

Asociación del polimorfismo rs7903146, del gen *TCF7L2*, con marcadores de adiposidad y metabólicos en población chilena – resultados del estudio GENADIO

FANNY PETERMANN-ROCHA^{1,a,*}, NICOLE LASSERRE-LASO^{2,a,*}, MARCELO VILLAGRÁN^{3,b}, LORENA MARDONES^{3,b}, MARÍA ADELA MARTÍNEZ^{4,c}, ANA MARÍA LEIVA^{5,d}, NATALIA ULLOA^{6,b}, CARLOS CELIS-MORALES^{7,8,c}
(En representación de todos los integrantes del grupo ELHOC, *Epidemiology of Lifestyle and Health Outcomes in Chile*)

Association of the *TCF7L2* (RS7903146) genotype with adiposity and metabolic markers in the Chilean adult population

Background: Type 2 diabetes etiology has a strong genetic component. More than 20 genetic variants have been associated with diabetes and other metabolic markers. However, the polymorphism rs7903146 of the *TCF7L2* gene has shown the strongest association. **Aim:** To investigate the association of *TCF7L2* (rs7903146) genotype with adiposity and metabolic markers in the Chilean adult population. **Material and Methods:** The association of *TCF7L2* (rs7903146) with adiposity and metabolic markers was studied in 301 participants. The outcomes of the study were adiposity markers (body weight, body mass index (BMI), fat mass and waist circumference) and metabolic markers (blood glucose, insulin, HOMA-IR, lipid profile, high sensitivity C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT) and leptin). **Results:** There was an association between the polymorphism *TCF7L2* genotype and fasting blood glucose. The latter increased by 4.86 mg/dl per each copy of the risk allele [(95% confidence intervals (CI): 0.48; 9.24), $p = 0.03$] in the unadjusted adjusted model. However, this association was slightly attenuated in the fully adjusted model [4.38 mg/dl (95% IC: 0.16; 8.60), $p = 0.04$]. There were no associations between the *TCF7L2* genotype and any other metabolic or adiposity outcome. **Conclusions:** These findings confirm the association between the *TCF7L2* (rs7903146) and fasting glucose in the Chilean population. However, further studies are needed to confirm the association between the *TCF7L2* and diabetes risk in the Chilean population.

(Rev Med Chile 2019; 147: 965-976)

Key words: Adiposity; Biomarkers; Diabetes Mellitus, Type 2; Genetics; Transcription Factor 7-Like 2 Protein.

¹Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow. Glasgow, United Kingdom.

²Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Sede los Ángeles. Chile.

³Departamento de Ciencias Básicas. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

⁴Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁵Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁶Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia y Centro de Vida Saludable de la Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁷BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow. Glasgow, United Kingdom.

⁸Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio - CIFE, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

^aNutricionista. MSc. Nutrición Humana.

^bBioquímico. Doctor en Ciencias Biológicas.

^cBioquímico. MSc. Nutrición y Dietética.

^dProfesora de Biología y Química. MSc. Neurociencias y Salud Mental.

^eProfesor de Educación Física. Doctor en Ciencias Cardiovasculares y Biomédicas.

*FP y NL contribuyeron de igual manera en este manuscrito y deben ser consideradas primer autor compartido.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 15 de julio de 2018, aceptado el 7 de agosto de 2019.

Correspondencia a:

Dr. Carlos Celis-Morales
BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre
126 University Avenue.
Glasgow University. Glasgow, United Kingdom. G12 8TA.
carlos.celis@glasgow.ac.uk

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), ofrecen un medio imparcial para comprender la base genética de los rasgos mediante la identificación de polimorfismos de nucleótido único (SNP) vinculados a variantes causales de fenotipos complejos^{1,2}. Este enfoque ha dado lugar a una cadena de descubrimientos sin precedentes en la genómica de enfermedades prevalentes, como lo son la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)³.

La DMT2 es una enfermedad progresiva, multifactorial e incapacitante⁴ que se manifiesta como el resultado de las interacciones significativas entre los factores ambientales influenciados por los múltiples factores genéticos⁵. En los últimos años se han identificado más de 20 variantes genéticas asociadas con DMT2; sin embargo, los SNP rs7903146 y rs12255372, del gen *TCF7L2* (transcription-factor-7-like-2), han sido los que han presentado una mayor magnitud de asociación^{6,7}. *TCF7L2*, en conjunto con beta catenina, son los efectores finales de la vía canónica Wnt, vía de señalización que opera en diversos tejidos metabólicamente activos, como el tejido adiposo y pancreático. En el páncreas, *TCF7L2* activa la expresión del GLP1 (glucagon-like-peptide), señal que a su vez estimula la producción de insulina por las células beta pancreáticas. En este contexto, se postula que el SNP rs7903146 podría disminuir los niveles de expresión de *TCF7L2* en el páncreas y conducir a una menor secreción de insulina debido a los niveles disminuidos de GLP1. No obstante, la asociación entre *TCF7L2* y DMT2 es más compleja y no está limitada a la disminución de GLP1, sino que además a alteraciones en otros procesos regulados por *TCF7L2* como la diferenciación de las células beta pancreáticas, en el metabolismo normal del colesterol y en la producción de otras incretinas⁸.

Desde la identificación de un posible vínculo entre DMT2 y el brazo largo del cromosoma 10q en población de Islandia⁹, se han realizado diversos estudios de asociación entre el gen *TCF7L2*, DMT2, adiposidad y riesgo cardiovascular en distintas poblaciones^{6,7,10-14}. Sin embargo, y a pesar de que en Chile 12,3% y 74,2% de la población presenta DMT2 y exceso de peso corporal, respectivamente¹⁵, a la fecha no se ha investigado la asociación entre este gen con marcadores de adiposidad y metabólicos relacionados a DMT2 y que están directamente relacionados con los te-

jididos metabólicamente activos en los cuales opera *TCF7L2*. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue investigar la asociación del polimorfismo rs7903146, del gen *TCF7L2* con distintos marcadores de adiposidad y metabólicos en población adulta chilena.

Materiales y Métodos

El diseño de este estudio es descriptivo de corte transversal incluyendo participantes del estudio GENADIO (Genes, Ambiente, Diabetes y Obesidad). El proyecto GENADIO fue realizado en Chile entre los años 2009-2011 con el objetivo de evaluar la prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. La población total del estudio correspondió a 472 residentes de ascendencia mapuche y europea de las regiones del Biobío y Los Ríos, sin historial médico de enfermedad metabólica o cardiovascular, como ha sido descrito anteriormente³. Sin embargo, en este trabajo se incluyeron a 301 individuos que contaban con información disponible en relación con el SNP rs7903146 en el gen *TCF7L2*. Esta baja en la cantidad de participantes se explica por la evaporación de algunas de las muestras y DNA que no poseía una calidad suficiente para ser incluido en los análisis de genotipación. El estudio contó con la aprobación de los comités de ética de la Universidad de Chile, Universidad de Concepción y Universidad de Glasgow. Todos los participantes firmaron su consentimiento informado previo a la recolección de datos.

Determinación de variantes alélicas del gen *TCF7L2* (*Transcription factor 7-like 2*)

Para la genotipificación del SNP rs7903146 se obtuvo ADN genómico de leucocitos periféricos mediante el kit QIAamp DNA blood midi kit (QIAGEN, Ltd. UK). La discriminación alélica se realizó mediante PCR (polymerase chain reaction) de tiempo real en termociclador ABI 7900-HT (Applied Biosystems, Warrington, UK). La detección del polimorfismo rs7903146 se realizó por la metodología TaqMan® Pre-Designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Warrington, UK). Todos los análisis de las muestras fueron realizados en duplicados, con 98% de éxito en la determinación del genotipo. El genotipo del SNP rs7903146, del gen *TCF7L2*, fue codificado

siguiendo un modelo genético aditivo: 0 = CC - homocigoto para el alelo protector; 1 = CT - heterocigoto para el alelo de riesgo; 2 = TT - homocigoto para el alelo de riesgo.

Variables antropométricas, marcadores de adiposidad

La evaluación antropométrica se realizó por personal previamente capacitado utilizando protocolos estandarizados¹⁶. El peso corporal y la talla fueron determinados con una balanza electrónica (TANITA TBF 300A, USA) y tallímetro (SECA A800, USA). El perímetro de cintura (PC) fue medido con una cinta métrica no distensible (SECA Modelo 201, USA). El estado nutricional fue clasificado en base a los puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) sugeridos por la Organización Mundial de la Salud¹⁷. Los valores utilizados para definir obesidad central fueron los siguientes: PC \geq 102 cm y \geq 88 cm en hombres y mujeres, respectivamente¹⁷. La composición corporal se determinó mediante la medición de cuatro pliegues cutáneos a través de un calíper Harpenden skinfold (Cranlea & Company, UK)³. Para estimar el porcentaje (%) de masa grasa corporal se aplicó la ecuación de Durnin y Womersley¹⁸.

Variables metabólicas

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción venosa luego un período de entre 10 y 12 h de ayuno. Las variables metabólicas determinadas fueron glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, insulina, leptina, HOMA_{IR}, proteína C reactiva (hs CRP) y las enzimas hepáticas gamma-glutamyltransferasa (GGT) y alanina aminotransferasa (ALT). La información detallada del método utilizado para determinar cada una de estas variables ha sido descrita anteriormente y se encuentra detallado en trabajos anteriores^{19,20}.

Variables sociodemográficas y de estilo de vida

Los datos sociodemográficos (edad, sexo, zona de residencia, nivel educacional, ingreso económico y etnia) además de los datos asociados con estilos de vida, como el tabaquismo, fueron recolectados mediante encuestas validadas previamente³.

Para la medición de *fitness* cardiorrespiratorio se utilizó el Chester Step Test y el resultado de la

prueba fue en METs (Metabolic-energy-equivalents), siguiendo las recomendaciones descritas por Buckley y cols²¹. Los niveles de actividad física (AF) y el tiempo destinado a actividades sedentarias fueron estimados por acelerometría de movimiento (Actigraph GTM1, USA). La intensidad de la AF y el gasto energético se determinaron mediante el algoritmo de Freedson²².

Análisis estadístico

Los datos de caracterización de la población estudiada son presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas, y como porcentaje para variables categóricas. La normalidad de las variables fue verificada mediante el test de Anderson-Darling ya que brinda resultados similares a otras pruebas de normalidad como Kolmogorov Smirnov (KS).

Para investigar la asociación entre el polimorfismo, del gen *TCF7L2*, y marcadores de adiposidad (peso corporal, IMC, PC y % de masa grasa), se realizó análisis de regresión lineal. El genotipo del SNP rs7903146 fue codificado siguiendo un modelo genético aditivo y, mediante análisis de regresión lineal, se estimó el incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo (alelo T). Estos resultados fueron presentados como promedio o coeficiente beta con su respectivo 95% intervalo de confianza (95% IC). El mismo análisis fue realizado para investigar la asociación entre el polimorfismo rs7903146 y marcadores metabólicos (glucemia, insulina, HOMA_{IR}, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, ALT, GGT, hs CRP y leptina).

Todos los análisis fueron ajustados por variables de confusión mediante la utilización de cuatro modelos estadísticos. Modelo 0 – sin ajustar; Modelo 1 –ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico y zona de residencia (urbano/rural); Modelo 2 – ajustado por el Modelo 1, pero también por AF, tiempo sedente y tabaquismo; Modelo 3 – fue ajustado por el Modelo 2, pero también por IMC. En este estudio, la interacción entre el polimorfismo del gen *TCF7L2* y sexo, así como también la interacción entre el polimorfismo y etnia, no evidenció interacciones significativas con ninguno de los marcadores estudiados, por ende, los resultados no fueron estratificados por sexo o etnia, solo ajustados por estas variables.

La distribución del Hardy-Weinberg Equilibrium de los alelos del gen *TCF7L2* fue estimada mediante el test chi-cuadrado. Para todos los análisis se utilizó el programa Stata v14. El nivel de significancia fue definido como $p < 0,05$.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan las características generales de la población según genotipo (CC, CT, TT). Los individuos con el genotipo TT pre-

Tabla 1. Características de la población según el genotipo TCF7L2 (rs7903146)

	Genotipo SNP rs7903146		
	CC	CT	TT
n	188	102	11
Edad, años	35,4 ± 12,8	38,4 ± 12,9	40,5 ± 15,0
Sexo, mujeres (%)	54,8	56,9	63,6
Zona geográfica urbana, %	58,1	61,8	27,3
Etnia (%)			
Europea	46,8	63,7	54,6
Mapuche	53,2	36,3	45,4
Nivel Educativo (%)			
Básico	21,7	16,0	36,4
Enseñanza media	41,7	52,0	54,6
Técnico/universitario	36,7	32,0	9,0
Ingresos (%)			
Bajo	34,6	33,3	63,6
Medio	14,0	13,1	0
Alto	51,4	53,5	36,4
Tabaquismo (%)			
Sí	51,6	52,9	72,7
No	48,4	47,1	27,3
Actividad física y fitness			
Actividad física (MET/min/semana) (DE)	874,6 ± 274,0	931,2 ± 302,9	860,4 ± 304,6
Tiempo sedentario (min/día) (DE)	519,4 ± 88,4	518,8 ± 96,8	590,1 ± 110,5
Prevalencia inactividad física (%)	29,3	38,0	44,4
Adiposidad			
Peso corporal (kg) (DE)	70,1 ± 10,2	71,1 ± 10,3	72,6 ± 9,94
IMC kg/m ² (DE)	27,5 ± 3,7	27,7 ± 3,9	29,3 ± 1,9
Estado nutricional (%)			
Bajo peso	0,5	0	0
Normal	23,4	29,4	0
Sobrepeso	52,7	42,2	54,5
Obeso	23,4	28,4	45,5
Perímetro de Cintura (cm) (DE)	95,6 ± 10,7	95,5 ± 11,4	105,1 ± 12,1
Obesidad central %	58,5	53,9	90,9
% masa grasa (DE)	29,1 ± 4,54	29,7 ± 4,67	30,6 ± 4,14

Datos presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas y como % para variables categóricas. CC: homocigoto para el alelo protector; CT: heterocigoto para el alelo de riesgo; TT: homocigoto para el alelo de riesgo.

sentaron un menor nivel educacional e ingresos más bajos, eran fumadores, obesos y presentaban un mayor porcentaje de obesidad central y grasa corporal en comparación a los individuos con genotipo CC y CT.

Por otro lado, la frecuencia de los alelos del gen *TCF7L2* se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg¹⁰ (alelo C = 0,794 y alelo T = 0,206, $\chi^2 = 0,527$) (Tabla 2).

La asociación entre el SNP rs7903146, del gen *TCFL2*, y marcadores de adiposidad, se observa en

la Tabla 3 y Figura 1. Se evidencia que no existió ninguna asociación entre en el polimorfismo y las variables estudiadas (peso corporal, IMC, perímetro de cintura y % de masa grasa) en ninguno de los modelos utilizados ($p > 0,05$). No obstante, al evaluar la asociación entre el gen y marcadores metabólicos, sólo se observó una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo y glicemia (Tabla 4 y Figura 2). En el modelo no ajustado (Modelo 0), el incremento en la glicemia fue equivalente a 4,86 mg/dl por cada copia extra

Tabla 2. Frecuencia del genotipo de TCF7L2 (rs7903146)

rs7903146	n	Frecuencia %	Frecuencia de alelos	Valor P para HWE
CC	188	62,5	0,794	0,527
CT	102	33,9		
TT	11	3,7	0,206	

CC: homocigoto para el alelo protector; CT: heterocigoto para el alelo de riesgo; TT: homocigoto para el alelo de riesgo.

Tabla 3. Asociación entre el genotipo del TCF7L2 (rs7903146) con marcadores de adiposidad

Variables	Genotipo del TCF7L2 (rs7903146)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	CC	CT	TT		
Peso corporal (kg)					
Modelo 0	70,1 (68,6; 71,5)	71,1 (69,1; 73,1)	72,6 (66,5; 78,6)	1,10 (-0,96; 3,16)	0,294
Modelo 1	70,1 (68,6; 71,5)	71,1 (69,1; 73,0)	72,8 (66,9; 78,7)	1,13 (-0,87; 3,12)	0,268
Modelo 2	70,1 (68,7; 71,5)	71,1 (69,2; 73,0)	71,8 (66,0; 77,6)	0,95 (-1,03; 2,92)	0,346
IMC (kg/m ²)					
Modelo 0	27,5 (27,0; 28,1)	27,7 (26,9; 28,4)	29,3 (27,1; 31,5)	0,42 (-0,33; 1,16)	0,273
Modelo 1	27,5 (27,0; 28,0)	27,7 (27,0; 28,4)	29,2 (27,0; 31,3)	0,40 (-0,33; 1,12)	0,284
Modelo 2	27,5 (27,0; 28,0)	27,7 (27,0; 28,4)	28,7 (26,6; 30,8)	0,31 (-0,40; 1,01)	0,394
Perímetro de cintura (cm)					
Modelo 0	95,6 (94,0; 97,2)	95,5 (93,3; 97,6)	105,1 (98,5; 111,6)	1,67 (-0,57; 3,90)	0,144
Modelo 1	95,6 (94,0; 97,1)	95,6 (93,5; 97,8)	104,2 (97,7; 110,8)	1,66 (-0,59; 3,90)	0,148
Modelo 2	95,6 (94,0; 97,2)	95,7 (93,5; 97,8)	103,4 (96,9; 109,9)	1,49 (-0,74; 3,73)	0,189
% masa grasa					
Modelo 0	29,2 (28,5; 29,8)	29,7 (28,8; 30,6)	30,6 (27,9; 33,3)	0,59 (-0,34; 1,52)	0,210
Modelo 1	29,1 (28,5; 29,7)	29,7 (28,8; 30,5)	31,1 (28,6; 33,7)	0,72 (-0,16; 1,59)	0,107
Modelo 2	29,1 (28,6; 29,8)	29,7 (28,8; 30,5)	30,7 (28,2; 33,3)	0,63 (-0,23; 1,50)	0,151

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: Modelo 0: sin ajustar; Modelo 1: ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico y zona de residencia (urbano/rural); Modelo 2: ajustado por el Modelo 1, pero también por AF, tiempo sedente y tabaquismo. CC: homocigoto para el alelo protector; CT: heterocigoto para el alelo de riesgo; TT: homocigoto para el alelo de riesgo.

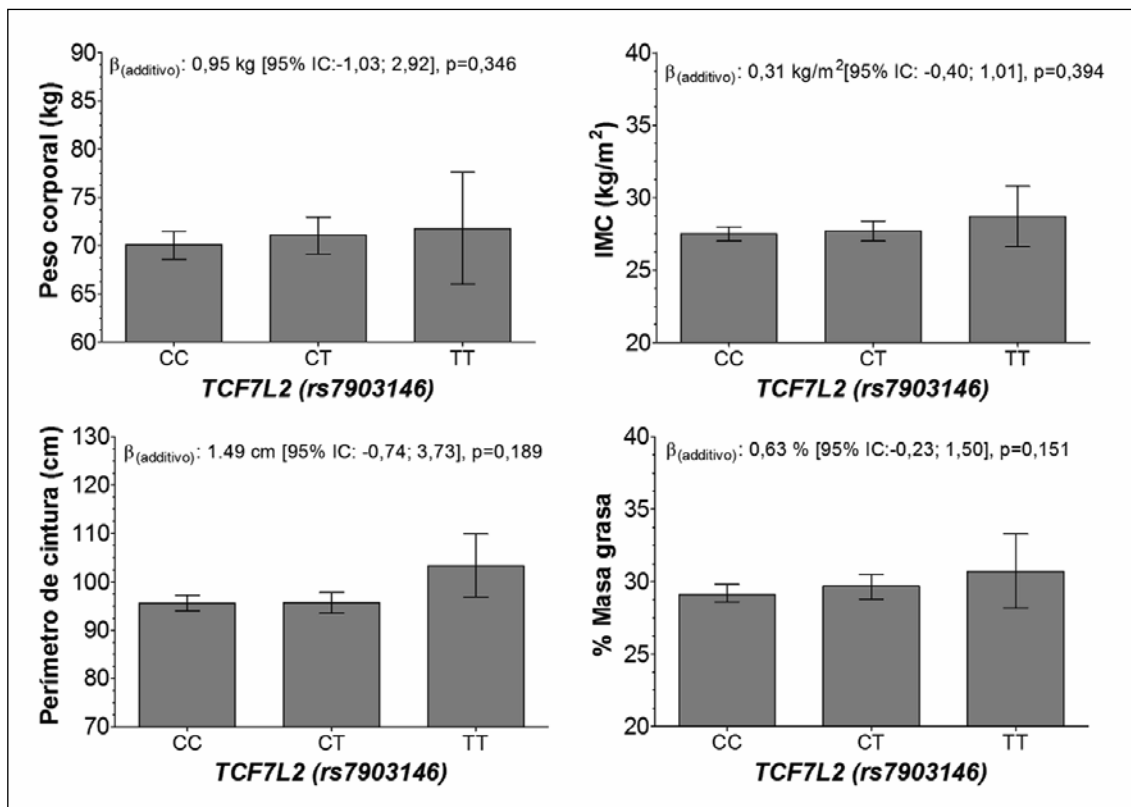


Figura 1. Asociación entre el genotipo del *TCF7L2* (rs7903146) con marcadores de adiposidad. Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, zona de residencia (urbano/rural). AF: tiempo sedente y tabaquismo; CC: homocigoto para el alelo protector; CT: heterocigoto para el alelo de riesgo; TT: homocigoto para el alelo de riesgo.

Tabla 4. Asociación entre el genotipo del *TCF7L2* (rs7903146) con marcadores metabólicos

Variables	Genotipo del <i>TCF7L2</i> (rs7903146)			Efecto del modelo genético aditivo	Valor p
	CC	CT	TT		
Glicemia mg/dl					
Modelo 0	97,4 (94,2; 100,5)	101,3 (97,0; 105,5)	110,2 (97,5; 122,9)	4,86 (0,48; 9,24)	0,030
Modelo 1	97,6 (94,5; 100,7)	100,5 (96,3; 104,6)	113,4 (100,9; 125,9)	4,77 (0,45; 9,10)	0,031
Modelo 2	97,7 (94,6; 100,7)	100,6 (96,6; 104,7)	111,0 (98,7; 123,3)	4,36 (0,13; 8,60)	0,043
Modelo 3	97,6 (94,6; 100,6)	100,8 (96,8; 104,9)	110,2 (97,9; 122,5)	4,38 (0,16; 8,60)	0,042
Insulina (pmol/l)					
Modelo 0	7,44 (6,08; 8,80)	7,47 (5,65; 9,28)	8,89 (3,45; 14,3)	0,29 (-1,59; 2,18)	0,759
Modelo 1	7,15 (5,90; 8,40)	7,78 (6,10; 9,45)	10,7 (5,64; 15,7)	1,06 (-0,68; 2,79)	0,233
Modelo 2	7,17 (5,93; 8,40)	7,82 (6,17; 9,48)	10,0 (4,98; 15,0)	0,94 (-0,78; 2,67)	0,284
Modelo 3	7,12 (5,90; 8,33)	8,01 (6,38; 9,64)	9,24 (4,30; 14,2)	0,95 (-0,74; 2,64)	0,267

HOMA _{IR}					
Modelo 0	1,79 (1,46; 2,12)	1,90 (1,46; 2,34)	2,63 (1,31; 3,95)	0,23 (-0,23; 0,68)	0,327
Modelo 1	1,73 (1,42; 2,03)	1,97 (1,57; 2,38)	3,10 (1,88; 4,31)	0,41 (-0,01; 0,83)	0,054
Modelo 2	1,73 (1,44; 2,03)	1,99 (1,59; 2,38)	2,88 (1,68; 4,08)	0,37 (-0,38; 0,79)	0,075
Modelo 3	1,72 (1,43; 2,01)	2,03 (1,64; 2,42)	2,69 (1,51; 3,87)	0,38 (-0,25; 0,78)	0,066
Colesterol total mg/dl					
Modelo 0	180,1 (173,1; 187,1)	183,0 (173,7; 192,4)	185,9 (157,9; 214,0)	2,97 (-6,72; 12,7)	0,547
Modelo 1	180,9 (174,0; 187,8)	181,2 (172,0; 190,5)	188,4 (160,7; 216,2)	1,62 (-7,95; 11,2)	0,739
Modelo 2	181,1 (174,3; 187,7)	181,6 (172,6; 190,6)	182,9 (155,7; 210,2)	0,70 (-8,66; 10,1)	0,883
Modelo 3	180,6 (174,2; 186,9)	183,3 (174,8; 191,8)	175,9 (150,2; 201,6)	0,83 (-8,00; 9,64)	0,853
Colesterol HDL mg/dl					
Modelo 0	38,0 (35,8; 40,3)	35,0 (32,0; 38,0)	33,7 (24,7; 42,8)	-2,69 (-5,81; 0,42)	0,090
Modelo 1	37,9 (35,7; 40,1)	35,5 (32,6; 38,5)	31,8 (22,9; 40,8)	-2,61 (-5,69; 0,47)	0,097
Modelo 2	37,8 (35,7; 40,0)	35,4 (32,5; 38,4)	32,9 (24,0; 41,8)	-2,42 (-5,48; 0,64)	0,120
Modelo 3	38,0 (36,0; 40,1)	34,9 (32,1; 37,6)	35,3 (27,0; 43,7)	-2,47 (-5,33; 0,39)	0,091
Colesterol LDL mg/dl					
Modelo 0	121,1 (113,6; 128,7)	126,3 (116,3; 136,4)	128,4 (98,1; 158,6)	4,61 (-5,83; 15,0)	0,386
Modelo 1	122,0 (114,6; 129,4)	124,4 (114,5; 134,4)	131,1 (101,3; 161,0)	3,21 (-7,08; 13,5)	0,539
Modelo 2	122,2 (114,9; 129,4)	124,8 (115,1; 134,5)	125,5 (96,2; 154,9)	2,28 (-7,82; 12,4)	0,657
Modelo 3	121,6 (114,8; 128,4)	126,7 (117,6; 135,8)	117,5 (90,0; 145,1)	2,42 (-7,01; 11,9)	0,613
Triglicéridos mg/dl					
Modelo 0	105,3 (97,0; 113,6)	109,4 (98,3; 120,4)	120,1 (86,9; 153,3)	5,30 (-6,17; 16,8)	0,364
Modelo 1	106,0 (98,0; 113,9)	107,3 (96,6; 118,0)	128,4 (96,3; 160,5)	5,11 (-6,00; 16,2)	0,366
Modelo 2	106,1 (98,2; 113,9)	107,7 (97,1; 118,2)	123,3 (91,5; 155,2)	4,24 (-6,71; 15,2)	0,446
Modelo 3	105,6 (98,1; 113,0)	109,4 (99,4; 119,5)	116,0 (85,5; 146,4)	4,38 (-6,05; 14,8)	0,409
ALT (U/l)					
Modelo 0	35,2 (31,9; 38,5)	39,5 (35,0; 44,0)	48,0 (34,6; 61,4)	5,09 (0,46; 9,72)	0,031
Modelo 1	35,3 (32,0; 38,7)	39,3 (34,8; 43,7)	47,9 (34,5; 61,4)	4,82 (0,19; 9,46)	0,042
Modelo 2	35,4 (32,2; 38,6)	39,5 (35,1; 43,8)	44,9 (31,8; 58,0)	4,31 (-0,19; 8,80)	0,060
Modelo 3	35,3 (32,1; 38,4)	39,9 (35,7; 44,2)	42,8 (30,0; 55,7)	4,34 (-0,06; 8,75)	0,053
GGT (U/l)					
Modelo 0	32,0 (27,9; 36,2)	36,7 (31,2; 42,3)	36,6 (20,0; 53,2)	3,81 (-1,93; 9,56)	0,192
Modelo 1	31,5 (27,5; 35,4)	37,2 (31,8; 42,5)	41,2 (25,2; 57,3)	5,41 (-0,14; 11,0)	0,056
Modelo 2	31,5 (27,6; 35,5)	37,3 (32,0; 42,6)	39,0 (23,0; 55,0)	5,05 (-0,46; 10,6)	0,072
Modelo 3	31,4 (27,5; 35,3)	37,8 (32,5; 43,1)	37,1 (21,2; 53,0)	5,08 (-0,37; 10,5)	0,067
hsCRP mg/dl					
Modelo 0	1,29 (1,09; 1,50)	1,28 (1,01; 1,56)	1,95 (1,13; 2,78)	0,12 (-0,16; 0,40)	0,405
Modelo 1	1,31 (1,11; 1,51)	1,24 (0,97; 1,51)	2,08 (1,28; 2,89)	0,10 (-0,18; 0,38)	0,474
Modelo 2	1,31 (1,11; 1,51)	1,25 (0,98; 1,51)	1,96 (1,16; 2,76)	0,08 (-0,20; 0,36)	0,564
Modelo 3	1,30 (1,11; 1,49)	1,29 (1,03; 1,54)	1,79 (1,02; 2,56)	0,08 (-0,18; 0,35)	0,531
Leptina ng/ml					
Modelo 0	13,0 (11,1; 14,9)	13,5 (11,0; 16,1)	15,4 (7,67; 23,0)	0,79 (-1,86; 3,44)	0,557
Modelo 1	12,7 (10,9; 14,6)	13,8 (11,2; 16,2)	17,4 (9,89; 24,9)	1,51 (-1,08; 4,10)	0,253
Modelo 2	12,7 (10,9; 14,6)	13,8 (11,3; 16,3)	17,1 (9,51; 24,6)	1,45 (-1,14; 4,04)	0,272
Modelo 3	12,7 (10,8; 14,5)	14,0 (11,5; 16,5)	16,2 (8,66; 23,6)	1,47 (-1,10; 4,03)	0,261

Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: Modelo 0 – sin ajustar; Modelo 1 –ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico y zona de residencia (urbano/rural); Modelo 2 – ajustado por el Modelo 1, pero también por AF, tiempo sedente y tabaquismo; Modelo 3 – fue ajustado por el Modelo 2 pero también IMC. CC - homocigoto para el alelo protector; CT - heterocigoto para el alelo de riesgo; TT - homocigoto para el alelo de riesgo.

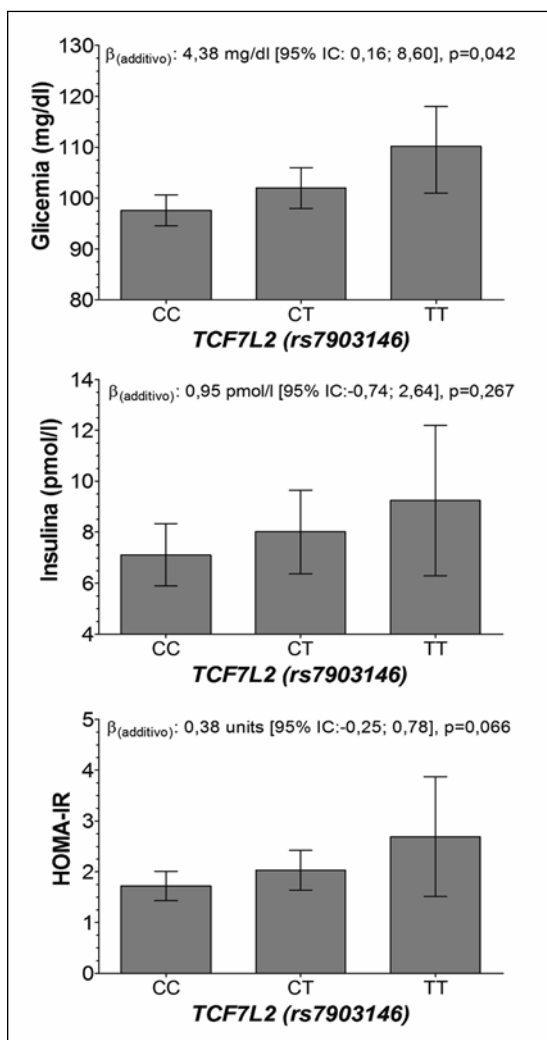


Figura 2. Asociación entre el genotipo del *TCF7L2* (rs7903146) con marcadores de glicemia e insulina resistencia. Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, zona de residencia (urbano/rural), AF: tiempo sedente, tabaquismo e IMC.

del alelo de riesgo estudiado (OR: 4,86 [95% IC: 0,48 a 9,24], $p = 0,030$). Al ajustar el modelo por las variables sociodemográficas (Modelo 1), el incremento fue equivalente a 4,77 mg/dl (OR: 4,77 [95% IC: 0,45 a 9,10], $p = 0,031$). Al ajustar el modelo por AF, sedentarismo y tabaquismo

(Modelo 2), la magnitud de la asociación disminuyó a 4,36 mg/dl por cada copia extra del alelo de riesgo, manteniendo su significancia ($p = 0,043$). Finalmente, al ajustar el modelo por IMC (Modelo 3) la magnitud de la asociación también fue significativa ($p = 0,042$). No se observaron asociaciones significativas para insulina u $HOMA_{IR}$ (Figura 2).

Al analizar las otras variables metabólicas, se identificó una asociación entre el gen y los niveles plasmáticos de ALT en el modelo no ajustado (Modelo 0) por cada copia extra del alelo de riesgo (OR: 5,09 [95% IC: 0,46 a 9,72], $p = 0,031$) y en el modelo ajustado por variables sociodemográficas ($p = 0,042$); sin embargo, esta asociación desapareció tras ajustar por las variables de confusión (2 y 3) (Figura 4). No se identificaron asociaciones significativas en el polimorfismo y las otras variables metabólicas, tales como perfil lipídico (Figura 3), hsCRP y leptina (Figura 4), en ninguno de los modelos estudiados.

Discusión

El polimorfismo rs7903146 es una de la variante genética que ha presentado mayor asociación con el riesgo de desarrollar DMT2¹¹, identificándose su asociación con esta patología en diferentes poblaciones (y etnias) a nivel mundial²³. A pesar de que en este estudio la población no presentaba historial médico de DMT2, los hallazgos identificaron que existía una asociación entre el polimorfismo rs7903146 y mayores concentraciones de glicemia, independiente de las variables de confusión. La glicemia en los portadores de 1 y 2 alelos de riesgo se observó elevada sobre 100 mg/dl, indicando que el polimorfismo podría asociarse a intolerancia a la glucosa y DMT2. Considerando que la DMT2 ha aumentado en 30,8% en los últimos 7 años (de 9,4% en el año 2010 a 12,3% en el año 2017^{15,24}) y que, según datos de la Federación Internacional de Diabetes uno de cada dos adultos con DMT2 aún no han sido diagnosticados²⁵, la implementación de un protocolo de genotipificación temprana podría ser una herramienta útil para la identificación de individuos con una mayor predisposición genética a desarrollar DMT2.

A pesar de que en este estudio no se identificaron asociaciones significativas entre el polimorfismo y otros marcadores metabólicos y de adiposidad, estudios previos si han evidenciado

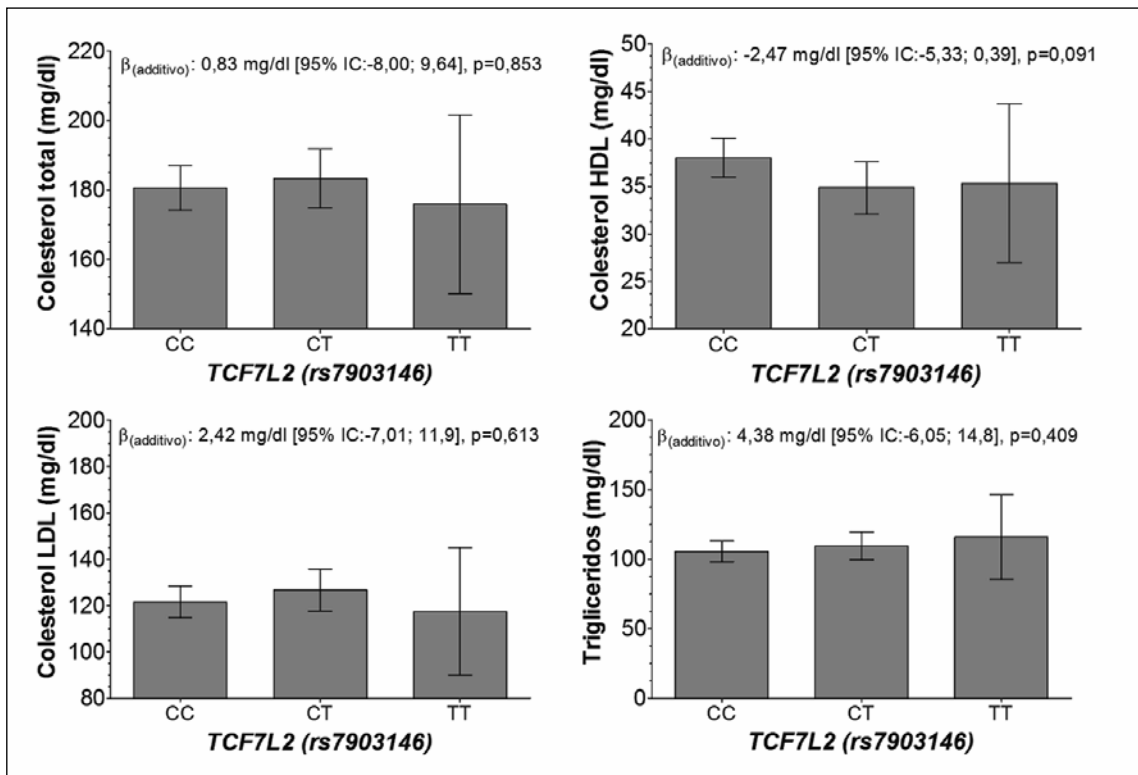


Figura 3. Asociación entre el genotipo del *TCF7L2* (rs7903146) con marcadores de perfil lipídico. Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, zona de residencia (urbano/rural), AF, tiempo sedente, tabaquismo e IMC. CC: homocigoto para el alelo protector; CT: heterocigoto para el alelo de riesgo; TT: homocigoto para el alelo de riesgo.

asociación²⁶⁻²⁸. Phillips y cols. identificaron que individuos portadores de este polimorfismo poseían una mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico, caracterizado por una alteración en la sensibilidad a la insulina, aumento en la obesidad abdominal y en la presión arterial²⁷. Roswall y cols. demostraron diferencias significativas para IMC y PC entre los 3 pares de alelos del rs7903146²⁶. Sin embargo, Cuellar-Barboza y cols. identificaron una mayor asociación entre algunos polimorfismos del gen (como rs12772424 y rs7895307) e IMC²⁸, lo que evidencia una de las limitaciones de nuestro estudio al solo genotipificar para rs7903146 y contar con un bajo número de participantes. Esta aparente discrepancia puede haber surgido debido al número limitado de participantes en nuestro estudio. Sin embargo,

también es posible que la asociación realmente no se verifique en nuestra población. La eventual disimilitud entre la asociación de *TCF7L2* con obesidad en chilenos es una alternativa plausible, dado que en literatura se han reportado casos similares por ejemplo para la asociación de SNPs de *FTO* y su asociación con obesidad.

Investigadores han propuesto que el consumo de una alimentación con base en una dieta mediterránea podría otorgar factores protectores en individuos portadores del alelo de riesgo (T). Así fue demostrado por Corrella y cols.²⁹, quienes, luego de casi 5 años de seguimiento, evidenciaron que el consumo de este tipo de dieta podría no sólo disminuir los niveles de glucosa en ayuno sino también la incidencia de un accidente cerebrovascular²⁹. Resultados similares han sido otorgados

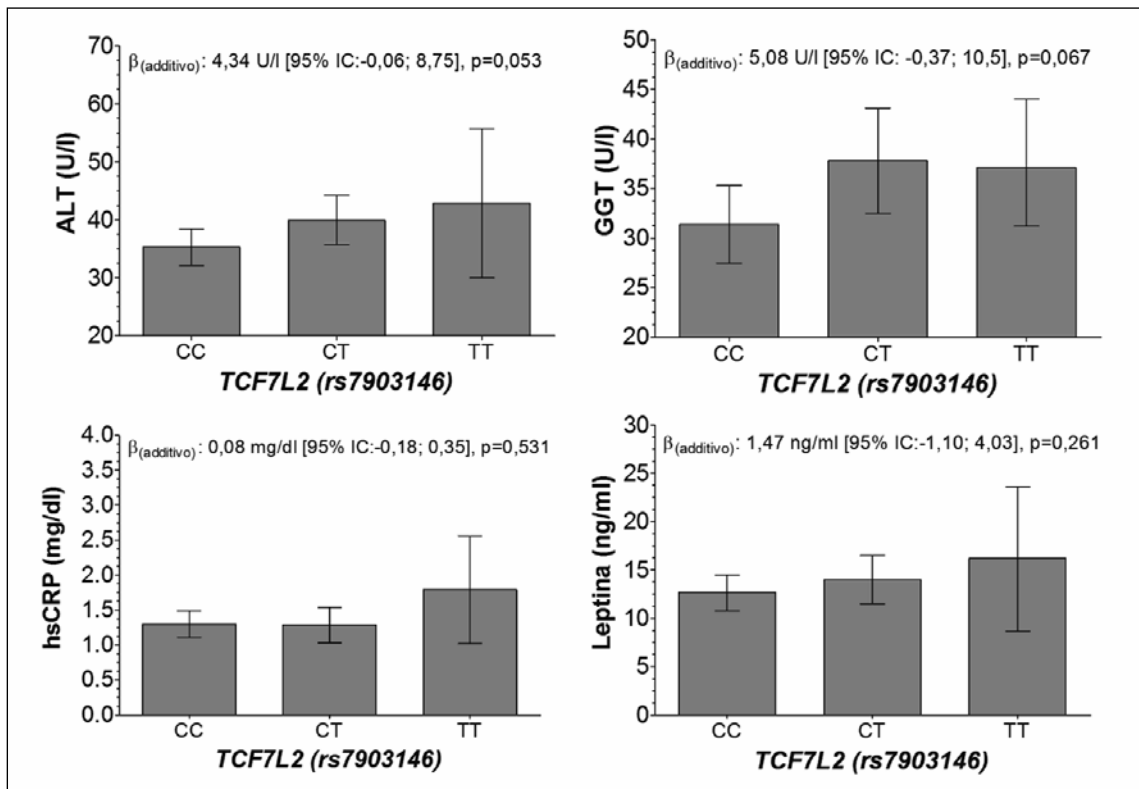


Figura 4. Asociación entre el genotipo del *TCF7L2* (rs7903146) con marcadores de función hepática, inflamación y leptina. Datos presentados como promedio y 95% IC según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable metabólica por cada copia adicional de la variante de riesgo (T). Este efecto aditivo y su respectivo 95% IC fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, zona de residencia (urbano/rural), AF: tiempo sedente, tabaquismo e IMC. CC: homocigoto para el alelo protector; CT: heterocigoto para el alelo de riesgo; TT: homocigoto para el alelo de riesgo.

por el grupo *Food4me*, quienes identificaron que una mayor adherencia a una dieta mediterránea ofrece grandes beneficios sobre marcadores antropométricos y bioquímicos en portadores del polimorfismo³⁰. Considerando que Chile posee uno de los cinco ecosistemas mediterráneos en el mundo³¹, contando con una disponibilidad de alimentos con características similares a los encontrados en España, Italia y Grecia³², fomentar el consumo de este tipo de alimentación influiría de manera positiva en la salud y calidad de vida de la población, sobre todo en aquellos individuos predispuestos genéticamente.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra la falta de genotipificación del SNP rs12255372, que al igual que el rs7903146, ha sido asociado a riesgo elevado de DMT2^{6,7}. No obs-

tante, ambos SNPs se encuentran separados por 50 kb, flanqueando al exón 4 de *TCF7L2*, y se han reportado en desequilibrio de ligamiento³³. Otra limitante fue el reducido tamaño de la muestra, lo que pudo haber limitado el poder estadístico de algunos resultados y no permitió realizar un análisis comparativo entre población de ascendencia mapuche y europea. Adicionalmente, ya que los participantes del estudio no poseían historial médico de enfermedad metabólica o cardiovascular, no se logró identificar directamente la asociación entre el polimorfismo e individuos con DMT2. Por último, la medición de grasa corporal se realizó por medición de pliegues cutáneos, técnica de bajo costo y facilidad de uso. Sin embargo, existen otros métodos más específicos y con una mayor exactitud, como absorciometría dual de rayos X

e impedancia; no obstante, la implementación no estuvo disponible debido a su alto costo³⁴.

Finalmente, el presente estudio confirma la asociación entre el polimorfismo rs7903146 del gen *TCF7L2* y la glicemia en población chilena, independiente de los factores de confusión. Considerando que estos resultados fueron identificados en población sin antecedentes de diabetes, futuros estudios deberán comprobar la asociación entre el gen *TCF7L2* y riesgo de DMT2 en población chilena.

Agradecimientos: Se agradece de forma especial a todos los participantes del estudio GENADIO. También se agradece la contribución realizada en la realización de este estudio a Francisco Pérez, Jason Gill y Mark Bailey. Este trabajo representa a todos los investigadores del Núcleo de Epidemiología Molecular y Genética del Grupo de Investigación ELHOC-Chile.

Referencias

1. Jeck WR, Siebold AP, Sharpless NE. Review: A Meta-Analysis of GWAS Studies and Age-Associated Diseases. *Aging cell* 2012; 11 (5): 727-31.
2. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet* 2017; 101 (1): 5-22.
3. Celis-Morales CA, Pérez-Bravo F, Ibanes L, Sanzana R, Hormazabal E, Ulloa N, et al. Insulin resistance in Chileans of European and indigenous descent: evidence for an ethnicity x environment interaction. *PloS one* 2011; 6 (9): e24690.
4. WHO. 10 Datos sobre la Diabetes. World Health Organization. Available: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/es/index5.html>.
5. Grant RW, Moore AF, Florez JC. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes care* 2009; 32 (6): 1107-14.
6. Barros CM, Araujo-Neto AP, Lopes TR, Barros MA, Motta FJ, Canalle R, et al. Association of the rs7903146 and rs12255372 polymorphisms in the *TCF7L2* gene with type 2 diabetes in a population from northeastern Brazil. *Genetics and molecular research: GMR* 2014; 13 (3): 7889-98.
7. Saadi H, Nagelkerke N, Carruthers SG, Benedict S, Abdulkhalek S, Reed R, et al. Association of *TCF7L2* polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes research and clinical practice* 2008; 80 (3): 392-8.
8. Jin T. Current Understanding on Role of the Wnt Signaling Pathway Effector *TCF7L2* in Glucose Homeostasis. *Endocrine Rev* 2016; 37 (3): 254-77.
9. Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V, Einarsdottir AS, et al. Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34-q35.2. *Am J Hum Genet* 2003; 73 (2): 323-35.
10. 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 (3): 320-3.
11. 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; 4: 34.
12. Cruz M, Valladares-Salgado A, García-Mena J, Ross K, Edwards M, Angeles-Martínez J, et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26 (4): 261-70.
13. Mattei J, Qi Q, Hu FB, Sacks FM, Qi L. *TCF7L2* genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (5): 1129-36.
14. Pérez-Martínez P, Pérez-Caballero AI, García-Ríos A, Yubero-Serrano EM, Camargo A, Gómez-Luna MJ, et al. Effects of rs7903146 Variation in the *Tcf7l2* Gene in the Lipid Metabolism of Three Different Populations. *PLoS ONE* 2012; 7 (8): e43390.
15. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Ministerio de Salud, Chile. 2017; Available: http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf.
16. Marfell-Jones MJ, Stewart A, De Ridder J. International standards for anthropometric assessment 2012.
17. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization. 2000; Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/.
18. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32(1): 77-97.
19. Petermann F, Villagrán M, Troncoso C, Mardones L, Leiva AM, Martínez MA, et al. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* y marcadores de adiposidad en población adulta chilena. *Rev Med Chile* 2018; 146: 717-26.

20. Villagran M, Petermann-Rocha F, Mardones L, Garrido-Méndez A, Martorell M, Ulloa N, et al. [Association of the FTO (rs9939609) genotype with energy intake]. *Rev Med Chile* 2018; 146 (11): 1252-60.
21. Buckley J, Sim J, Eston R, Hession R, Fox R. Reliability and validity of measures taken during the Chester step test to predict aerobic power and to prescribe aerobic exercise. *Br J Sports Med* 2004; 38 (2): 197-205.
22. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30 (5): 777-81.
23. 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 (Berl)* 2007; 85 (7): 777-82.
24. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Ministerio de Salud, Chile. 2010; Available: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64d-fe040010165012d23.pdf>.
25. IDF. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition. International Diabetes Federation. 2017; Available: <http://www.diabetesatlas.org/>.
26. Roswall N, Angquist L, Ahluwalia TS, Romaguera D, Larsen SC, Ostergaard JN, et al. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci. *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (4): 1188-97.
27. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, McManus R, Hercberg S, et al. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2012; 23 (3): 239-44.
28. Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, McElroy SL, Geske JR, Jenkins GD, Colby CL, et al. Accumulating evidence for a role of TCF7L2 variants in bipolar disorder with elevated body mass index. *Bipolar Disord* 2016; 18 (2): 124-35.
29. Corella D, Carrasco P, Sorli JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MA, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes care* 2013; 36 (11): 3803-11.
30. San-Cristóbal R, Navas-Carretero S, Livingstone KM, Celis-Morales C, Macready AL, Fallaize R, et al. Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention: The Food4Me Study. *Nutrients* 2017; 9 (10).
31. Dussaillant C, Echeverria G, Urquiaga I, Velasco N, Rigotti A. [Current evidence on health benefits of the mediterranean diet]. *Rev Med Chile* 2016; 144 (8): 1044-52.
32. Rozowski J, Castillo O. Is the Chilean diet a Mediterranean-type diet? *Biol Res* 2004; 37 (2): 313-9.
33. Prokunina-Olsson L, Kaplan LM, Schadt EE, Collins FS. Alternative splicing of TCF7L2 gene in omental and subcutaneous adipose tissue and risk of type 2 diabetes. *PLoS ONE* 2009; 4 (9): e7231.
34. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46 (4): 537-56.