



ORIGINAL

Consistente asociación del polimorfismo rs7903146 en el gen *TCF7L2* con mayor riesgo de diabetes en población mediterránea española[☆]

Paula Carrasco Espí^{a,b,*}, Jesús Rico Sanz^a, Carolina Ortega Azorín^{a,b},
José Ignacio González Arráez^{a,b}, Salvador Ruiz de la Fuente^{a,b},
Eva María Asensio Márquez^{a,b}, Ramón Estruch Riba^{b,c} y Dolores Corella Piquer^{a,b}

^a Unidad de Epidemiología Genética y Molecular, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal, Universitat de València, Valencia, España

^b CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 5 de agosto de 2010; aceptado el 12 de abril de 2011

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

TCF7L2;
Diabetes;
Lípidos;
Inflamación

Resumen

Introducción: La diabetes tipo 2 (DT2) puede inducir la expresión de moléculas de adhesión celular (ICAM, VCAM) y citocinas (IL-6 y PCR). Posiblemente asociado con dichos mecanismos, el gen transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) ha sido asociado con DT2 en diferentes poblaciones, aunque existen pocos datos en población mediterránea. Nuestro objetivo es estudiar la asociación de dicho gen con la DT2 y marcadores de inflamación en población de alto riesgo cardiovascular.

Métodos: Se incluyeron 1.001 participantes de alto riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED-Valencia. Se determinó la glucemia en ayunas y las concentraciones de lípidos plasmáticos. En una submuestra aleatoria se determinaron las concentraciones de IL-6, PCR, VCAM e ICAM. Se analizó el polimorfismo rs7903146 (C > T) en el gen *TCF7L2*.

Resultados: La prevalencia de DT2 fue de 47,4%. La frecuencia de genotipos fue: 38,1% CC, 47,7% CT y 14,3% TT, siendo la frecuencia alélica del alelo T 0,381. Se hallaron diferencias significativas de concentraciones plasmáticas de glucosa según el genotipo (CC: 117,3 ± 37,8; CT: 124,1 ± 41,1; TT: 128,7 ± 45,2 mg/dl; p = 0,011). Los portadores del alelo T presentan un mayor riesgo de DT2 (OR = 1,37; 95%IC: 1,05-1,80; p = 0,022) con respecto a individuos CC. El alelo T también se asoció como mayores concentraciones de VCAM (CC: 914,3 ± 355,4; CT: 1.147,0 ± 422,6; TT: 1.258,1 ± 447,3 ng/ml; p = 0,001). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los demás marcadores de inflamación.

[☆] Una comunicación referente a esta línea de trabajo, titulada «Consistente asociación del polimorfismo rs7903146 en el gen *TCF7L2* con mayor riesgo de diabetes en población mediterránea española», fue presentada en el XXII Congreso Nacional de la SEA (Pamplona, 2009) y galardonada con una Mención Especial.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paula.carrasco@uv.es (P. Carrasco Espí).

KEYWORDS

TCF7L2;
Diabetes;
Lipids;
Inflammation

Conclusión: El alelo T del polimorfismo rs7903146 en el gen *TCF7L2* se asocia con un mayor riesgo de DT2 en población mediterránea española, siendo consistente con los resultados obtenidos en otras poblaciones europeas.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Consistent association of the rs7903146 polymorphism in the *TCF7L2* gene with a higher risk of diabetes in a Spanish Mediterranean population

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes (T2D) can induce the expression of cell adhesion molecules (ICAM, VCAM) and cytokines (IL-6 and CRP). Possibly related to these mechanisms, the transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene has been associated with T2D in distinct populations, but there are few data for the Mediterranean population. Our objective was to study the association of this gene with T2D and inflammation markers in a population at high cardiovascular risk.

Methods: We included 1,001 high cardiovascular risk participants in the PREDIMED-Valencia study. Fasting blood glucose and plasma lipid concentrations were determined. Plasma concentrations of IL-6, CRP, VCAM and ICAM were also determined in a random subsample. The rs7903146 (C > T) polymorphism in the *TCF7L2* gene was analyzed.

Results: The prevalence of T2D was 47.4%. The frequency of genotypes was 38.1% for CC, 47.7% for CT and 14.3% for TT (the allelic frequency of the T allele was 0.381). We found statistically significant differences in fasting plasma glucose concentrations depending on the *TCF7L2* genotype (CC: 117.3 ± 37.8 ; CT: 124.1 ± 41.1 ; TT: 128.7 ± 45.2 mg/dl; $p=0.011$). T allele carriers had an increased risk of T2D (OR = 1.37; 95% CI: 1.05-1.80; $p=0.022$) compared with CC individuals. The T allele was also associated with higher concentrations of VCAM (CC: 914.3 ± 355.4 ; CT: 1147.0 ± 422.6 ; TT: 1258.1 ± 447.3 ng/ml; $p=0.001$). No statistically significant differences were found for the other markers of inflammation.

Conclusion: Consistent with the results obtained in other European populations, this study found that the T allele of the rs7903146 polymorphism in the *TCF7L2* gene is associated with an increased risk of T2D in a Mediterranean Spanish population.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DT2) es una enfermedad con gran impacto en la salud pública¹. En España su prevalencia, ajustada por edad, se ha estimado cercana al 10%, oscilando entre el 6,1 y el 13,3%. Se ha descrito también un gradiente norte-sur, y una mayor prevalencia en hombres (12%) que en mujeres (8%)². La prevalencia de DT2 aumenta de manera paralela al incremento de la edad poblacional y a la obesidad e inactividad física³. Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbimortalidad en los individuos diabéticos; de hecho, presentan un riesgo de ECV de dos a cuatro veces superior al de los individuos que no sufren DT2, y este aumento es mayor en mujeres que en varones⁴.

En el desarrollo de la DT2 subyacen dos mecanismos. Por un lado se produce un estado de resistencia a la insulina y, por otro, un defecto en la secreción de insulina de las células beta pancreáticas⁵, lo que conduce a un estado de hipersulinemia e hiperglucemia. Por otra parte, la DT2 suele acompañarse de factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, cuyos principales componentes son aumento de triglicéridos (TG), concentración baja de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, obesidad, hipertensión (HTA) y un estado protrombótico⁶. Se ha constatado que diferentes mecanismos

inmunológicos e inflamatorios subyacen al proceso de DT2 y de aterosclerosis^{7,8}.

Además de los múltiples factores ambientales involucrados en la etiología de la DT2, recientemente se ha descubierto un gen con gran relevancia en la misma. Este gen, denominado transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*), se encuentra localizado en el cromosoma 10. Codifica para TCF4, un factor de transcripción que contiene la caja HMG (High Mobility Group) y que está implicado en la ruta de señalización mediada por Wnt. TCF4 se une a β -catenina, y este complejo induce la expresión de genes diana implicados en el desarrollo pancreático⁹ y en la homeostasis de la glucosa tales como genes que expresan incretinas en células enteroendocrinas que potencian la secreción de insulina en células β pancreáticas^{10,11}. Además, dicho complejo también está involucrado en la expresión de genes implicados en el proceso de inflamación¹².

Variaciones en el gen *TCF7L2* han sido consistentemente asociadas con DT2 en diferentes poblaciones de origen caucásico, asiático y africano¹³⁻¹⁶. De todos ellos, el polimorfismo rs7903146 es el que más fuertemente se asocia¹³. Dicho polimorfismo se encuentra en el intrón 3 del gen *TCF7L2*. Su efecto sobre la función y regulación de *TCF7L2* que conduce a mayor susceptibilidad de DT2 no está claramente definido. Se ha observado que este polimorfismo se asocia con el efecto sobre la capacidad de secreción de insulina por parte de las células beta y no tanto con la

resistencia a la insulina^{14,17}. Sin embargo, existe escasa evidencia del efecto de dicho polimorfismo sobre otros factores de riesgo cardiovascular, como niveles plasmáticos de lípidos y marcadores de inflamación en población española.

Nuestro objetivo es estudiar la frecuencia del polimorfismo rs7903146 en el gen de *TCF7L2* en población española de alto riesgo cardiovascular, valorando el impacto de dicho polimorfismo en el riesgo de DT2, así como su influencia en las concentraciones de glucosa, lípidos plasmáticos y marcadores de inflamación.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron 1.001 individuos de elevado riesgo cardiovascular, participantes en el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea)¹⁸ reclutados en el nodo de Valencia. Los criterios de inclusión fueron hombres (entre 55 y 80 años) y mujeres (entre 60 y 80 años), sin ECV previa (historia documentada de ECV, como enfermedad coronaria [angina, infarto de miocardio, técnicas de angioplastia coronaria o existencia de Q anormales en el electrocardiograma (ECG)], accidente vascular cerebral [tanto isquémico como hemorrágico, incluidos los accidentes vasculares transitorios], y arteriopatía periférica sintomática diagnosticada mediante técnicas de imagen) y que presenten además DT2 o reúnan tres o más factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, HTA, c-LDL > 160 mg/dl, c-HDL < 40 mg/dl, sobrepeso u obesidad o historia familiar de cardiopatía isquémica precoz. Los criterios de exclusión incluían: ECV previa, enfermedad médica grave que impida al paciente participar en un estudio de intervención nutricional, abuso de tóxicos o alcoholismo crónico, dificultad o no voluntad para cambiar los hábitos dietéticos, participación en ensayos clínicos farmacológicos o toma de cualquier fármaco en investigación en el último año, imposibilidad de acudir a las reuniones trimestrales, dirección postal no fija, analfabetismo y presencia de infección o inflamación aguda en los últimos tres meses.

En este trabajo se presentan los resultados transversales obtenidos en los 1.001 primeros participantes reclutados en Valencia. Este tamaño de muestra responde a criterios operativos del diseño del estudio PREDIMED¹⁸, ya que se trata de un estudio multicéntrico en el que participan nodos reclutadores de distintas provincias y se prefijó inicialmente que cada nodo reclutador tenía que aportar unos 1.000 participantes. De todos ellos se obtuvo el consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Valencia, cumpliendo la Declaración de Helsinki de 1975, con la revisión de octubre de 2000.

Datos antropométricos, clínicos y bioquímicos

Las variables de clínicas y de estilo de vida se obtienen a través de cuestionarios estandarizados que se suministran a los participantes en centros de atención primaria. Las variables antropométricas se obtienen con la medida directa de peso, talla y perímetro de la cintura mediante protocolos estandarizados¹⁸. El peso y la talla se miden en ropa ligera

y sin zapatos sobre una báscula digital con tallímetro incorporado (SECA modelo 220). El índice de masa corporal (IMC) se calcula como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros cuadrados. La medida de la cintura se realiza con una cinta métrica, y se mide en espiración el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca. Se determina la presión arterial por duplicado con un tensiómetro electrónico (modelo OMRON M6). De acuerdo con los criterios de la OMS, se define como obesa a toda persona con un IMC superior o igual a 30 kg/m². En el centro de atención primaria también se obtienen las muestras biológicas para la obtención de variables bioquímicas y de ADN. La extracción de sangre venosa periférica se realiza tras ayuno mínimo de 12 h. Las muestras son rápidamente procesadas siguiendo un protocolo estándar de fraccionamiento en alícuotas y conservadas a -80 °C, y posteriormente se realizan las determinaciones de interés. Se obtuvieron niveles plasmáticos de glucosa, lípidos (colesterol total, c-HDL, c-LDL y TG) en los 1.001 participantes y marcadores de inflamación (proteína C reactiva [PCR], interleucina 6 [IL-6], molécula de adhesión intercelular [ICAM] y molécula de adhesión celular vascular [VCAM]) en 120 participantes de los 1.001 incluidos. Este tamaño de muestra se fijó también inicialmente en el estudio PREDIMED con criterios operativos para reducir el coste de las determinaciones, estableciéndose realizar inicialmente las determinaciones bioquímicas más costosas en aproximadamente un 10% de los participantes de cada nodo. Los métodos para la determinación de los niveles plasmáticos de glucosa, lípidos y marcadores de inflamación se han descrito previamente¹⁸.

Análisis genético

El ADN fue extraído a partir de buffy-coat de manera automatizada con kits de aislamiento de ADN para MagNa-Pure (ROCHE Diagnostics). El genotipado del polimorfismo rs7903146 fue llevado a cabo mediante discriminación alélica con sondas TaqMan (TaqMan SNP Genotyping Assays, Applied Biosystems, Foster City, California, EE.UU.) y la fluorescencia se midió con el sistema de detección ABI 7900 (Applied Biosystems).

Análisis estadístico

Se comprobó la normalidad de las variables continuas y se realizó una transformación logarítmica de los TG plasmáticos, PCR, IL-6, VCAM e ICAM. Se empleó el test de χ^2 para la comparación de porcentajes, el test T de Student para la comparación de medias de dos grupos independientes y el test ANOVA para la comparación de medias de más de dos grupos. Se emplearon modelos multivariantes (ANCOVA) para ajustar el efecto de las estimaciones por otras variables de confusión. Se utilizó el análisis de regresión logística simple y múltiple (tras ajuste por variables de confusión) para estimar la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% de la asociación entre el polimorfismo y DT2 agrupando portadores del alelo mutado frente a la categoría de referencia (homocigotos CC). El valor de P se calculó siempre con 2 colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para ajustar por variables de confusión se utilizó el análisis de regresión multivariante. Los

Tabla 1 Características antropométricas, bioquímicas, clínicas y de estilo de vida de la población estudiada según sexo

	Población total Media ± DE	Hombres Media ± DE	Mujeres Media ± DE
Tamaño de muestra correspondiente a la población total estudiada, n	1.001	365	636
Edad (años)	67 ± 6	66,4 ± 7	67 ± 6
IMC (kg/m ²) ^a	30,8 ± 5,1	29,5 ± 3,9	31,3 ± 5,3
Hipertensos (%) ^a	81,4	74,9	85,2
Diabéticos (%) ^a	47,4	52,3	41,0
Obesos (IMC ≥ 30 kg/m ²) (%) ^a	51,2	42,6	56
Fumadores (%) ^a	12	25,7	4,2
Ex fumadores (%) ^a	22,2	46,6	8,2
Colesterol total (mg/dl) ^a	207,8 ± 40,9	198,0 ± 37,5	211,1 ± 40,9
c-LDL (mg/dl) ^a	127,8 ± 37,4	122,6 ± 36,7	130,2 ± 37,4
c-HDL (mg/dl) ^a	53,2 ± 13,6	48,2 ± 11,8	55,6 ± 14,1
Triglicéridos (mg/dl)	130,5 ± 79,5	135,4 ± 74,0	126,5 ± 80,9
Glucosa (mg/dl) ^a	122,2 ± 40,6	126,1 ± 41,2	116,7 ± 38,5
Tamaño de muestra correspondiente a la subpoblación en la que se han determinado los marcadores de inflamación, n	120	49	71
PCR (µg/ml)	3,1 ± 3,1	2,6 ± 2,6	3,5 ± 3,2
ICAM (ng/ml)	272,8 ± 141,2	246,0 ± 105,1	281,5 ± 155,2
VCAM (ng/ml)	1068,5 ± 420,4	1113,7 ± 434,1	1068,2 ± 402,3
IL-6 (pg/ml)	3,4 ± 1,9	3,1 ± 1,6	3,5 ± 1,9

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; ICAM: molécula de adhesión intercelular; VCAM: molécula de adhesión celular vascular; IL-6: interleucina-6.

^a p < 0,05, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Se empleó la prueba T de Student para comparar medias y χ^2 para porcentajes.

análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS V.15 para Windows.

Resultados

Las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de los participantes y comparando por sexo se muestran en la tabla 1.

La media de edad en hombres y en mujeres es 66 ± 7 y 67 ± 6 años, respectivamente. Puesto que se trata de una población con elevado riesgo cardiovascular la prevalencia de HTA, DT2, obesidad e hipercolesterolemia es alta (81,4, 47,4, 51,2 y 74,2%, respectivamente). El 12,5% de los individuos incluidos en el estudio son fumadores y el 22,2% ex fumadores. Los hombres presentan un porcentaje marcadamente más elevado de fumadores y de ex fumadores que las mujeres, hallándose diferencias estadísticamente significativas.

Las frecuencias genotípicas del polimorfismo rs7903146 de gen *TCF7L2* no se desvían del equilibrio de Hardy-Weinberg, y además no existen diferencias entre sexo en cuanto a la distribución del genotipo (tabla 2). La frecuencia del alelo T para la población total es de 0,381.

En la tabla 3 se muestran los resultados del análisis de asociación entre el polimorfismo rs7903146 y las concentraciones plasmáticas de glucosa, colesterol total, c-LDL, c-HDL, TG y marcadores de inflamación (PCR, ICAM,

VCAM e IL-6). Se observa una clara asociación entre dicho polimorfismo y la concentración de glucosa, siendo ésta mayor a medida que aumenta el número de alelos T. Tras ajustar por edad, sexo e IMC, esta asociación continúa existiendo (p=0,027). No se observa asociación con la concentración de lípidos plasmáticos. Sin embargo, se obtuvieron diferencias significativas en la concentración plasmática de VCAM según el genotipo, de modo que los individuos con genotipo TT presentaron mayores niveles de VCAM que los individuos CT y CC, mostrándose de nuevo un efecto alélico. Dichas diferencias también se mantuvieron tras ajustar por edad, sexo e IMC (p=0,002). Los individuos TT presentaron mayores concentraciones de PCR, pero sin alcanzar la significación estadística. No se obtuvieron diferencias para IL-6 e ICAM.

Al estudiar la asociación de este polimorfismo con el riesgo de DT2 se observa una mayor prevalencia de portadores del alelo T en los diabéticos en comparación con los no diabéticos (66,2% vs 58,4%). La frecuencia del alelo T en diabéticos fue de 0,410 y la de no diabéticos, de 0,354. La OR de DT2 para los portadores del alelo T se ha estimado en OR=1,37 (95% IC: 1,05-1,80; p=0,022) tras ajustar por edad y sexo. Tras ajustar por IMC, prácticamente no varía la estimación de la OR para el alelo T: OR=1,35 (95% IC: 1,03-1,77); p=0,030.

Por último, hemos calculado también la OR de alteración de la glucosa en ayunas (sujetos >100 mg/dl de glucemia), obteniendo los siguientes resultados: OR=1,56

Tabla 2 Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs7903146 en el gen *TCF7L2* en la población estudiada de manera global y por sexo

Genotipo	Población total (n = 1.001)	Hombres (n = 365)	Mujeres (n = 636)
CC (%)	38,3	36,6	39,3
CT (%)	47,7	47,9	47,5
TT (%)	14,0	15,4	13,2

^ap < 0,05, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Se empleó la prueba χ^2 para comparar porcentajes.

Tabla 3 Niveles plasmáticos de glucosa, lípidos y marcadores de inflamación para cada genotipo del polimorfismo rs7903146 del gen *TCF7L2*

Genotipos	CC Media \pm DE	CT Media \pm DE	TT Media \pm DE	p ^a
Tamaño de muestra correspondiente a la población total estudiada, n	381	477	143	
Edad (años)	67 \pm 6	67 \pm 6	67 \pm 5	0,547
Glucosa (mg/dl)	117,3 \pm 37,8	124,1 \pm 41,1	128,7 \pm 45,2	0,011
CT (mg/dl)	208,0 \pm 44,5	206,5 \pm 38,2	212,0 \pm 39,9	0,427
c-LDL (mg/dl)	127,4 \pm 40,0	127,0 \pm 35,1	133,6 \pm 37,4	0,163
c-HDL (mg/dl)	53,1 \pm 13,0	53,1 \pm 14,0	53,5 \pm 14,1	0,955
TG (mg/dl)	130,3 \pm 74,4	130,2 \pm 73,1	123,6 \pm 54,6	0,957
Tamaño de muestra correspondiente a la subpoblación en la que se han determinado los marcadores de inflamación, n	51	47	22	
PCR (μ g/ml)	2,8 \pm 1,8	2,7 \pm 2,3	4,2 \pm 5,1	0,251
ICAM (ng/ml)	284,3 \pm 146,3	266,6 \pm 152,1	251,8 \pm 95,5	0,692
VCAM (ng/ml)	914,3 \pm 355,4	1.147,0 \pm 422,6	1.258,1 \pm 447,3	0,001
IL-6 (pg/ml)	3,5 \pm 2,0	3,3 \pm 1,4	3,2 \pm 2,3	0,773

DE: desviación estándar; CT: colesterol total; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; PCR: proteína C reactiva; ICAM: molécula de adhesión intercelular; VCAM: molécula de adhesión celular vascular; IL-6: interleucina-6.

^a Valor de p obtenido tras emplear el test ANOVA para comparar medias.

(95% IC: 1,18-2,06); p = 0,002 (ajustando por edad y sexo); OR = 1,71 (95% IC: 1,29-2,25); p < 0,001 (ajustando por IMC), y OR = 1,66 (95% IC: 1,25-2,20); p < 0,001 (ajustando por sexo, edad e IMC).

Discusión

En el presente estudio se ha encontrado una importante asociación del polimorfismo rs7903146 en el gen de *TCF7L2* con una mayor prevalencia de DT2 en los portadores del alelo T en población española mediterránea de alto riesgo cardiovascular. La frecuencia de esta variante en la población estudiada, así como, en individuos diabéticos y no diabéticos, es similar a la obtenida en otros estudios llevados a cabo en población general^{19,20} y en población mayor de 65 años²¹ del sur de Europa y africanos^{13,14}. Sin embargo, es elevada si se compara con poblaciones del norte de Europa^{17,22} y, sobre todo, con poblaciones del este de Asia que presentan las frecuencias del alelo T más bajas¹⁵.

La asociación entre el polimorfismo rs7903146 con mayor prevalencia de DT2 ya ha sido previamente observada en múltiples estudios. Entre los primeros estudios destaca el

llevado a cabo por Grant et al²³. Descubrieron un microsatélite (DG10S478) en el intrón 3 del gen *TCF7L2* que se asociaba con DT2 en una muestra de casos y controles en Islandia. Este grupo replicó sus resultados en dos poblaciones caucásicas más obteniendo un riesgo global de 1,54. El polimorfismo rs7903146 se encontró en fuerte desequilibrio de ligamiento con DG10S478 y mostró una asociación con DT2 similar. Tras este hallazgo, numerosos estudios se han sucedido en diferentes poblaciones. Diversos metaanálisis han mostrado gran consistencia en los resultados obtenidos en diferentes grupos étnicos que engloban caucásicos, africanos y asiáticos^{13,16,24}. El riesgo estimado en este estudio es menor que el obtenido por Grant et al²³ y en poblaciones francesas^{19,20}, y similar al obtenido en otras poblaciones europeas^{17,25} (1,40 y 1,37, respectivamente). También es menor al riesgo global estimado en los metanálisis de Cauchi et al¹³, Florez²⁴ y Tong et al¹⁶ (1,46, 1,44 y 1,42, respectivamente). En población española existen escasos estudios sobre el polimorfismo rs7903146 y riesgo de DT2. González-Sánchez et al²⁶ hallaron asociación en una población general de la zona central de España y estimaron una OR de 1,29, menor a la obtenida en este estudio pero similar a la obtenida en poblaciones italianas²¹.

El polimorfismo rs7903146 también se asoció con concentraciones plasmáticas de glucosa. Se ha mostrado evidencia de un efecto aditivo del alelo T, ya que a medida que aumenta el número de alelos T la concentración de glucosa es mayor. Este efecto se ha mostrado en numerosos estudios^{20,21,27,28}.

Con respecto al estudio de asociación del polimorfismo rs7903146 con riesgo cardiovascular, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de lípidos plasmáticos según el genotipo. De este modo, no se han encontrado evidencias que relacionen la variante estudiada con la dislipidemia que suele acompañar a la DT2 coincidiendo con el estudio realizado por Cauchi et al¹⁹ en población francesa. Sin embargo, existe controversia en los resultados obtenidos en otros estudios. Huertas-Vázquez et al²⁹ investigaron si el polimorfismo rs7903146 contribuía a la susceptibilidad genética de dislipidemia en familias con hiperlipidemia combinada. Encontraron asociación del alelo T con mayor concentración plasmática de TG. Sousa et al³⁰ observó que los portadores del alelo T no diabéticos presentaban mayor riesgo de enfermedad isquémica arterial y los diabéticos, menores concentraciones de c-LDL. Sin embargo, Bielinski et al³¹ no encontraron asociación entre el polimorfismo rs7903146 y ECV. Por otro lado, otros estudios han encontrado asociación del alelo T con un perfil lipídico de menor riesgo. Así pues, Melzer et al²¹ observaron que individuos TT presentaban menores concentraciones de TG y mayores de c-HDL en población italiana mayor de 65 años, y Bo et al²⁸ mostraron la misma asociación con TG en población italiana con síndrome metabólico. Por lo tanto, posteriores estudios serán relevantes para mostrar si existe relación entre el polimorfismo rs7903146 y concentraciones de lípidos plasmáticos y riesgo cardiovascular, y en qué sentido.

Por otro lado, entre los marcadores de inflamación estudiados únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas según el genotipo en la concentración de VCAM, mostrando los individuos TT mayores niveles, lo que sugiere una mayor especificidad que hace que puedan detectarse los efectos con un reducido tamaño de muestra. Existen escasos estudios dedicados a investigar la asociación entre variaciones en el gen de *TCF7L2* y marcadores de inflamación. Recientemente se ha publicado un estudio³² en el que no se encontró asociación entre los marcadores de inflamación (PCR, IL-2, IL-6, TNF- α y MCP-1) y variantes en el gen *TCF7L2* tales como rs12255372 y rs7903146. In vivo, varias investigaciones han estudiado la relación entre *TCF7L2* e inflamación. Se ha observado que adipocitocinas como IL-6 y TNF- α activan la ruta de Wnt de modo que aumenta la actividad transcripcional de *TCF7L2* dando lugar a la reducción de la adipogénesis, proceso relacionado con DT2, y a un cambio hacia un fenotipo más proinflamatorio de las células del tejido adiposo^{33,34}. Además, se ha mostrado que *TCF7L2* también está involucrado en la expresión de genes implicados en el proceso de inflamación como ciclooxigenasa-2 (COX-2)¹². Por otro lado, se ha observado que en el estado de hiperglucemia aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales³⁵. Sin embargo, la secuencia de eventos que relacionan la actividad de *TCF7L2* con inflamación y DT2 no está definida in vivo, así como el efecto de variaciones en el gen de *TCF7L2* en dichos procesos.

Entre los polimorfismos que se han asociado de manera reproducible con DT2, la variante rs7903146 es la que mayor efecto produce sobre el riesgo de DT2^{13,25}. Así pues, actualmente se considera prioritario investigar el mecanismo de acción del alelo de riesgo T sobre el metabolismo de la glucosa. De este modo, se ha observado, de forma consistente en diversos estudios, que el alelo T se asocia con defecto en la secreción de insulina en las células β pancreáticas y no con resistencia a la insulina^{11,14,17,27,36}. Esta evidencia se ve reforzada con el hecho de que el alelo T confiere mayor riesgo de DT2 independientemente de factores de riesgo como IMC, edad, sexo, historia familiar de DT2^{13,37}, fármacos¹⁴ y cambios en el estilo de vida^{14,28,38}. Sin embargo, se ha observado que estos cambios mitigan el efecto del alelo T sobre la DT2^{14,28,38}, y dietas ricas en cereales integrales³⁹ y dietas programadas para la reducción de peso disminuyen la expresión de *TCF7L2* en tejido adiposo⁴⁰. En conclusión, en nuestro estudio llevado a cabo en población española de alto riesgo cardiovascular hemos encontrado una importante asociación entre el alelo T del rs7903146 en el gen *TCF7L2* con un mayor riesgo de DT2 que es consistente con la observada en otras poblaciones. Sin embargo, ya que se trata de un estudio transversal, el impacto clínico y la relevancia en cuanto a marcador predictivo es muy baja, por lo que deben realizarse posteriores estudios longitudinales en los que se evalúe su utilidad clínica.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por las ayudas G03/140, PI042234, PI061326, PI070954, CB06/03/1006 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación y por las ayudas ACOMP09/318 y ACOMP/2010/181 de Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana.

Contribución de autoría

P. Carrasco y D. Corella han contribuido a la redacción del artículo. Todos los autores han aprobado la versión final del artículo y han contribuido a la revisión crítica de su contenido. Todos ellos han participado en distintas fases relacionadas con la idea, diseño, o recogida de datos y análisis e interpretación de los mismos.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047–53.
2. Bueno H, Hernández R, Hernández AV. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en España: una revisión descriptiva. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:53C–61C.
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134–46.

4. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113:2943–6.
5. Palma Gámiz JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:12H–9H.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–52 [fe de errores en: *Circulation*. 2005;112:e297–8].
7. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448–54.
8. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
9. Papadopoulos S, Edlund H. Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. *Diabetes*. 2005;54:2844–51.
10. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3 beta. *J Biol Chem*. 2005;280:1457–64.
11. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the *TCF7L2* gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117:2155–63.
12. Araki Y, Okamura S, Hussain SP, Nagashima M, He P, Shiseki M, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by the wnt and ras pathways. *Cancer Res*. 2003;63:728–34.
13. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Krempler F, Weitgasser R, et al. *TCF7L2* is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med*. 2007;85:777–82.
14. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, et al., for the Diabetes Prevention Program Research Group. *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*. 2006;355:241–50.
15. Luo Y, Wang H, Han X, Ren Q, Wang F, Zhang X, et al. Meta-analysis of the association between SNPs in *TCF7L2* and type 2 diabetes in East Asian population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:139–46.
16. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. Association between *TCF7L2* gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2009;19:10–5.
17. Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjögren M, et al. Common single nucleotide polymorphisms in *TCF7L2* are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006;55:2890–5.
18. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11.
19. Cauchi S, Meyre D, Choquet H, Dina C, Born C, Marre M, et al. *TCF7L2* variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes*. 2006;55:3189–92.
20. Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, Proença C, Cauchi S, Charpentier G, et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. *Diabetes*. 2008;57:244–54.
21. Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Effects of the diabetes linked *TCF7L2* polymorphism in a representative older population. *BMC Med*. 2006;20:4–34.
22. Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of *TCF7L2* gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet*. 2007;39:218–25.
23. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38:320–3.
24. Florez JC. The new type 2 diabetes gene *TCF7L2*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:391–6.
25. Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008;51:1100–10.
26. González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Pérez-Barba M, Serrano-Rios M. Association of variants of the *TCF7L2* gene with increases in the risk of type 2 diabetes and the proinsulin:insulin ratio in the Spanish population. *Diabetologia*. 2008;51:1993–7.
27. Stolerman ES, Manning AK, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Meigs JB, et al. *TCF7L2* variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. *Diabetologia*. 2009;52:614–20.
28. Bo S, Gambino R, Ciccone G, Rosato R, Milanese N, Villosio P, et al. Effects of *TCF7L2* polymorphisms on glucose values after a lifestyle intervention. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1502–8.
29. Huertas-Vazquez A, Plaisier C, Weissglas-Volkov D, Sinsheimer J, Canizales-Quinteros S, Cruz-Bautista I, et al. *TCF7L2* is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia. *Diabetologia*. 2008;51:62–9.
30. Sousa AG, Marquezine GF, Lemos PA, Martinez E, Lopes N, Hueb WA, et al. *TCF7L2* polymorphism rs7903146 is associated with coronary artery disease severity and mortality. *PLoS One*. 2009;4:e7697.
31. Bielinski SJ, Pankow JS, Folsom AR, North KE, Boerwinkle E. *TCF7L2* single nucleotide polymorphisms, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008;51:968–70.
32. Kabagambe EK, Glasser SP, Ordovas JM, Warodomwicht D, Tsai MY, Hopkins PN, et al. *TCF7L2* polymorphisms and inflammatory markers before and after treatment with fenofibrate. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;12:1–16.
33. Cawthorn WP, Heyd F, Hegyi K, Sethi JK. Tumour necrosis factor- α inhibits adipogenesis via a beta-catenin/*TCF4* (*TCF7L2*)-dependent pathway. *Cell Death Differ*. 2007;14:1361–73.
34. Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signalling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem*. 2006;281:9507–16.
35. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101:2247–51.
36. Loos RJF, Franks PW, Francis RW, Barroso I, Gribble FM, Savage DB, et al. *TCF7L2* polymorphisms modulate proinsulin levels and β -cell function in a British European population. *Diabetes*. 2007;56:1943–7.
37. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;20:2220–32.
38. Wang J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindström J, Tuomilehto J, et al. Variants of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes prevention study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia*. 2007;50:1192–200.

39. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Kekäläinen J, Salopuro T, Sivenius K, et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1417–27.
40. Cauchi S, Choquet H, Gutiérrez-Aguilar R, Capel F, Grau K, Proença C, et al. Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in European populations. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:476–82.