

BM-2

DETECCION MOLECULAR DE UNA VARIANTE DE SECUENCIA DEL GEN QUE CODIFICA PARA MEGALINA Y EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA RENAL CAUSADA POR DIABETES MELLITUS TIPO 2

Carrillo Carmen, González Pinedo Manuel, Ramírez García Sergio Alberto. Instituto de Enfermedades Crónicas Degenerativas, Sierra Mojada No. 950 Puerta 7, Edif. Q Segundo Nivel, Col. Independencia C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco., E-mail: carrencarrilloperez@gmail.com

Palabras clave: Megalina, insuficiencia renal, diagnóstico predictivo.

Introducción: La insuficiencia renal crónica (IRC) en el Estado de Jalisco, se presenta con una frecuencia cercana al 30% entre la población diabética, ¹ es un síndrome progresivo de inicio silente, cuyo diagnóstico se establece hasta que la persona se vuelve sintomática con daño irreversible.² Los costos que genera la atención de esta enfermedad son elevados, tanto para las instituciones prestadoras de servicios de salud, como para los usuarios de esos servicios. De aquí la necesidad de buscar métodos de diagnóstico predictivos para ejecutar medidas preventivas que disminuyan su frecuencia y los costos en su atención. Megalina (codificada por el gen LRP2) es una glucoproteína transmembranal de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal que funciona como receptor para múltiples ligandos, ³ forma parte del sistema de reabsorción de proteínas por endocitosis, su función es impedir que proteínas como albúmina, Apo E, Apo M, proteína de unión a retinol y transtiretina, entre otras, ³ sean eliminadas por la orina. La deficiencia de megalina conduce a los síndromes Donnai-Barrow y el Facio-oculo-acústico-renal que cursan con insuficiencia renal y proteinuria respectivamente.⁴ Por lo anterior, en este trabajo nos planteamos el siguiente.

Objetivo: Evaluar si el polimorfismo H498Q del gen para megalina participa en el desarrollo de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Metodología: Este protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". **Estudios Bioquímicos:** Se determinó glucosa, urea, creatinina, HDL y proteínas en orina. Se analizaron en total 133 muestras: 29 pacientes con insuficiencia renal originada por diabetes mellitus tipo 2 (grupo 1), 25 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con más de 8 años de evolución sin insuficiencia renal (grupo 2), 33 controles sanos mayores de 35 años sin hipertensión y sin proteinuria (grupo 3) y 46 son población general. **Extracción de ADN:** A partir de linfocitos de sangre periférica por el método de salting out. Se detectaron el polimorfismo His/Gln en el codón 498 (cambio de A→C) por amplificación alelo específica. Los productos de PCR se separaron en geles de poliacrilamida al 8% y se visualizaron por tinción con plata. En el análisis estadístico se utilizaron las pruebas: ji cuadrada, r de Pearson, razón de momios e intervalo de confianza, realizados por el programa Epi Info 2000.

Resultados: La edad promedio de los grupos 1, 2 y 3 fue: 57.5 ± 7.0, 57.7 ± 6.7, 43.6 ± 7.2, respectivamente. Los niveles séricos de glucosa en los grupos 1, 2 y 3 fueron: 147.8 ± 75.3; 196.7 ± 72.2 y 97.3 ± 18.7, respectivamente. Los niveles séricos de urea y creatinina del grupo 1 vs el grupo 2 fueron: 72.2 ± 32.4 y 7.7 ± 2.3

vs 24.3 ± 10.5 y 0.74 ± 0.24. En el polimorfismo H498Q, la frecuencia relativa observada de alelos en la población estudiada fue de 0.73 para el alelo A y de 0.27 para el C; la distribución de genotipos entre las frecuencias observadas y esperadas no fueron estadísticamente diferentes ($\chi^2 = 0.14$; $p > 0.05$) esto sugiere que los genotipos están en equilibrio de Hardy Weinberg en la población general estudiada. La comparación de la distribución de genotipos entre grupos de diabéticos sin nefropatía y con nefropatía, no mostró diferencia estadística significativa (Figura 1).

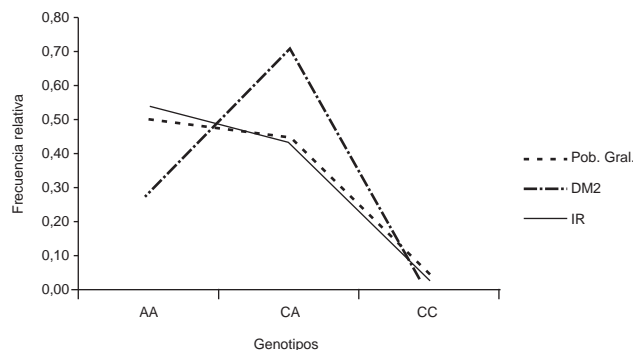


Figura 1. Distribución de genotipos y frecuencias de alelos de polimorfismo H498Q en los grupos de estudios. Pob Gral: población general, DM2: diabetes mellitus tipo 2 sin insuficiencia renal, IR: DM2 con insuficiencia renal.

Discusión: Los resultados bioquímicos muestran que existen diferencias metabólicas entre los grupos diabéticos con y sin insuficiencia renal, a pesar del mal control glucémico los pacientes con larga evolución de DM2 no han desarrollado insuficiencia renal, lo que sugiere la influencia del factor genético, por su función megalina es un buen candidato para proteger la función renal sin embargo el polimorfismo seleccionado se distribuyó de igual forma en los grupos de estudio.

Conclusiones: El estudio molecular del gen LRP2 muestra que el polimorfismo H498Q no participa en el desarrollo de la insuficiencia renal.

REFERENCIAS

- García-García G, Monteón-Ramos JF, García-Bejarano H, et al. *Kidney Int Suppl.* 2005; 97: S58-61.
- Singh DK, Winocour P, Farrington K. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4: 216-26.
- Verroust PJ, Kozirak R. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10: 33-8.
- Kantarci S, Al-Gazali L, Hill RS, Donnai D, Black GC, Bieth E, et al. *Nat Genet.* 2007; 39: 957-9.