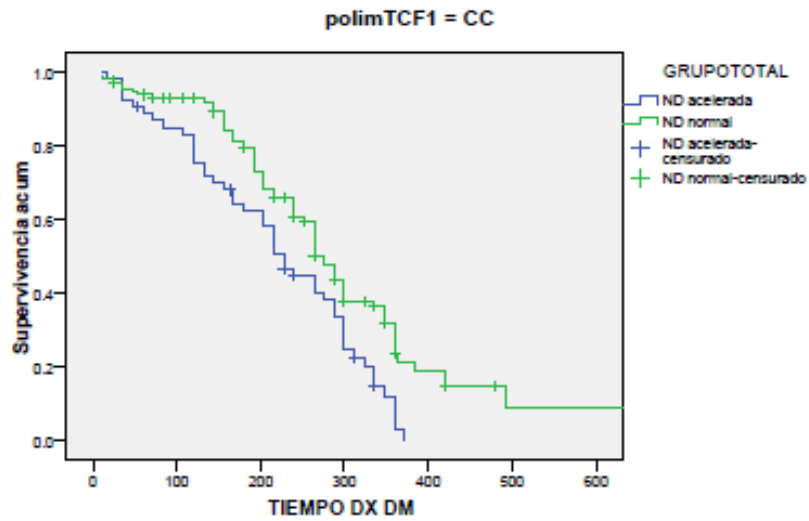
	Ambos	64 (29.2)	21 (28.7)	43 (29.4)
N del grupo total:		219 pacientes	73 pacientes	146 pacientes

Tabla 2. Frecuencia de presentación de los polimorfismos y sus genotipos en los tres grupos.

Fue mayor la expresión de la variante alélica CC para el polimorfismo TCF7L2 rs7903146 C/T y de la variante GG para el polimorfismo TCF7L2 rs12255372 G/T. No se encontró relación respecto a las variantes alélicas de los polimorfismos y el tipo de evolución de nefropatía diabética (acelerada o esperada).

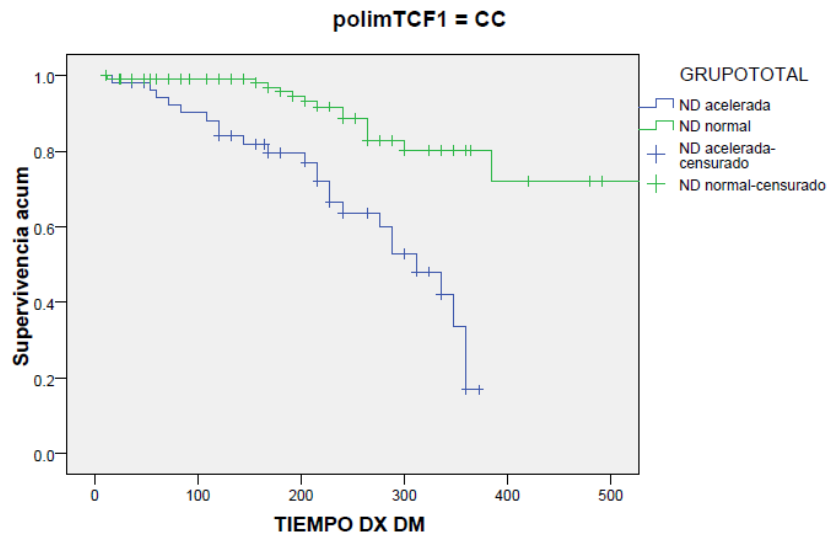
En el análisis de sobrevida para los eventos de TFG < 60 ml/min y TFG < 10 ml/min para las distintas variantes alélicas de los dos polimorfismos se obtuvo:

- Para el polimorfismo rs7903146 C/T:
 - Menor sobrevida renal para el desenlace de TFG < 60 ml/min en aquellos pacientes con la variante alélica CC comparado con las variantes TT y ambos (CT) con significancia estadística de $p=0.02$. En el grupo de nefropatía diabética evolución esperada la sobrevida según las variantes CC, TT y ambos fueron: 300 meses (IC 95% $\pm 265.8-336.05$), 276 meses y 260 meses (IC 95% $\pm 199.3-322.1-230.6$) respectivamente. Y para el grupo de nefropatía diabética evolución acelerada fueron: 220.3 meses (IC 95% $\pm 191.6- 249.1$), 258 (IC 95% $\pm 222.7- 293.2$) y 236 (IC 95% $\pm 181.2- 292.03$) meses respectivamente.

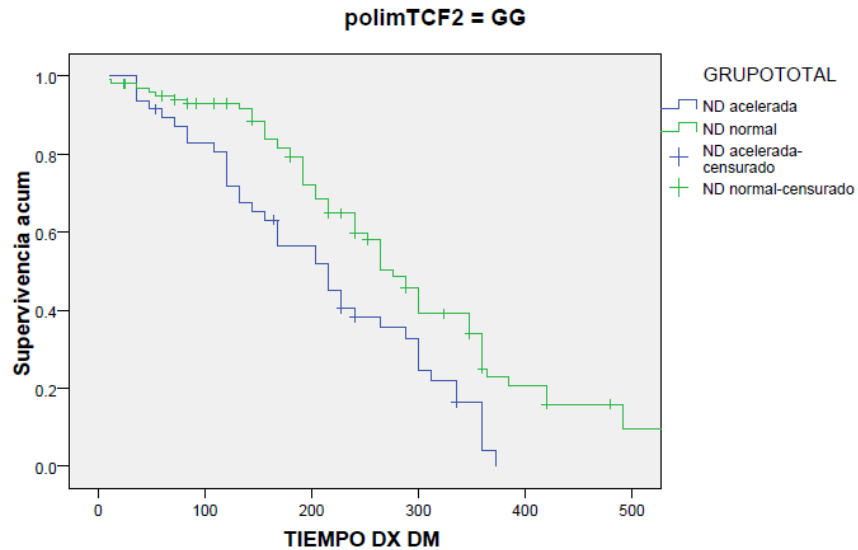


- Menor sobrevida renal para el desenlace de TFG < 10 ml/min en aquellos pacientes con la variante alélica CC comparado con las variantes TT y ambos (CT) con significancia estadística de $p=0.002$. En el grupo de nefropatía diabética evolución esperada la sobrevida según las variantes CC, y ambos fueron: 276 meses (IC 95% \pm 252.5-299.4), 276 meses y 204 meses (IC 95% \pm 177.3-230.6) respectivamente. Y para el grupo de nefropatía diabética evolución acelerada fueron: 228 meses (IC 95% \pm 192.3- 263.6), y 240 (IC 95%

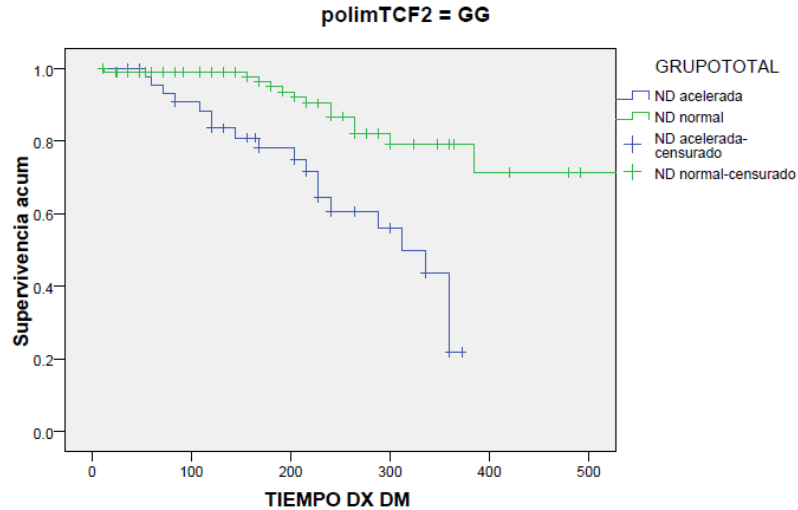
± 175.4-304.5) meses respectivamente.



- Para el polimorfismo rs12255372 G/T:
 - Menor sobrevida renal para el desenlace de TFG < 60 ml/min en aquellos pacientes con la variante alélica GG comparado con las variantes TT y ambos (GT) con significancia estadística de $p=0.005$. En el grupo de nefropatía diabética evolución esperada la sobrevida según las variantes GG, TT y ambos fueron: 304.7 meses (IC 95% ± 266.5-343.0), 234 meses (IC 95% ± 151.6 – 316.3) y 264 meses (IC 95% ± 218.2-311.1) respectivamente. Y para el grupo de nefropatía diabética evolución acelerada fueron: 212.1 meses (IC 95% ± 180.5- 243.7), 172.8 (IC 95% ± 52.2 – 293.3) y 267.1 (IC 95% ± 230.2 – 304.02) meses respectivamente.



- Menor sobrevida renal para el desenlace de TFG < 10 ml/min en aquellos pacientes con la variante alélica GG comparado con las variantes TT y ambos (GT) con significancia estadística de $p=0.005$. En el grupo de nefropatía diabética evolución esperada la sobrevida según las variantes GG y ambos fueron: 276 meses (IC 95% \pm 247.7-304.3) y 264 meses (IC 95% \pm 179.3-348.6) respectivamente. Y para el grupo de nefropatía diabética evolución acelerada fueron: 216 meses (IC 95% \pm 160.8-271.1), 240 y 276.0 (IC 95% \pm 222.1 – 329.8) meses respectivamente.



En cuanto a las variables metabólicas y clínicas registradas (peso, ácido úrico, colesterol, presión arterial y glucosa) para el polimorfismo **rs7903146 C/T** se identificó una tendencia para mayor peso para el alelo TT comparado con el CC y ambos (84.8 kg vs 72.5 y 72.3 p=0.092) en el momento **inicial del seguimiento**. Al año de seguimiento se encontró significancia estadística para mayor ácido úrico y peso y menor presión arterial diastólica para el alelo TT. En el segundo año de seguimiento, se encontró significancia estadística para mayor glucosa y peso, y menor presión arterial diastólica para el alelo TT y finalmente, para el tercer año de seguimiento, se encontró significancia estadística para mayor colesterol y peso para el alelo TT nuevamente (Tabla 3). Para el polimorfismo **rs12255372 G/T** se encontró significancia estadística para el colesterol de inicio, siendo mayor en aquellos pacientes con el alelo TT comparado con aquellos GG y ambos (177.7 vs 143.3 y 154.5 mg/dl, p=0.008). Después de un año de seguimiento, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa para el nivel de ácido úrico, siendo mayor en los pacientes con alelo TT. A los dos años de seguimiento se encontró diferencia estadísticamente significativa para el valor de glucosa siendo esta mayor para aquellos pacientes con alelo TT y en la presión arterial sistólica y diastólica, siendo

menores en aquellos pacientes con el alelo TT. Finalmente, para el tercer año de seguimiento se encontró diferencia estadísticamente significativa para el valor de Colesterol, siendo mayor para los pacientes portadores del alelo TT (Tabla 4).

		Variable clínica o bioquímica					
		Alelo	Ácido úrico	Peso	TAD	Glucosa	Colesterol
Polimorfismo TCF7L2rs7903146 C/T	Inicio	CC	7.0	72.5	137.8	146	146
		TT	6.7	84.8**	125.2	188	188
		Ambos	6.6	72.3	139.7	151	151
	1 año seguimiento	CC	6.7	71.9	79.8	136.7	180.4
		TT	9.6*	85.0*	67.6*	161.7	205.6
		Ambos	6.8	72.3	79.0	146.0	174.3
	2 años seguimiento	CC	6.7	71.5	79.3	145.4	173.7
		TT	9.4*	88.0*	66.0*	308.7*	198.5
		Ambos	6.8	70.3	81.6	128.7	175.5
	3 años seguimiento	CC	6.7	73.6	78.5	124	167
		TT	6.3	91.6	72.3	157	230*
		Ambos	6.6	72.5	81.2	137	254

Tabla 3. Variables clínicas y metabólicas según distintos genotipos para el polimorfismo TCF7L2 rs7903146 C/T. P= Peso (Kg), Au= Ácido urico (mg/dl), CT= colesterol (mg/dl), Glu= glucosa (mg/dl). * Significancia estadística $p < 0.05$. ** Tendencia a significancia estadística.

		Variable clínica o bioquímica					
		Alelo	Ácido úrico	Peso	TAD	Glucosa	Colesterol
Polimorfismo TCF7L2 rs12255372 G/T	Inicio	GG	6.9	72.6	80.1	143	193
		TT	6.4	76.6	81.7	177	228*
		Ambos	7.0	72.5	80.4	154	172
	1 año seguimiento	GG	6.6	72	79.5	134	179
		TT	8.8*	80.2	73.3	151	196
		Ambos	7.1	71.6	79.8	147	178
	2 años seguimiento	GG	6.7	71.8	78.5	141	174
		TT	8.1	80.5	65.8*	258*	192
		Ambos	6.9	70.8	83.7	141	172
	3 años seguimiento	GG	6.6	73.7	79.1	130	166
		TT	6.2	81	71.6	143	223*
		Ambos	7.0	73.2	80.2	124	153

Tabla 4. Variables clínicas y metabólicas según distintos genotipos para el polimorfismo TCF7L2 rs12255372 G/T. P= Peso (Kg), Au= Ácido urico (mg/dl), CT= colesterol (mg/dl), Glu= glucosa (mg/dl). * Significancia estadística $p < 0.05$. ** Tendencia a la significancia.

		Variable clínica o bioquímica

En el análisis de muestras repetidas para el polimorfismo TCF7L2 rs7903146 C/T hubo un efecto de interacción estadísticamente significativo entre tiempo, grupo total y polimorfismo con un valor de $p= 0.016$. Y para el polimorfismo TCF7L2 rs12255372 G/T hubo un efecto de interacción estadísticamente significativo entre tiempo, grupo total y el polimorfismo con un valor de $p= 0.012$.

DISCUSION

El objetivo inicial de este estudio fue identificar la relación entre los diferentes polimorfismos del TCF7L2 rs7903146 C/T y el TCF7L2 rs12255372 G/T y dos tipos de evolución clínica de nefropatía diabética, la acelerada y la esperada, a este respecto, no se encontró que la presencia de alguna variante alélica en particular en la población estudiada que ayude a predecir el tipo de evolución clínica de la patología. Hasta el momento en la literatura no existe publicación que haga una comparación similar en cuanto a los distintos tipos de evolución de la enfermedad, sin embargo, si esta publicado por Bodhini (27) la consistente relación del genotipo GG para el TCF7L2 rs12255372 G/T para el desarrollo de nefropatía diabética con un OR de 2.02 (IC 95% 1.16-3.51, $p= 0.013$), sin embargo haciendo la aclaración que esta relación esta mediada por la presencia de diabetes mellitus per se. Así también, Hussain en 2014 (28), demostró una relación entre el alelo T del TCF7L2 rs7903146 C/T con el desarrollo de nefropatía diabética con un OR de 1.81 (IC 95% 1.04-3.13, $p= 0.024$), sin embargo nuevamente, está no es independiente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Con esta evidencia, incluyendo la encontrada en nuestro estudio, no podemos aseverar que exista una variante alélica o genotípica que relacione alguno de los polimorfismos del TCF7L2 estudiados de manera independiente y el desarrollo de nefropatía, y mucho menos

tampoco con algún tipo de presentación clínica de la enfermedad en particular, tal y como lo demostró nuestro estudio.

Así también consideramos que un punto importante a destacar de este trabajo es que basándonos en la función renal tomada en cuenta como TFG a lo largo de un seguimiento de tiempo de 3 años, encontramos diferencias entre las sobrevidas renales para dos desenlaces (TFG < 60 ml/min y TFG < 10 ml/min) para el alelo CC para el TCF7L2 rs7903146 C/T comparándolo contra sus otras variantes alélicas. Es decir, hubo una menor TFG para aquellos pacientes portadores del alelo CC. Este comportamiento fue persistente en el análisis del estudio, sin embargo contrasta con lo reportado en la literatura; por ejemplo, en 2008 Köttgen (29) y su equipo reportaron los resultados de una cohorte de 11,061 pacientes estadounidenses en donde encontraron que para el polimorfismo TCF7L2 rs7903146 C/T hubo una mayor progresión de enfermedad renal crónica para aquellos portadores del alelo TT, con un OR de 1.17 (IC 95% de 1.04-1.32) para individuos caucásicos y 1.2 (IC 95% 1.06-1.41) para individuos afroamericanos. Esta diferencia en la expresión alélica de los individuos y los desenlaces renales, pudiera explicarse de la naturaleza poligénica de la enfermedad y la distinta penetrancia de las variantes polimórficas en las distintas poblaciones pues este es un estudio realizado con pacientes hispanos, por lo que realizar el estudio de una enfermedad compleja como es la nefropatía diabética en el análisis de un solo gen representa un reto.

En el análisis de las variables metabólicas, quedo una marcada tendencia para la presencia de un mayor número de alteraciones en aquellos pacientes portadores de los alelos TT de ambos polimorfismos, estas fueron el peso, el ácido úrico, la glucosa sérica en ayuno y el colesterol. El efecto que tiene el TCF7L2 sobre el control del peso no está

del todo dilucidado, sin embargo, se conoce que juega un papel sobre la cascada de señalización Wnt, misma que inhibe la adipogénesis; además de regular la transcripción de proglucagón, quien induce la síntesis del péptido similar a glucagón, quien es un regulador de la secreción de insulina y glucagón, el apetito y la ingesta de alimentos (30). Lo anteriormente publicado junto con lo encontrado en este estudio, sugiere que existen varios mecanismos a través de los cuales los polimorfismos de TCF7L2 controlan no solo la propensión para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2; sino también algunos de los factores de riesgo descritos para su aparición.

Por otra parte, en ambos grupos en distintos momentos del seguimiento resalto la presencia de menor presión arterial predominantemente diastólica en aquellos sujetos portadores del genotipo TT de ambos polimorfismos estudiados; lo cual resulta de particular interés, pues es la misma variante alélica que paradójicamente hace a los sujetos propensos para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y algunas de sus complicaciones microvasculares. A este respecto, está descrito que en algunos modelos animales la disminución en la expresión del TCF7L2 promueve la expresión de algunas proteínas como la sintaxina 1A, ZnT8 y Munc18-1, mismo patrón que se ha relacionado con la disminución en la secreción de catecolaminas (31). Por otro lado, la beta-catenina, el sustrato fisiológico del TCF7L2 promueve la producción de cortisol y aldosterona (32), por lo que quizá, la reducción del TCF7L2 disminuya el sistema simpático limitado por la producción de catecolaminas- aldosterona.

CONCLUSION

La presencia de los polimorfismos rs7903146 C/T y TCF7L2 rs12255372 G/T del TCF7L2 en ninguna de sus variantes genóticas, predicen el tipo de evolución de nefropatía diabética (evolución acelerada o evolución esperada). Sin embargo, la sobrevida renal es menor en aquellos individuos portadores de los genotipos CC y GG de los polimorfismos estudiados para los desenlaces TFG <60 ml/min y TFG < 10 ml/min. Los genotipos alelicos TT para ambos polimorfismos en la población con NPD presentan un perfil bioquímico para alteraciones metabólicas (peso, glucosa, ácido úrico y colesterol).

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No 312. OMS; 2012.
2. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner I, Morris A. ABC of vascular disease: Vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000; 320 (7245): 1062-1066.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. 2012. Consultado en <http://ensanut.insp.mx>.
4. Jiménez CA, Rojas MR, Aguilar SC, Hernández AM. Diabetes Mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Pública de México* 2013; 55: S137-S143.
5. Arredondo A, De Icaza E. Costos de la Diabetes en América Latina: Evidencias del caso mexicano. *Value in Health* 2011; 14: S85-S88.
6. Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar SC, López RR, Arredondo A. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Globalization and Health* 2013; 9: 1-9.

7. Parving HH, Gall MA, Skot P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non insulin dependent diabetic patients. *Kidney International* 1992; 41:758-762.
8. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28; 176-188.
9. US Renal Data System: USRDS 2003. Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.
10. Adler AL, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and Progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS64). *Kidney International* 2003; 63: 225-232.
11. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 1145-1151.
12. Cohen TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21:556-563.
13. White KE, Bilous RW. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationships that are similar to type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11: 1667-1673.
14. Bangstad KJ, Hartmann A, Hanssen KF. Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37:483-490.
15. Hong D, Zheng Y, Jia.qing S, et al. Nodular glomerular lesion: A later stage of diabetic nephropathy?. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 78: 189-195.

16. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta- analysis. *PLoS Med* 2008; 5(10): e207.
17. Wolf G, Muller N, Mandecka A, et al. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clinical Nephrology* 2007; 68 (2): 81-86.
18. Freedman BI, Langefeld CD, et al. Population based screening for family history of end stage renal disease among incident dialysis patients. *American Journal of Nephrology* 2005; 25: 529-535.
19. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7- like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature genetics* 2006; 38: 320-323.
20. Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, et al. Transcription factor 7. Like 2 regulates β -cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes* 2008; 57: 645-653.
21. Da Silva Xavier G, Loder MK, McDonald A, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet β cells. *Diabetes* 2009; 58: 594-905.
22. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 Polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 241-250.
23. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation* 2007; 117: 2156- 2163.

24. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *Journal of molecular medicine* 2007; DOI 10.1007/s00109-007-0203-4.
25. Ciccacci C, Di Fusco D, Cacciotti L, et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes: association with diabetic retinopathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Acta Diabetologica* 2013. DOI 10.1007/s00592-012-0418-x.
26. Buraczynska M, Swatowski A, Markowska-Gosik D, et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphism and complication/comorbidity profile in type 2 diabetes patients. *Diab Reser Cline Pract* 2001; 93: 390-395.
27. Bodhini D, Chidambaram M, Liju S, et al. Association of TCF7L2 polymorphism with diabetic nephropathy in the south indian population. *Ann Hum Genet* 2015; Jul 7. Doi 10.1111/ahg 12122.
28. Hussain H, Ramachandran V, Samathmika R, et al. TCF7L2 rs7903146 polymorphism and diabetic nephropathy association is not independent of type 2 diabetes- a study in a south Indian population and meta-analysis. *Endokrynologia Polska*. 2014; 65: 298- 305.
29. Köttgen A, Hwang S, Rampersaud E. et al. TCF7L2 variants associate with CKD progression and renal function in population based cohorts. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. 19: 1989-1999.
30. Jin t, Liu L. The Wny signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 2383-2392.
31. da Silva X, Loder MK, McDonald A, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta cells. *Diabetes* 2009; 58: 894-905.

32. Schinner S, Willenberg H, Krause D, et al. Adipocyte-derived products induce the transcription of the StAR promoter and stimulate aldosterone and cortisol secretion from adrenocortical cells through the Wnt- signaling pathway. *Int J Obes* 2007; 31: 864- 870.