

Frecuencia del polimorfismo inserción/delección del gen *ECA* (enzima convertidora de angiotensina) e identificación de factores de riesgo cardiovascular en población de San Luis Potosí

Juan Del Toro-Herrera, Brenda Alvarado-Sánchez, Liborio Martínez-Cruz

Laboratorio de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, UAMZH, Cd. Valles, S.L.P., México

RESUMEN

Introducción. El gen de la enzima convertidora de angiotensina (*ECA*) presenta un polimorfismo de inserción o delección de 287 pares de bases (pb) en el intrón 16, su principal efecto es la alteración de la concentración plasmática de la enzima. Actualmente este polimorfismo ha sido descrito en múltiples poblaciones además, se ha propuesto como un marcador genético para estudiar su asociación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Objetivo. Determinar la frecuencia del polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen *ECA* e identificar factores de riesgo cardiovascular en la población huasteca del estado de San Luis Potosí.

Métodos. Se realizó el análisis genético del polimorfismo I/D del gen *ECA* en un grupo de 57 individuos mediante la técnica de PCR; además se analizaron parámetros bioquímicos (glucosa y perfil de lípidos) de la población.

Resultados. El genotipo con mayor frecuencia en esta población es el heterocigoto I/D (49%), así mismo se encontró un 26% para el genotipo homocigoto DD y el 24% restante correspondió al homocigoto II. Se observó la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como: dislipidemias además de sobrepeso y obesidad en la población.

Conclusiones. Los resultados muestran un

predominio del polimorfismo I/D al igual que otras poblaciones de México, poblaciones europeas y asiáticas. La población analizada se observó una importante prevaencia de sobrepeso y obesidad al igual que hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Palabras clave: polimorfismo *ECA*, enzima convertidora de angiotensina, síndrome metabólico

ABSTRACT

Frequency of the angiotensin-converting enzyme gene (ACE) insertion/deletion polymorphism and identification of cardiovascular risk factor in San Luis Potosí population

Introduction. Frequency of the angiotensin-converting enzyme gene (ACE) insertion/deletion polymorphism and identification of cardiovascular risk factor in San Luis Potosí population.

Objective. To determine the frequency of ACE I/D polymorphism gene (ACE) insertion/deletion polymorphism and identification of cardiovascular risk factor in San Luis Potosí population.

Materials and Methods. The ACE genetic polymorphism was determined in 57 subjects by

Autor para correspondencia: Liborio Martínez Cruz, Romualdo del Campo #501, Fracc. Rafael Curiel. CP. 79060. Cd. Valles, San Luis Potosí, México. E-mail: liborio.martinez@uaslp.mx

Recibido: el 24 de noviembre de 2014. **Aceptado para publicación:** el 5 de enero de 2015

Este documento está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb152633.pdf>

the polymerase chain reaction method; in addition was determined the biochemical parameters (glucose and lipid profile) in the study population. **Results.** The I/D genotype was the major frequency (49%) in this population, also we found a 26% for the homozygous DD and the 24% corresponded to homozygous II. We observed a prevalence of cardiovascular risk factor dyslipidemias also overweight and obesity in this population.

Conclusion. The distribution of I/D genotype was predominant I/D in this population like others Mexican, European and Asian populations. We observed a important prevalence of overweight, obesity, hypercholesterolemia and hypercholesterolemia.

Key words: ACE polymorphism, angiotensin-converting enzyme, metabolic syndrome

INTRODUCCION

El sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene como principal función el control de la presión arterial una importante proteína que participa en este sistema es la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) (1). En el ser humano el gen de la *ECA* se localiza en el cromosoma 17q23, en 1990, Rigat y colaboradores hacen mención de un polimorfismo en dicho gen que consistía en la presencia (inserción, I) o ausencia (delección, D) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen de la *ECA*, con la característica de que este polimorfismo explicaba un 47% de la variabilidad fenotípica de *ECA* plasmática (2). El polimorfismo del gen *ECA*, es un marcador genético con gran influencia en la patogenia de diversas patologías: enfermedad coronaria arterial, nefropatía diabética, diabetes mellitus 1 y 2 e hipertensión arterial (3,4)

Investigaciones demuestran que en el ser humano la concentración plasmática de la *ECA* está asociada a las variantes alélicas

I/D, en particular el genotipo D/D, esto es, la homocigocidad del gen D, se ha asociado con una mayor concentración plasmática y una mayor actividad fisiológica de la *ECA* (5,6).

Investigaciones recientes hacen mención que uno de las principales asociaciones de polimorfismos son del genotipo D/D, el cual ha sido asociado a mayores niveles de *ECA* y una actividad 4 veces mayor que el genotipo I/I, además de mayores niveles de presión arterial, obesidad y riesgo cardiovascular. Otros estudios sugieren que el polimorfismo I/D es un factor agresor para desarrollar daño renal en diabetes tipo I. (7)

Varios estudios acerca de este polimorfismo I/D de la *ECA* en México y otros países demuestran que su prevalencia varía en los distintos grupos poblacionales.

Por otra parte, se ha estudiado el polimorfismo inserción/delección del gen *ECA* en poblaciones que presentan factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La etiología de estas enfermedades involucra aspectos genéticos (polimorfismo del gen *ECA*) y otros factores como sedentarismo, obesidad, glucosa en ayunas elevada además de dislipidemias (8-10).

Resulta importante determinar el polimorfismo inserción/delección del gen *ECA* además de identificar los factores de riesgo metabólico en una población del estado de San Luis Potosí.

MATERIALES Y METODOS

Obtención de muestras e información. El grupo de estudio se conformó por 57 personas El estudio se realizó en la escuela rural Gregorio Torres Quintero, localizada en el municipio de Tamuín, San Luis Potosí (22°00' 10" N, 98°45' 56" O). Este centro educativo está ubicado al margen del río Tampoán, se caracteriza por ser una zona marginada, con deficiente infraestructura de drenaje y agua potable. Se

Polimorfismo del gen *ECA* en población huasteca

realizó una invitación a toda la comunidad de padres de familia de la escuela, se establecieron los siguientes criterios de inclusión: ambos sexos, mayores de edad, aparentemente sanos; como criterios de exclusión: no ser padre de familia de esa escuela y obtención de muestra sanguínea insuficiente.

Se extrajeron mediante venopunción dos tubos de sangre, uno con anticoagulante EDTA y otro sin anticoagulante. Se aplicó una encuesta en la cual se obtuvieron datos referentes al estado de salud y se realizaron medidas antropométricas (talla y peso) para la determinación del índice de masa corporal (IMC). Se efectuaron análisis clínicos de laboratorio a partir de suero sanguíneo para determinar el valor de glucosa en ayuno, colesterol, triglicéridos, HDL, VLDL y LDL. Previamente los participantes fueron informados acerca de los procedimientos de este trabajo, firmaron un consentimiento informado. Este trabajo fue revisado y aprobado por la comisión de Bioética de la Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Huasteca de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Análisis genético. El ADN genómico se obtuvo a partir de sangre periférica mediante el sistema de extracción Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, USA). El análisis del polimorfismo genético I/D en el intrón 16 del gen *ECA* se realizó de acuerdo al protocolo descrito por Rigat y colaboradores (2), mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se utilizaron oligonucleótidos: sentido (CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT) y antisentido (GATGTGGCCATCACATT-CGTCAGAT). El volumen final de reacción de PCR se ajustó a 12.5 ul, conteniendo: 0.5 UI Taq DNA polimerasa (Vivantis Technologies, Malasia), 200 nM dNTPs, 800 nM oligonucleótidos, 100 ng de ADN genómico y 2.0 mM de MgCl₂. Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en el termociclador T100 (BioRad-Laboratories, USA), posteriormente, los productos de PCR

fueron visualizados en gel de agarosa al 2 %, teñidos con bromuro de etidio. Se utilizó el software y equipo Gel Logic200 (KODAK, USA) para identificar la presencia o ausencia del amplicón correspondiente al polimorfismo I/D del gen *ECA*. Se clasificaron los polimorfismos de acuerdo a la longitud de pares de bases (pb): homocigoto I/I en presencia de la inserción, homocigoto D/D en ausencia de la inserción y heterocigoto I/D (Figura 1).

Análisis de los datos. Se realizó estadística descriptiva para los datos obtenidos de la población así como la determinación de la frecuencia del polimorfismo del gen *ECA* utilizando el programa GraphPad InStat 3. Se calcularon las frecuencias genotípicas alélicas, para observar el equilibrio de Hardy-Weinberg en la población.

RESULTADOS

Fueron genotipificadas 57 muestras de sangre periférica, el análisis del polimorfismo inserción/delección del gen *ECA* mostró que la mayor parte de la población de estudio es heterocigoto para el polimorfismo I/D con un 49 %, mientras que el 26 % es homocigoto para el polimorfismo D/D y un 25 % homocigoto para

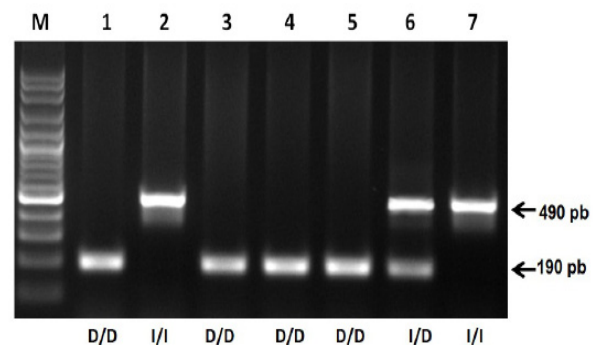


Figura 1. Polimorfismos del gen *ECA*. Se observa los genotipos D/D que son homocigotos para la delección (190 pb en los carriles 1, 3, 4 y 5), el genotipo I/I homocigotos para la inserción (490 pb en los carriles 2 y 7) y el genotipo I/D, heterocigoto para inserción/delección (490 pb + 190 pb, carril 6). M: marcador de pares de bases.

el polimorfismo I/I. Se observó que la población estudiada esta en equilibrio Hardy-Weinberg ($\chi^2=0.01759$, $df=2$, $p>0.05$). La frecuencia genotípica y alélica se muestran en el **Cuadro 1**.

Las frecuencias genotípicas encontradas en nuestra población fueron comparadas con las de otras poblaciones publicadas por diversos autores, las diferentes poblaciones se describen en el **Cuadro 2**.

En el **Cuadro 3**, se muestra los parámetros bioquímicos determinados en el grupo de estudio, además, se indica el porcentaje de la población total que mostró valores bioquímicos fuera del rango normal. Asimismo, de acuerdo a los puntos de corte propuestos por la Organización Mundial de la Salud para la clasificación de sobrepeso y obesidad, se determinó el IMC en la población, mostrando que un 51% tuvieron sobrepeso, 35 % con algún tipo de obesidad (Obesidad tipo I y tipo III), el resto de la población (14.2%) se consideró con un IMC normal.

DISCUSIÓN

El estudio describe la frecuencia genotípica del polimorfismo del gen de la ECA en una población del estado de San Luis Potosí, México. En la población analizada se observó una mayor frecuencia del genotipo ID (0.491) sobre los otros dos genotipos DD e II de la población. Estos datos concuerdan con la frecuencia reportada en dos poblaciones mexicanas (mestizos de la ciudad de México y un grupo Náhuatl del estado de Morelos) por Vargas-Alarcón y colaboradores en

Cuadro 1
Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo del gen ECA en la población de estudio

Genotipos	n	Frecuencia genotípica	Alelo	Frecuencia alélica
II	14	0.246	I	0.508
ID	28	0.491		
DD	15	0.263	D	0.490
Total	57			

el año 2003, en las cuales se observó una mayor frecuencia del genotipo ID, lo cual muestra una similitud genética entre la población mexicana. Resultados similares se han observado en otras poblaciones mundiales: Montevideo, Beijing y Viena con una mayor frecuencia ID, muy posiblemente estos resultados sugieren una relación genética con los ancestros de las etnias amerindias y las primeras poblaciones europeas del continente americano. Po el contrario, la menor frecuencia encontrada fue para el genotipo II (0.246), al igual que lo descrito para otras poblaciones de Uruguay y Austria mientras que esto no se cumple para ninguna de las tres poblaciones mexicanas, descritas en el **Cuadro 2**.

Considerando las características clínicas de la población y de acuerdo a Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus (17), se establecen como factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: triglicéridos elevados (>200 mg/dl), colesterol

Cuadro 2
Comparación de frecuencias genotípicas entre la población de Tamuín, SLP respecto de otras poblaciones de México y otros países

Población	Frecuencia genotípica			n	Referencia
	II	ID	DD		
Tamuín (México)	0.246	0.491	0.263	57	actual
Yucatán (México)	0.53	0.41	0.06	51	11
México (méxico)	0.399	0.408	0.194	98	12
Morelos (México)	0.244	0.734	0.020	49	12
Montevideo (Uruguay)	0.18	0.51	0.31	108	13
Kaoshiung (Taiwan)	0.51	0.40	0.09	263	14
Beijing (China)	0.45	0.45	0.10	125	15
Viena (Austria)	0.21	0.51	0.28	182	16

Polimorfismo del gen *ECA* en población huasteca

Cuadro 3
Características demográficas y clínicas
de la población de estudio

	Población n=57 media (ds)	% de valores dentro del rango normal	% de valores fuera del rango normal
Edad	43.5 (13.1)	--	--
Género	20/35	--	--
IMC	28.83 (4.5)	14	86
Glucosa	105.1 (38.4)	14	86
Triglicéridos	193.8 (71.2)	68.4	31.6
Colesterol total	187.1 (74.3)	80.7	19.3
HDL	43.58 (10.6)	84.22	15.78
LDL	104.8 (14.2)	77.20	22.8
VLDL	28.83 (4.5)	85.96	14.04

Los datos se expresan en media y desviación estándar.

IMC de masa. HDL (Lipoproteína de alta densidad), LDL (Lipoproteína de baja densidad), VLDL (Lipoproteína de muy baja densidad). Todos los parámetros bioquímicos son expresados en mg/dL

total elevado (>240 mg/dl), LDL (>140 mg/dl), y bajo nivel de HDL (<35 mg/dl). Se observó que 31 % de la población estudiada presentó un valor de triglicéridos mayor de 200 mg/dl), un 19 % colesterol elevado, un 22% presentó valores aumentados de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) mientras que un 15% presentó valores reducidos de HDL (lipoproteína de alta densidad).

Con estos resultados es evidente que la población de este estudio presenta factores de riesgo importantes, como lo son: valores elevados de colesterol total, triglicéridos y LDL, estos factores pueden aumentar la probabilidad de padecer síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares. Otra característica encontrada es que el 86 % de la población presentó sobrepeso y obesidad, aquí la distribución porcentual de las categorías del IMC muestra una gran prevalencia de sobrepeso y obesidad, tanto en hombres como en mujeres analizadas durante esta investigación.

En conclusión, el genotipo más frecuente

en la población estudiada fue el ID, mientras que el II y DD fueron muy similares. Se constató la presencia de factores de riesgo cardiovascular como dislipidemias (colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, etc.) además de sobrepeso y obesidad.

REFERENCIAS

1. **Hall, E. J, y Guyton C. A.**, Tratado de fisiología médica. España: Editorial Elsevier Saunders, 2011.
2. **Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F.** 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.
3. **Ruiz JH, Coen BN, Velho G, Cambien F, Cohen D, Passa P, et al.** Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 91:3662-5.
4. **Gohda T, Makita Y, Shike T, Kobayashi M, Funabiki K, Haneda M, et al.** Association of the DD genotype and development of Japanese type 2 diabetic nephropathy. *Clin Nephrol.* 2001;56: 475-80.
5. **Hernández E, Medina A, Rodríguez F, Hernández O, Melián F, Delgado A, et al.** Relevancia de los polimorfismos génicos del sistema renina-angiotensina en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55(2): 92-99.
6. **Ortega-Pierresa LE, Gómez-García A, Rodríguez-Ayala E, Figueroa-Núñez B, Farías-Rodríguez VM, Higareda-Mendoza AE, et al.** Polimorfismo inserción/delección del gen de la enzima de conversión de la angiotensina en una población mexicana con nefropatía diabética. *Med Clin.* 2007; 129(1):6-10.
7. **Moya D-Zeledón, Madrigal J, Salazar L,** Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and its Association with complications in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Méd. Costarric.* 2012; (54): 102-108.
8. **Mensah GA.** Obesity, Metabolic syndrome and type 2 diabetes: Emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin.* 2004; 22: 485-504.
9. **Haffner SM.** Prevalence and characteristic of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham offspring Studies. *Diabetes.* 2003; 52: 2160-2167.
10. **Grundy SM.** Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *JACC.* 2006; 47 (6): 1093-1100.

11. **Rupert JL, Kidd KK, Norman LE, Monsalve MV, Hochachka PW, Devine DV.** Genetic polymorphisms in the Renin-Angiotensin system in high-altitude and low-altitude Native American Populations. *Ann Hum Genet* 2003; 67(1): 17-25.
12. **Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Hernández N, Pavón Z, Fragoso JM, et al.** Angiotensin-converting enzyme gene (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican populations. *Hum Biol.* 2003 Dec; 75(6):889-96.
13. **Zorrilla P, Mimbacas A, Gascues C, Javiel G, Cardoso H.** Prevalencia del polimorfismo I/D del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la población de Montevideo. *Rev Med Uruguay.* 2006; (22): 17-21.
14. **Hsieh MC, Lin SR, Hsieh TJ, Hsu CH, Chen HC, Shin SJ, et al.** Increased frequency of angiotensin converting enzyme DD genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(7): 1008-13.
15. **Feng Y, Niu T, Xu X, Chen C, Li Q, Qian R, et al.** Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51(6): 1986-8.
16. **Sunder-Plassmann G, Kittler H, Eberle C, Hirschl MM, Woisetschläger C, Derhaschnig U, et al.** Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with hypertensive crisis. *Crit Care Med* 2002; 30(10): 2236-41.
17. **Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.** Diario Oficial de la Federación 23 de noviembre del 2010.