

Influencia del polimorfismo I/D del gen ECA en la progresión de la nefropatía diabética

P. Alía^a, M.T. González^b, M.A. Navarro^a

INFLUENCE OF ACE GEN I/D POLYMORPHISM IN DIABETIC NEPHROPATHY PROGRESSION

Summary. Introduction. Nephropathy is a usual complication of diabetic patients. Over the last years, a possible relation between diabetic nephropathy and polymorphisms of several genes has been studied. One of them is the ACE (angiotensin converting enzyme) I/D polymorphism. Patients and methods. ACE genotype was determined by PCR in 300 diabetic patients with nephropathy and 53 non-diabetic controls. A follow-up of more than 2 years was available for 230 type II diabetics and 19 type I diabetics. The association between I/D polymorphism and progression of diabetic nephropathy was studied comparing creatinin concentrations in patients of each genotype at the beginning and at 2 and 5 years. To homogenize initial conditions concerning the severity of the nephropathy, 5 groups were established considering serum creatinin and proteinuria at start, and all of the comparisons were made inside each group. Results. Genotype distribution in patients with diabetic nephropathy was: DD, 30,7%; ID, 50,7%, and II, 18,7%, what significantly differs ($p < 0,05$) from that of controls (DD, 24,5%; ID, 54,7%; II, 20,8%). Otherwise, no differences were found among genotypes concerning progression of nephropathy, neither at 2 nor at 5 years in any of the previously established groups. Conclusion. ACE I/D polymorphism could play a role in the apparition of diabetic nephropathy but the evolution seems to depend more on a good clinical control. [DyT 2004; 25: 17-26]

Key words. ACE gen polymorphisms. Diabetic nephropathy.

^a Sección de Bioquímica Hormonal y Génica. Servicio de Bioquímica Clínica. ^b Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Ll., Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Pedro Alía. Sección de Bioquímica Hormonal y Génica, Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. E-08907 L'Hospitalet de Ll. (Barcelona)

Premio al mejor trabajo presentado en el Congreso de la SEDYT. Granada, 2002.

© 2004, SEDYT

Introducción

La nefropatía es una complicación habitual en los pacientes diabéticos y representa una causa creciente de insuficiencia renal terminal. Sin embargo, el hecho de que no todos ellos acaben padeciendo alteraciones renales, incluso aunque su diabetes tenga larga duración, per-

mite suponer que pueden existir factores de predisposición o de protección. A la diabetes se le reconoce un origen genético, y en muchos casos existen varios miembros de la familia que la padecen. También hay evidencias de la relación entre la presencia de diabetes y la incidencia de HTA [1]. Se ha observado que el riesgo de padecer nefropatía diabética

es mucho mayor en los hijos de pacientes diabéticos con nefropatía que en los de diabéticos sin ella [2,3].

Sin embargo, las complicaciones de la diabetes se deben a la interacción de muchos factores, tanto ambientales como genéticos, y no cabe atribuirlos al efecto de un determinado gen. Por eso, durante los últimos años se estudiado la posible relación entre diversos genes y aspectos de la nefropatía diabética [4].

Uno de los genes que puede considerarse implicado es el de la peptidil-dipeptidasa A –enzima convertora de angiotensina (ECA)– y, en concreto, un determinado polimorfismo de este gen: la presencia (inserción, I) o ausencia (delección, D) de una secuencia de 287 nucleótidos en el intrón 16 del gen ECA.

Este polimorfismo se ha estudiado con relación a muy diversas situaciones fisiopatológicas, principalmente aquellas en las que el sistema renina-angiotensina puede representar un papel importante: alteraciones cardiovasculares, renales, hipertensión arterial, etc. Aunque no se produce alteración en la secuencia de la enzima (porque el polimorfismo afecta a un intrón), se ha observado una mayor concentración plasmática de la enzima asociada al alelo D [5]. Algunos autores opinan que la consecuente mayor concentración de angiotensina II, entre otros efectos, puede contribuir a la progresión de las lesiones renales por su actividad hipertensora tanto sistémica como glomerular [6] y aumentar el riesgo cardiovascular en general [7], mientras que otros autores [8] creen que el riesgo cardiovascular no se asocia a una mayor concentración de la enzima.

De momento no se ha podido demostrar una relación clara entre la presencia de la variante alélica D y la progresión de la enfermedad renal [9]. Entre las causas, se cuentan la heterogeneidad de los distintos estudios y la complejidad intrínseca de una situación fisiopatológica de origen multifactorial en la que seguramente participan diversos genes [10]; hay que considerar también la influencia del género y la raza [11].

En el presente trabajo se analiza la posible asociación entre el polimorfismo I/D y la progresión de la nefropatía diabética, evaluada mediante la determinación de la excreción de proteína en la orina y la evolución de la creatinina sérica a lo largo del estudio.

Pacientes y métodos

Se ha determinado el polimorfismo I/D del gen ECA en 300 pacientes diabéticos con distintos grados de nefropatía. Como población de referencia, se ha utilizado un grupo de 53 individuos no diabéticos.

La extracción de ADN se ha realizado a partir de sangre recogida en tubos con EDTA-K₃ como anticoagulante, utilizando un método de precipitación salina (*salting out*). El genotipo I/D se ha determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior separación electroforética de los productos [12]. La PCR se llevó a cabo en un volumen final de 25 µL, a partir de 100-500 ng de ADN, con 100 µM/L de dATP, dGTP, dCTP y dTTP; 0,75 U de polimerasa Taq (Roche); 1,5 mM/L de MgCl₂, 10 mM/L de Tris-HCl pH

8,30, 50 mM/L de KCl y 1 μ M/L de los cebadores 5'-CTGGAGACCACTCC-CATCCTTTCT-3' y 5'-GATGTGGC-CATCACATTGGTCAGAT-3'. Las condiciones de los ciclos fueron: una primera desnaturalización (95 °C durante 2 min), seguida de 35 ciclos de 94 °C durante 45 s, 60 °C durante 1 min, 72 °C durante 1 min, y una extensión final de 5 min a 72 °C.

A partir del alelo tipo D se genera un producto de 192 pares de bases (pb), y a partir del alelo tipo I, un fragmento de 479 pb. Los pacientes ID presentan los dos fragmentos. Puesto que se han publicado casos de genotipificación errónea de los heterocigotos ID a causa de la amplificación preferente del alelo D (porque es más corto el fragmento que se debe amplificar), se realizó una segunda reacción en cadena de la polimerasa utilizando cebadores específicos de la inserción: 5'-TGGGACCACAGCG-CCCGCCACTAC-3' y 5'-TCGCCAG-CCCTCCCATGCCATAA-3'. Las demás condiciones fueron idénticas salvo en la temperatura de apareamiento, que se elevó de 60 a 65 °C. Los productos de la segunda PCR, de 335 pb, también se separaron electroforéticamente.

Como indicadores del grado de afectación renal de los pacientes diabéticos, se han valorado la concentración sérica de creatinina y el nivel de proteinuria en la primera visita al Servicio de Nefrología. Asimismo, se ha realizado un seguimiento de la función renal de hasta cinco años, controlando la variación de las cifras de creatinina sérica, y se ha valorado en función de las variantes genotípicas que presentan los enfermos. Se han com-

parado las medias de la concentración de creatinina entre los pacientes de cada genotipo al inicio y a uno, dos y cinco años.

Para tratar de disminuir la influencia del momento evolutivo en que se hallaba la nefropatía en cada uno de los pacientes al inicio del estudio, se han establecido cinco grupos según los niveles de creatinina sérica y el nivel de proteinuria al inicio, y se han hecho las comparaciones dentro de cada uno de los grupos:

- *Grupo I*: pacientes con creatinina sérica normal y proteinuria inferior a 0,5 g/día (nefropatía incipiente).
- *Grupo II*: pacientes con creatinina sérica normal y proteinuria superior a 0,5 g/día (nefropatía ya establecida).
- *Grupo III*: pacientes con creatinina por encima del límite de la normalidad hasta 200 μ M/L (insuficiencia renal leve).
- *Grupo IV*: pacientes con creatinina entre 200 y 500 μ M/L (insuficiencia moderada).
- *Grupo V*: pacientes con creatinina superior a 500 μ M/L (insuficiencia avanzada).

Para la valoración estadística, se han utilizado las pruebas de la *t* de Student y χ^2 con el sistema estadístico incluido en el programa Excel de Microsoft.

Resultados

La distribución genotípica del polimorfismo I/D del gen ECA en la población estudiada de 300 pacientes diabéticos con nefropatía fue: DD, 30,7%; ID, 50,7%, y II, 18,7%, que difiere significativamente

($p < 0,05$) de la que se observó en un grupo de referencia constituido por personas no diabéticas (Tabla I). La diferencia estriba en una proporción mayor de lo esperado de los individuos con genotipo DD y, por tanto, una proporción menor de los individuos II e ID.

Del conjunto de 300 pacientes genotipificados, tenemos un seguimiento superior a dos años en 230 diabéticos de tipo II y 19 de tipo I.

El primer hecho que llama la atención es que el grupo de diabéticos tipo I presenta una distribución genotípica que no difiere significativamente de la que presenta la población de referencia, aunque esto puede deberse al escaso número de pacientes incluidos (Tabla I).

Así pues, las diferencias que se observan en el grupo total se deben a la distribución en el grupo de diabéticos de tipo II. Por este motivo, y porque constituyen una gran mayoría entre los pacientes que se han genotipificado, se decidió iniciar con los diabéticos de tipo II el estudio de la relación entre el polimorfismo I/D del gen ECA y la progresión de la nefropatía diabética.

En la tabla II se observa la distribución genotípica por grupos ateniéndonos a los cinco grupos de gravedad de la nefropatía en que habíamos dividido a nuestros pacientes. La mayor parte de los pacientes que se estudiaron acudió al nefrólogo, como máximo, con una insuficiencia renal leve (204 casos).

Llama la atención que la mayor abundancia de pacientes DD que se observa en el grupo general se debe a su mayor presencia porcentual en los grupos con función renal normal o ligeramente alte-

Tabla I. Distribución genotípica de la población estudiada. Se incluyen el número absoluto y el porcentaje de individuos de cada genotipo. La probabilidad P es la que se obtiene en la prueba χ^2 de comparación entre los diversos grupos y la población n de referencia.

	DD (%)	ID (%)	II (%)	Total	P
n (referencia)	13 (24,5)	29 (54,7)	11 (20,8)	53	
N (diabéticos)	92 (30,7)	152 (50,7)	56 (18,7)	300	0,046
Diabetes tipo I	4 (21,1)	10 (52,6)	5 (26,3)	19	0,822
Diabetes tipo II	72 (31,3)	118 (51,3)	40 (17,4)	230	0,049

Tabla II. Distribución por grados de nefropatía según la creatinina basal (en $\mu\text{M/L}$) y el grado de proteinuria iniciales (primera visita al servicio de nefrología). Se observa una importante diferencia en la distribución genotípica según el grado de nefropatía.

	DD	ID	II	Total
Normal (proteinuria $< 0,5$ g/dL)	13	18	10	41
Normal (proteinuria $> 0,5$ g/dL)	30	29	8	67
Normal - 200	27	54	15	96
200 - 500	1	12	7	20
> 500	1	5	0	6

rada, mientras que este porcentaje disminuye en los grupos que llegan con insuficiencia renal avanzada.

Se ha estudiado, en cada grupo genotípico de pacientes, la evolución de las concentraciones de creatinina sérica durante un período de hasta cinco años. Aquellos que en la primera visita en nefrología tenían una insuficiencia renal moderada o avanzada presentaron, en general, una mala evolución a largo plazo. Se ha considerado que, puesto que la escasez de integrantes de estos grupos

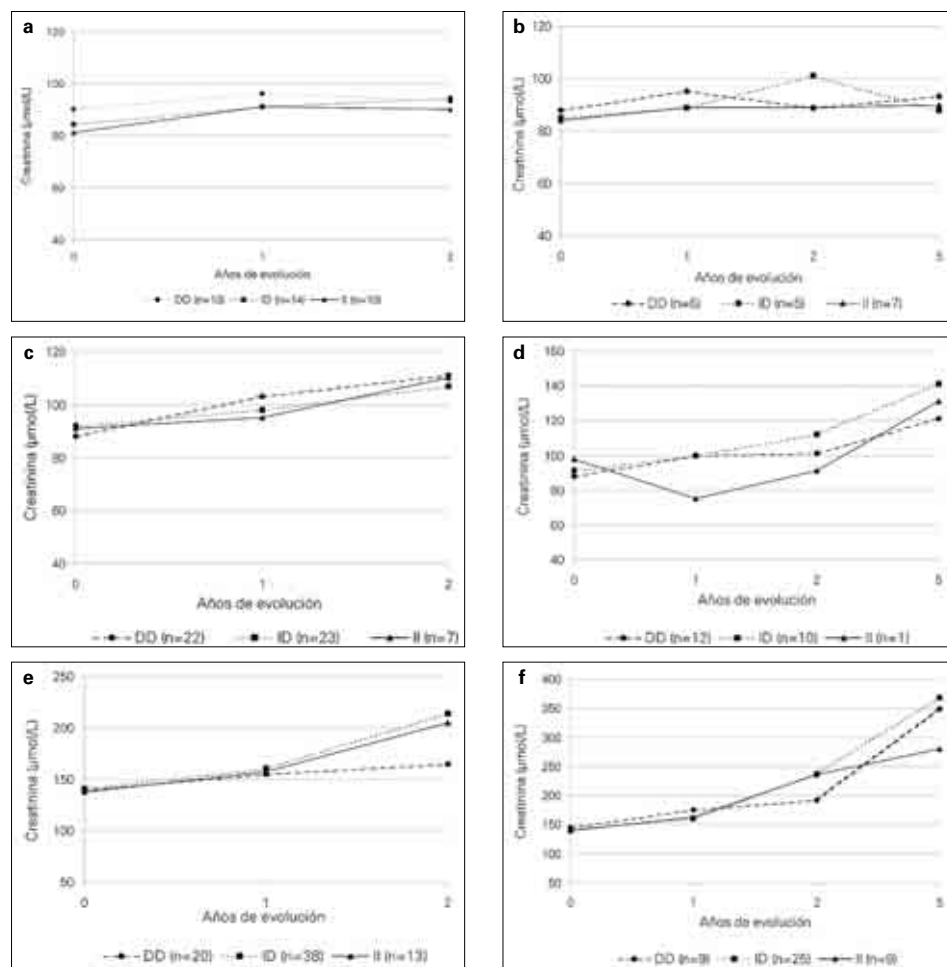


Figura. Evolución de las concentraciones medias de creatinina a uno, dos y cinco años de los grupos de individuos con nefropatía incipiente (*a,b*), nefropatía establecida (*c,d*) e insuficiencia renal leve (*e,f*). Al pie de cada gráfica se indica el número de casos estudiados de cada genotipo. No se han observado diferencias significativas entre las medias correspondientes a los distintos genotipos en ninguno de los grupos estudiados, ni a dos ni a cinco años de evolución.

podría sesgar en exceso el estudio, el análisis de la progresión de la nefropatía se limitaría a los pacientes de los tres primeros grupos.

En la figura se muestra la evolución de las concentraciones medias de creatinina en cada uno de estos tres grupos. En *a*, *c* y *e* se incluyen los pacientes a los que se había hecho un seguimiento de hasta dos años, y en *b*, *d* y *f*, los pacientes de los que se tienen datos de hasta cinco años. En ninguno de los grupos y de los

períodos se encontraron diferencias significativas entre las medias correspondientes a los diferentes genotipos.

Discusión

La diabetes mellitus representa en la actualidad una de las principales causas de insuficiencia renal crónica terminal en los países avanzados, y ha pasado a ser en algunos, como en EE.UU., la primera

causa de entrada en tratamiento sustitutivo renal. Esta frecuencia varía de unos países a otros [13]. En Japón representaba en 1997 la causa de inicio de diálisis en el 30% de los pacientes [14]. En España, la incidencia de la insuficiencia renal secundaria a diabetes ha aumentado en los últimos años, y lo mismo ocurre en Cataluña, en donde ha pasado de representar el 8% de los pacientes que entraron en diálisis en 1994 [15] al 20,6%, en datos publicados en el último registro de enfermos renales de Cataluña de 2001 [16]. Por tanto, la prevención de la aparición de nefropatía va a representar un papel fundamental en las próximas décadas.

Se ha demostrado que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un importante papel en la aparición y progresión de la nefropatía en el paciente diabético [17], a través de dos mecanismos fundamentales: uno, aumentando la presión intraglomerular por vasoconstricción del esfínter posglomerular, especialmente sensible en el paciente diabético [18], y el segundo, actuando directamente como factor de crecimiento mesangial [19]. La administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, o bien de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, en fases precoces de la nefropatía, puede prevenir la aparición de microalbuminuria, e incluso hacerla disminuir [20,21], y, por tanto, prevenir la instauración de la lesión orgánica. No obstante, existen todavía hoy una serie de pacientes que se diagnostican tardíamente [22], sobre todo en los diabéticos tipo II, en los que se desconoce el mo-

mento del inicio de la diabetes y en los que es por tanto difícil llevar a cabo actuaciones preventivas.

Puesto que se reconoce cada vez más un origen genético en la diabetes y en la tendencia a desarrollar nefropatía [23], es esencial identificar a los individuos con más riesgo para poder someterlos a un control más estricto.

Ya que existen en la literatura opiniones diversas, y a veces contradictorias, sobre la influencia del polimorfismo I/D del gen ECA, en la predisposición al desarrollo y progresión de la nefropatía en los diabéticos [9,10,24], así como en la existencia de diversos grados de riesgo cardiovascular [8], hemos querido estudiar la distribución genotípica de dicho polimorfismo en un grupo de nuestra población de pacientes diabéticos con nefropatía y valorar la evolución de su función renal.

De entrada, llama la atención la mayor proporción de individuos homocigotos DD que hemos encontrado en nuestra población diabética si comparamos con la población no diabética, lo que permitiría pensar que estos individuos son más propensos a desarrollar nefropatía. Considerando por separado a los diabéticos tipo I y II, observamos que la distribución genotípica en los diabéticos tipo I es similar a la de la población de referencia, y, por tanto, las diferencias se producen a expensas de los diabéticos tipo II. Estos resultados pueden sugerir que la aparición de la nefropatía sigue un patrón distinto en la diabetes tipo I y tipo II, aunque el bajo número de diabéticos tipo I de la muestra nos obliga a esperar a disponer de una muestra ma-

yor para poder ser más radicales en esta afirmación.

En segundo lugar, cuando se divide a los pacientes en cinco grupos, según el grado de afectación renal en el primer control por el nefrólogo, se observan dos hechos destacables: el primero, que todavía llegan al nefrólogo pacientes de forma tardía, es decir, con nefropatía establecida ($n = 122$; 53%) e insuficiencia renal avanzada ($n = 26$; 11,3%). El segundo es que en este grupo de pacientes es relativamente baja la proporción de homocigotos DD (menos del 17%) cuando eran los más frecuentes en las fases precoces de la enfermedad (entre un 28 y un 45%). Este hallazgo puede sugerir dos realidades opuestas, o bien que estos pacientes tienen realmente un riesgo cardiovascular elevado y fallecen antes de llegar a la fase de insuficiencia renal avanzada, o que la nefropatía progresa más lentamente hacia fases avanzadas de la enfermedad.

En cada uno de estos cinco grupos, cuando hemos seguido la evolución de la función renal a dos y cinco años, no observamos diferencias significativas entre los tres genotipos, sobre todo si tenemos en cuenta los pacientes con

función renal normal o insuficiencia renal leve, que son los grupos más numerosos y en los que existe un mayor seguimiento a cinco años.

También hemos observado que los pacientes evolucionan peor cuanto más avanzada está la nefropatía en el primer control. Este hecho iría a favor de los datos que se han descrito en la literatura de que el diagnóstico y tratamiento precoz de la nefropatía diabética puede detener o incluso retrogradar la enfermedad. Es decir, que una vez detectado el grupo de riesgo la influencia de la intervención terapéutica puede ser superior a la influencia genética sobre el desarrollo de la nefropatía.

Estos hallazgos pueden sugerir la necesidad de llevar un control más estricto sobre los pacientes portadores del alelo D, y sobre todo en los homocigotos DD.

Teniendo en cuenta que la progresión de la nefropatía en los pacientes diabéticos depende de múltiples factores, como el control de la glicemia, de la TA, el tabaquismo, las alteraciones del metabolismo lipídico, etc., deberán hacerse estudios a largo plazo para poder valorar cuál es el tratamiento de mantenimiento más adecuado en estos pacientes.

Bibliografía

1. Trevisan R, Viberti G. Genetic factors in the development of diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 342-9.
2. Pettitt D, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 438-43.
3. Covic A, Iyengar SK, Olson JM, Sehgal AR, Constantiner M, Jedrey C, et al. A family-based strategy to identify genes for diabetic nephropathy. *AJKD* 2001; 37: 638-47.
4. Quinn M, Angelico MC, Warram JA, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 940-5.
5. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting

- enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
6. Huang W, Galloise Y, Bouby N, Bruneval P, Heudes D, Belair MF, et al. Genetically increase angiotensin I-converting-enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *PNAS* 2001; 98: 13330-4.
 7. Samani N, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A metaanalysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting-enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 708-12.
 8. Winkelmann B, Nauck M, Klein B, Russ AP, Bohm BO, Siekmeier R, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting-enzyme gene is associated with increased plasma angiotensin-converting-enzyme activity, but not with increased risk of myocardial infarction and coronary artery disease. *Ann Int Med* 1996; 125: 19-25.
 9. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Euclid study group, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. Findings from the Euclid randomized controlled trial. *Diabetes* 1998; 47: 1507-11.
 10. Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM. Association between the angiotensin-converting-enzyme insertion-deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *JASN* 1998; 9: 1653-63.
 11. Sagnella G, Rothwell MJ, Onipinla AK, Wicks PD, Cook DG, Cappuccio FP. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting-enzyme I/D polymorphism: Relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens* 1999; 17: 657-64.
 12. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1990; 20: 1433.
 13. González M. Daño renal en el diabético. *Diálisis y Trasplante* 2003; 24: 1-8.
 14. Incidence by primary disease in 1997. In An overview of regular dialysis treatment in Japan. *J Jpn Soc Dial Ther* 1997: 1-48.
 15. González M, Castell C, Esmatges E, Tresserras R, De Lara N, Lloveras G. Insuficiencia renal secundaria a nefropatía diabética. Revisión de las características de los pacientes diabéticos que iniciaron diálisis en Cataluña en 1994. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 8-12.
 16. Registre de malalts renals de Catalunya. 2001: 19-20.
 17. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The collaborative study group. *New Eng J Med* 1993; 329: 1456-62.
 18. Drury P. Increased vasopressor responsiveness to angiotensin II in type I diabetic patients without complications. *Diabetologia* 1984; 27: 174-9.
 19. Wolf G, Ziyadeh FH. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis in non-hemodynamic mechanisms. *AJKD* 1997; 29: 153-63.
 20. Mathiesen E, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991; 303: 81-7.
 21. Björck S, Hyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *BMJ* 1986; 293: 471-4.
 22. Esmatges E, Castell C, González T, Tresserras R, Lloveras G. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group. Epidemiology of renal involvement in type II diabetes (NIDDM) in Catalonia. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 157-63.
 23. Krolewski A. Genetics of diabetic nephropathy: Evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int.* 1999; 55: 1582-96.
 24. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene TT, Hallab M, et al. Relationship between angiotensin I-converting-enzyme polymorphism, plasma levels and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43: 384-8.

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO I/D DEL GEN ECA
EN LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Resumen. Introducción. La nefropatía es una complicación habitual en los pacientes diabéticos. En los últimos años se ha estudiado la posible relación entre polimorfismos de diversos genes y distintos aspectos de la nefropatía diabética. Uno de los probablemente implicados es el polimorfismo I/D de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Pacientes y métodos. Se ha determinado el genotipo de dicho polimorfismo por PCR en 300 pacientes diabéticos y en 53 individuos no diabéticos. Se tiene un seguimiento superior a dos años en 230 de los diabéticos de tipo II y 19 de tipo I. La asociación entre el polimorfismo I/D y la progresión de la nefropatía diabética se ha estudiado comparando la concentración de creatinina de los pacientes de cada genotipo al inicio y a los dos y cinco años. Para homogeneizar las condiciones iniciales de grado de nefropatía de los pacientes, se han establecido cinco grupos según la creatinina sérica y la proteinuria al inicio, además de hacer las comparaciones dentro de cada grupo. Resultados. La distribución genotípica en los pacientes diabéticos con nefropatía fue: DD, 30,7%; ID, 50,7%, y II, 18,7%, que difiere significativamente ($p < 0,05$) de la que se observó en el grupo de referencia (DD, 24,5%; ID, 54,7%; II, 20,8%). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre los individuos de los tres genotipos en la progresión de la nefropatía ni a dos ni a cinco años en ninguno de los grupos establecidos. Conclusión. El polimorfismo I/D del gen ECA podría representar algún papel en la aparición de la nefropatía diabética, pero la evolución parece depender más del buen control clínico. [DyT 2004; 25: 17-26]

Palabras clave. Nefropatía diabética. Polimorfismos del gen ECA.