



# Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



ORIGINAL

## Influencia genética en la mortalidad de pacientes diabéticos de tipo 2 en diálisis

Ariadna Padró Miquel<sup>a,\*</sup>, M<sup>a</sup> Teresa González Álvarez<sup>b</sup> y Pedro Alía Ramos<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

Recibido el 15 de junio de 2010; aceptado el 10 de noviembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Nefropatía diabética;  
Polimorfismo;  
Sistema  
renina-angiotensina

### Resumen

**Introducción y objetivo:** La nefropatía diabética origina un tercio de los casos de enfermedad renal terminal en España. Este proceso parece tener cierta susceptibilidad genética, tal y como han demostrado distintos estudios de agrupación familiar. Dado que los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina tienen efecto sobre dicha enfermedad, parece lógico estudiar polimorfismos pertenecientes a genes de este sistema como son: I/D de la enzima convertidora de angiotensina 1 (ACE1), p.M235T del angiotensinógeno (AGT), g.1166A>C del receptor de angiotensina 2 de tipo 1 (AGTR1) y tres polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2): rs4646124, rs2285666 y rs879922.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la relación de los polimorfismos mencionados con el tiempo de supervivencia de pacientes diabéticos de tipo 2 en diálisis.

**Métodos:** Se estudiaron 100 pacientes, de los cuales se recogieron las fechas tanto de entrada al programa de diálisis como de mortalidad, junto con otras características de interés clínico. La genotipación de cada individuo se realizó mediante PCR a tiempo real.

**Resultados:** Las curvas de supervivencia halladas para cada polimorfismo no presentaron diferencias significativas entre los genotipos. Sin embargo, las regresiones de Cox que permitieron la inclusión de otras variables clínicas evidenciaron diferencias significativas en el ACE1 ( $p=0,013$ ) y el AGT ( $p=0,015$ ).

De cada polimorfismo se escogió el alelo que se asociaba a una mayor mortalidad y se creó una nueva variable llamada "nº de alelos de riesgo". Se observó que el riesgo relativo de muerte se multiplicaba por 1,42 (IC 95%:1,15-1,77;  $p=0,0009$ ) por cada alelo de riesgo adicional que tenía el paciente —D (ACE1), M (AGT), A (AGTR1) y G (ACE2, rs4646124)—. Resultados similares se obtuvieron excluyendo el genotipo AGTR1 (1,46; IC 95%:1,16-1,84;  $p=0,0014$ ).

**Conclusiones:** La presencia combinada de estas variantes de genes del sistema renina-angiotensina tiene un papel significativo en el riesgo de mortalidad de pacientes diabéticos de tipo 2 en diálisis.

© 2010 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [apadro@bellvitgehospital.cat](mailto:apadro@bellvitgehospital.cat) (A. Padró Miquel).

**KEYWORDS**

Diabetic nephropathy;  
Polymorphism;  
Renin-angiotensin system

## Influence of genetic factors on mortality in patients with type II diabetes under dialysis

**Abstract**

*Introduction and aim:* Diabetic nephropathy causes one-third of cases of end-stage renal disease in Spain. Several familial clustering studies have shown that genetic susceptibility may be involved in this pathologic process. Since renin-angiotensin system inhibitors have an important effect on this disease, it seems rational to study polymorphisms belonging to genes of this system such as angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) I/D, angiotensinogen (AGT) p.M235T, type 1 angiotensin II receptor (AGTR1) g.1166A>C and three polymorphisms of the type 2 angiotensin-converting enzyme (ACE2): rs4646124, rs2285666 and rs879922.

The aim of this study was to evaluate the relationship between these polymorphisms and survival time of type II diabetic patients undergoing dialysis.

*Methods:* We included 100 patients. We collected both the dates of entry in the dialysis program and death, along with other clinical features of interest. Individual genotypes were assigned by real-time polymerase chain reaction.

*Results:* The survival curves for each polymorphism showed no significant differences between genotypes. However, multivariate Cox regression analysis, which allowed inclusion of other clinical variables, revealed statistically significant differences in the ACE1 ( $p=0.013$ ) and AGT ( $p=0.015$ ) polymorphisms.

For each variant, we chose the allele that carried the highest mortality risk and created a new variable called "number of risk alleles". The relative risk of death was multiplied by 1.42 (95%:1.15-1.77  $p=0.0009$ ) for each additional risk allele carried by the patient: D (ACE1), M (AGT), A (AGTR1) and G (ACE2, rs4646124). Similar results were obtained when the AGTR1 genotype was excluded (95% CI 1.46: 1.16-1.84  $p=0.0014$ ).

*Conclusions:* The combination of these allelic variants of the renin-angiotensin system genes plays a significant role in the mortality risk of type II diabetic patients on dialysis.

© 2010 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La nefropatía es una de las complicaciones más graves de la diabetes mellitus y se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular. Es la primera causa de insuficiencia renal terminal en los países desarrollados<sup>1</sup>, con un notable incremento en las últimas décadas y con previsión de seguir creciendo en los próximos años<sup>2,3</sup>. En la actualidad, el acceso a hemodiálisis y trasplante renal han desplazado la insuficiencia renal al tercer lugar como causa de muerte del paciente diabético, después de la cardiopatía isquémica y del accidente vascular cerebral.

La supervivencia media a los dos años del paciente en diálisis es del 67%, mientras que a los 10 años es únicamente del 11%<sup>4</sup>. Las principales causas de muerte de estos pacientes son enfermedades cardiovasculares (50%), caquexia (22%) y septicemia (11%)<sup>5</sup>. Tanto la mortalidad como la comorbilidad de los pacientes con tratamiento renal sustitutivo es peor entre los diabéticos que entre los no diabéticos<sup>1</sup>.

El desarrollo de nefropatía diabética parece tener cierta susceptibilidad genética tal y como han demostrado distintos estudios de agrupación familiar<sup>6</sup>. Los genes del sistema renina-angiotensina (RAS) han tomado una gran importancia, dada la evidencia científica que adjudica a la angiotensina II una actividad esencial en la hipertensión intraglomerular, y dado que la progresión de la

nefropatía se entorpece cuando este sistema es inhibido farmacológicamente<sup>7</sup>.

Las tres variantes más ampliamente estudiadas del RAS en la susceptibilidad y desarrollo de la nefropatía diabética son una inserción/ deleción (I/D) del gen que codifica para la enzima convertidora de angiotensina I (ACE1), la variante p.M235T del gen que codifica para el angiotensinógeno (AGT) y la variante g.1166A>C del gen que codifica para el receptor de angiotensina II de tipo 1 (AGTR1). Sin embargo, su estudio en relación con la mortalidad en diálisis es muy escaso. El alelo D de la variante del ACE1, que conlleva una síntesis más elevada de la enzima, se ha relacionado con un incremento del riesgo de mortalidad de los pacientes en diálisis<sup>8</sup>, pero no existen estudios concluyentes con respecto a las otras dos variantes<sup>9</sup>.

Por otro lado, el gen ACE2, de reciente descubrimiento y que codifica para la enzima convertidora de angiotensina I de tipo 2, se ha considerado como un factor protector del riñón, dado que en los pacientes sanos se ha encontrado una expresión en tejido renal superior a los pacientes con nefropatía diabética<sup>10</sup>. Algunas variantes pertenecientes a este gen han sido estudiadas en relación con la enfermedad cardiovascular, pero no se ha explorado su efecto sobre la mortalidad del paciente en diálisis.

En el presente trabajo hemos estudiado la asociación de las variantes de los genes ACE1 (I/D), AGT (p.M235T) y AGTR1 (g.1166A>C), y también tres variantes de haplotipos distintos del gen ACE2 (rs4646124, rs2285666 y rs879922)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3853733>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3853733>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)