

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Valores normales de referencia para el perfil lipídico.	22
Tabla 2. Bandas esperadas para el polimorfismo A1166C del AT1.	25
Tabla 3. Promedio perfil lipídico población dividida en Niños/Niñas, hombres y mujeres.	28
Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas de la población.	29
Tabla 5. Perfil lipídico comparado con los genotipos en los grupos de la población estudiada.	30
Tabla 6. Perfil lipídico comparado con alelos en la población separada por grupos.	31

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA).	6
Figura 2. Cascada de señalización de la angiotensina II en el músculo liso vascular.	12
Figura 3. Electroforesis de PCR de AT1.	25

ABREVIATURAS

SRA:	Sistema Renina Angiotensina
Ang II:	Angiotensina II
ECV:	Enfermedades cardiovasculares
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
HTA:	Hipertensión arterial
CV:	Cardiovascular
CT:	Colesterol Total
TG:	Triglicéridos
c-HDL:	Colesterol HDL
c-VLDL:	Colesterol VLDL
c-LDL:	Colesterol LDL
IA:	Índice arterial
NS:	No significativo

RESUMEN

El Sistema Renina Angiotensina (SRA) es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales, la angiotensina II (Ang II) que es el principal efector del SRA, el cual es responsable de mantener la homeóstasis cardiovascular; se activa con estímulos como la hipotensión, hiponatremia, hipovolemia y también como respuesta a la oxidación de lípidos y estímulos proliferativos hormonales y vasculares que pueden significar riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV). La Ang II se une a receptores de superficie de membrana, (AT1). La presente investigación se enfoca específicamente en el AT1, el cual es codificado por el gen AGTR1 que se encuentra en el cromosoma 3q21–25. El polimorfismo más estudiado del AT1 es el A1166C que se encuentra en la región 3' no traducida del ARNm corresponde a una sustitución de adenina (A) por citosina (C) en la posición 1166 del nucleótido en el gen, contribuye al remodelamiento cardiovascular. El objetivo general de este estudio es identificar el polimorfismo A1166C del gen del receptor de tipo 1 (AT1) de la Ang II en una muestra poblacional y establecer su relación con el perfil lipídico. La muestra consistió en hombres y mujeres del Quindío con edades entre 8 y 86 años de edad. Los resultados obtenidos mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al perfil lipídico, lo cual sucede porque el metabolismo de los lípidos está en constantes cambios durante el ciclo de vida y es influenciado por procesos hormonales; las mujeres presentaron valores significativos para los triglicéridos con el genotipo AA, al igual que para el colesterol total y el índice arterial con el alelo A; estos resultados son contrarios a los encontrados en la literatura; y pueden estar influenciados por procesos hormonales, ya que la edad de las mujeres indica posmenopausia y por lo tanto disminución en la producción hormonal. Por lo cual se recomienda hacer estudios futuros en mujeres comparando además variables hormonales.

Palabras Clave: SRA, Angiotensina II, AT1, polimorfismo A1166C, lípidos.

1.0 INTRODUCCIÓN

1.1 Sistema Renina Angiotensina (SRA):

El Sistema Renina Angiotensina es una cascada proteolítica conectada a un sistema de transducción de señales. Las células yuxtaglomerulares del riñón sintetizan una enzima proteolítica, la renina, la cual es almacenada en forma de una molécula de mayor tamaño, la preprorenina, cuando ésta es convertida en renina opera sobre el angiotensinógeno que es una α -2 globulina de origen hepático, (aunque su ARNm se expresa también en otros lugares como el cerebro, arterias, riñones, corazón y tejido adiposo) y así se genera un decapeptido inactivo, la angiotensina I, de la cual se cree que aproximadamente el 85% se forma en los tejidos más que en el plasma.

Su secuencia es Asp-arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu, luego ésta se reduce por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a un octapéptido (Asp-arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe), la angiotensina II (AII) (Santeliz y cols. 2008. Molina. 2007. Fernández y cols. 2006. Jalil y Ocaranza. 2002. Ye y cols. 2003. Mendoza. 2003), que es el principal efector del SRA y al actuar sobre su principal blanco, el músculo liso vascular induce una potente vasoconstricción (Mendoza. 2003); La AII puede reducirse a angiotensina III (heptapéptido) o a angiotensina IV (hexapéptido), las cuales han sido poco estudiadas, pero se cree que circulan en menor cantidad y aunque tienen acciones parecidas a las de la AII, son de menor intensidad, (Molina. 2007. Fernández y cols. 2006.) (Figura 1).

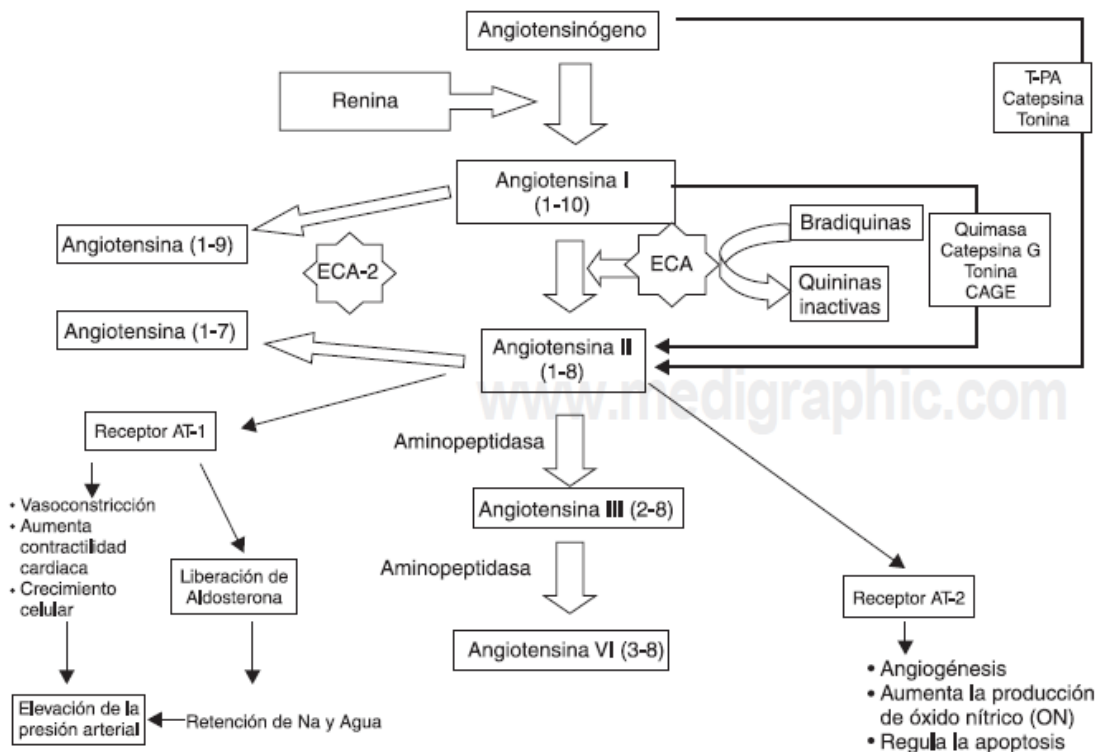


Figura 1. Sistema renina-angiotensina (SRA). Santeliz y cols. 2008

Existen otras vías alternas para la producción de AII, como la catepsina D, catepsina E, catepsina G (Molina. 2007. Fernández y cols.2006.), la tonina y el activador de plasminógeno tisular (t-PA), las cuales pueden generar AII directamente a partir del angiotensinógeno (Fernández y cols.2006); también están las vías de la quimasa, carboxipeptidasa (Molina. 2007. Santeliz y cols. 2008) y la enzima generadora de AII “sensible a quimostatina” (CAGE) que puede generar AII a partir de la AI. Todavía no se conoce a fondo la importancia fisiológica de estas vías, pero se sugiere que la vía de la quimasa en la pared vascular y en el corazón puede ser relevante en las alteraciones estructurales y funcionales asociadas a Hipertensión arterial (HTA), diabetes y aterosclerosis (Fernández y cols. 2006.)

Se ha demostrado la presencia de los componentes del SRA y de sus ARNm en tejidos diferentes, incluyendo la pared arterial, (lo cual indica que el SRA existe a nivel tisular) (Molina. 2007. Fernández y cols. 2006), riñones, corazón y cerebro (Santeliz y cols. 2008) indicando que tiene la capacidad de realizar funciones paracrinas, autocrinas e intracrinas. (Fernández y cols. 2006)

El SRA es uno de los principales componentes humorales siendo responsable de mantener la homeóstasis cardiovascular; se activa con estímulos como la hipotensión, hiponatremia, hipovolemia (Mendoza. 2003), y también como respuesta a la oxidación de lípidos y estímulos proliferativos hormonales y vasculares que pueden significar riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a través de sus acciones sobre los órganos diana si se presentan alteraciones en éste (De la Serna. 2003. Linares. 2002)

El SRA tiene como acciones principales regular la presión arterial, el tono vascular (López. 2007. Ye y cols. 2003.), la volemia, facilitar la transmisión simpática, participar en la remodelación ventricular de personas con infartos e hipertensión, y en la remodelación vascular. (López. 2007). Éste sistema también está involucrado en la disfunción del endotelio vascular y apoptosis, peroxidación de lipoproteínas, producción de citoquinas proinflamatorias, proliferación de células de músculo liso vascular, y síntesis de matriz vascular, los cuales son mecanismos importantes en la formación y la progresión de la aterosclerosis (Ye y cols. 2003).

Una de las hormonas considerada más importantes del SRA es la angiotensina II, ésta como se mencionó anteriormente es producida por la ECA y tiene acciones en sus principales órganos diana: vasos sanguíneos, riñones, glándulas suprarrenales y corazón para la regulación de sus funciones, tiene como acciones principales la regulación de la presión sanguínea, contribuye a la regulación de la presión arterial media, provoca cambios hemodinámicos en el riñón a causa de la vasoconstricción, tiene acción mitogénica, participa en la regulación del tono vasomotor, del crecimiento celular y de apoptosis, tiene características proinflamatorias y estimula la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y vasoconstrictores como la endotelina ET-1, es un factor muy importante de la integridad anátomo-funcional de la pared arterial y en procesos que regulan la presión arterial, es capaz de tener acciones protrombóticas, al modificar el balance fibrinolítico, estimula la diferenciación de los monocitos a macrófagos y aumenta la expresión de receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, cuando hay hipertrofia en el corazón, esta hormona deprime la función diastólica. (Leri y cols.1998. de la Serna en el 2003), también ejerce efectos autocrinos-paracrinos sobre las funciones tisulares locales y participa en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares (López. 2007. Wolf y cols. 2004).

Esta hormona también se puede convertir en un factor de riesgo cuando sus niveles son elevados más de lo requerido en la regulación vascular, en el balance electrolítico (López. 2007) y en la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares (Van Geel y cols.2000), provocando HTA, remodelación vascular, cardíaca y renal; las cuales están también relacionadas con el infarto de miocardio, falla cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular (ACV) y diabetes tipo II. (Thomas. 2005)

En este caso, la AII se une a receptores de superficie de membrana específicos con siete dominios transmembranales (Mendoza. 2003) (Ye y cols. 2003), acoplados a proteínas G (Mendoza. 2003), así ejerce sus acciones (Molina. 2007) y se activan sistemas de señalamiento, los cuales van a mediar las acciones de dicha hormona (Linares. 2002. López. 2007. Barber y cols. 2003. Sánchez. 2003).

Los tipos de receptores más importantes de la angiotensina II son los AT1 y los AT2 (López. 2007. Molina. 2007 Abdollahi y cols. 2005. Ye y cols. 2003); La AII se une con la misma facilidad a cualquiera de los 2 receptores, por lo cual la acción funcional dependerá de qué receptor se encuentre con más expresión (Santeliz y cols. 2008), por lo general el receptor dominante es el AT1 (Abdollahi y cols. 2005), ya que los receptores AT2 se expresan principalmente durante el periodo fetal y se asocian con la diferenciación y regeneración celular (Santeliz y cols. 2008). Éstos receptores presentan una geometría similar con cadenas de polipéptidos que incluyen 359 aminoácidos para el AT1 y 363 para el AT2 (Mendoza. 2003). Pero están ubicados en cromosomas diferentes, el AT1 está en el cromosoma 3 y el AT2 en el X (Consenso colombiano sobre antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), 2002). La presente investigación se enfoca específicamente en el AT1.

1.1.2 ESTRUCTURA DEL AT1:

Los receptores acoplados a proteínas G representan la superfamilia más grande de receptores en los humanos. Éstos son sensores intrincados y transductores,

también son fundamentales en la fisiología celular y las enfermedades. (Thomas. 2005).

El AT1 pertenece a la superfamilia de las proteínas G de recubrimiento transmembranal tiene una masa molecular de 41 KDa y es codificado por el gen AGTR1 que se encuentra en el cromosoma 3q21–25, (Santeliz y cols. .2008, <http://howdy.jst.go>). Tiene 60 kb incluyendo 5 exones y 4 intrones; el tamaño de los exones va desde 59 a 2014 bp, el exón 5 es el más largo y el único codificante (Abdollahi y cols. 2005. Su B, Martin y cols.1994, Guo y cols.1994, Curnow y cols.1992), y los primeros 4 exones se encuentran en la región 5' no traducida (UTR) (Abdollahi y cols. 2005).

Investigaciones realizadas en la secuencia codificante del AT1 han buscado detallar polimorfismos y mutaciones puntuales que interaccionaran con enfermedades cardiovasculares (Bonnardeaux y cols. 1994, Rolfs y cols. 1994), sugiriendo de esta manera que determinados defectos genéticos en el AT1 son responsables de algunas formas de hipertensión y en general de otras ECV, debido a que la respuesta funcional a la infusión de Ang II está alterada (Williams y cols. 1992).

El polimorfismo mas estudiado del AT1 es el A1166C que se encuentra en la región 3' no traducida del ARNm (Linares. 2002, Gardemann y cols.1998, Van Geel y cols.2000), corresponde a una sustitución de adenina (A) por citosina (C) en la posición 1166 del nucleótido en el gen AGTR1 (Jalil y Ocaranza. 2002. Ye y

cols. 2003. Amant y cols.1997). Por esta razón cuando la adenina está presente el alelo se denomina A y cuando una citocina está presente el alelo se denomina C, de igual manera los genotipos de éste polimorfismo serían: AA, AC y CC. (Gardemann y cols.1998, Van Geel y cols. 2000).

1.1.3 ACCIONES/FUNCIONES DEL AT1:

La Angiotensina II se une a receptores de superficie de membrana específicos con siete dominios transmembranales (Mendoza. 2003) (Ye y cols. 2003), acoplados a proteínas G (Mendoza. 2003), así ejerce sus acciones (Molina. 2007) y se activan sistemas de señalamiento, los cuales van a mediar las acciones de dicha hormona (Linares. 2002. López. 2007, Consenso colombiano sobre antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), 2002, Barber y cols. 2003, Wolf y cols. 2004, Gardemann y cols.1998, Sánchez. 2003).

La acción que mejor se ha descrito de las cascadas bioquímicas de señalización de la angiotensina II a través de su receptor AT1 es la vasoconstrictora, la cual es la de la fosfolipasa C_{β} en donde la unión de la angiotensina II al AT1 activa a la proteína $G_{q/11}$, éste estimula a la enzima fosfolipasa $C_{\alpha 1}$, luego esta enzima hidroliza el fosfatidilinositol-(4,5)- bífosfato (PIP_2) para poder sintetizar los segundos mensajeros inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol. Después el IP_3 promueve la liberación de Ca^{2+} hacia el citosol por medio de la unión a los receptores de membrana del retículo sarcoplásmico,; entonces el aumento de Ca^{2+} hace contraer al músculo liso. (Berk & Corson, 1997. Van Bilsen, 1997. Mendoza. 2003. Thomas. 2005).

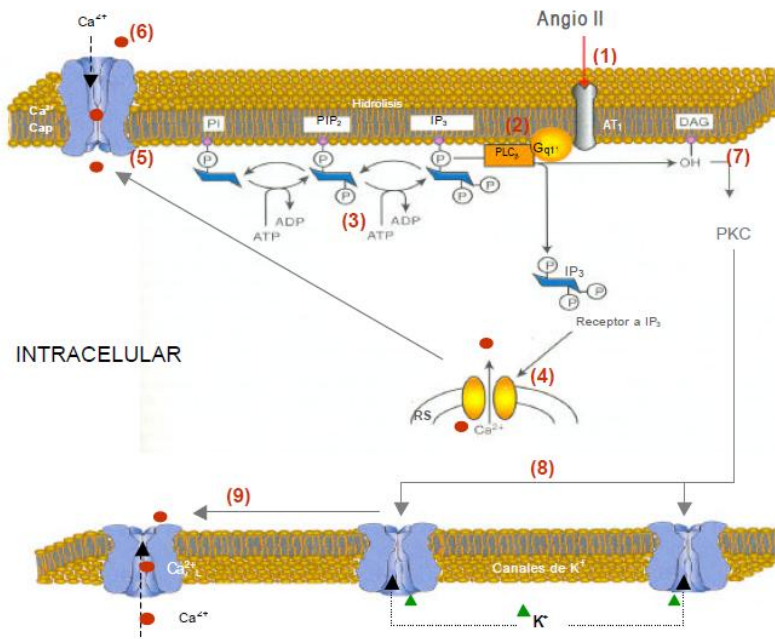


Figura 2: Cascada de señalización de la angiotensina II en el músculo liso vascular. Tomado de (Mendoza. 2003)

Mediante la activación de sus receptores, se producen la mayoría de los efectos negativos de la Angiotensina II (Ang II) (Jalil y Ocaranza. 2002, Santeliz y cols. 2008, Amant y cols. 1997, Thomas. 2005), la cual ejerce la mayoría de acciones sobre los riñones, el corazón, las arterias, sistema nervioso central y periférico y las glándulas adrenales, (Santeliz y cols. 2008). Estas acciones directa o indirectamente, afectan la homeostasis cardiovascular y participan en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial (HTA), la aterosclerosis, la insuficiencia cardiaca y renal, (Fernández y cols. 2006), vasoconstricción arterial, síntesis y liberación de aldosterona, inducción de crecimiento celular, hipertrofia ventricular (López. 2007, Jalil y Ocaranza, 2002, Molina. 2007), activación del sistema nervioso simpático, liberación de vasopresina y reabsorción de agua y sodio a través del riñón. Su

acción autocrina y paracrina activa la proliferación de fibroblastos y formación de matriz extracelular (Molina. 2007).

El AT1 contribuye al remodelamiento cardiovascular, favorece la proliferación muscular (Wolf y cols. 2004), activa los macrófagos, e incrementa su capacidad de adhesión a la pared vascular, facilitando el desarrollo de la placa aterosclerótica. (Sánchez. 2003), es un vasoconstrictor que regula la presión sanguínea y el tono vascular (Van Geel y cols.2000), modula procesos de crecimiento, interacción con procesos endocrinos y nervioso central, liberación de catecolaminas, control de la síntesis de aldosterona y control de la sed (Timmermans PB y cols.1993, citado por Linares. 2002).

Según Li D, y cols.2000, las LDL oxidadas producen un aumento de la expresión de los receptores AT1, no sólo en las células musculares sino también en las lesiones ateroscleróticas. Esto sugiere que la angiotensina II ayuda al desarrollo de aterosclerosis y también que la angiotensina II es potenciada por la hipercolesterolemia, de tal manera que se forma un ciclo.

Estos efectos brindan al AT1 un papel inflamatorio, remodelador y patológico importante al promover la acumulación de células inflamatorias y edema en los eventos agudos como el accidente cerebrovascular (ACV) y cardiopatía isquémica (Santeliz y cols. 2008).

Por todas las funciones que desempeña el AT1, se ha asumido según Tiret L y cols.en (1994), que el gen de este receptor puede estar relacionado con ECV como la enfermedad isquémica del corazón.

1.2 PERFIL LIPÍDICO:

El perfil lipídico son un grupo de pruebas de laboratorio que sirven para ayudar a determinar el riesgo de padecer ECV, como infartos o accidentes cerebrovasculares causados en gran parte por la aterosclerosis, que es un efecto directo de alteraciones en el perfil lipídico. Como su nombre lo indica, esta serie de pruebas consisten en la determinación de colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-VLDL, c-LDL; éstos últimos calculados con la fórmula de Friedewald – Fredrickson (1972). También se puede calcular a partir de estos datos el índice arterial, que es un indicador del daño arterial (labtestsonline.org/understanding/analytes/lipid/glance.html, ATP III).

1.3 ANTECEDENTES:

Como se ha mencionado anteriormente el SRA ha sido asociado a diferentes factores de riesgo para ECV, pero es poca la bibliografía disponible de la relación del polimorfismo A1166C del AT1 con el perfil lipídico; por lo cual se hace referencia general de las asociaciones de dicho polimorfismo con diferentes factores riesgo CV.

En trabajos realizados por Bonnardeaux A y cols. (1994) y Wang y cols.(1997), donde identificaron el polimorfismo en Paris y en Australia respectivamente, encontraron que el cambio A1166C del gen del AT1 mostró un aumento significativo en la frecuencia alélica del alelo C en sujetos hipertensos.

Berge y cols. (1997) en una investigación realizada en Hombres y mujeres de Noruega, encontraron que el alelo C del polimorfismo A1166C del gen del AT1 estaba asociado al riesgo de sufrir infarto de miocardio, pero esto lo observaron en sujetos varones con ausencia de factores de riesgo CV. En apoyo a esto, Amant y cols. (1997) asociaron el genotipo CC del polimorfismo A1166C del gen del AT1 a la vasoconstricción arterial coronaria en Francia en sujetos con arterias coronarias normales, algo que puede jugar un papel en la expresión clínica de la arterioesclerosis coronaria, y por ende, en el infarto de miocardio. Nakauchi y cols. (1996) anteriormente ya habían observado relación entre el alelo C y la estenosis arterial coronaria en población Japonesa.

Un estudio realizado por Spiering W y cols. (2000) en Holanda, mostró que este polimorfismo (A1166C) ha sido ligado al aumento de la respuesta fisiológica a la angiotensina II, y también se asocia con un incremento en la actividad vasoconstrictora en respuesta a la angiotensina II en pacientes hipertensos, en este caso el alelo C está asociado con sensibilidad incrementada a la Ang II y con una incidencia incrementada de enfermedades cardiovasculares encontradas en pacientes con 1 o 2 alelos C. Ésta asociación con la hipertensión arterial, la vasoconstricción arterial y la hipertrofia cardíaca, es difícil de interpretar porque

sigue siendo desconocido en donde la variación en una región no codificante es asociada con una diferencia en la recepción de angiotensina II (García. 2001)

El estudio realizado por Van Geel y cols. (2000) en Holanda, demostró que el polimorfismo A1166C del gen AT1 está asociado con un incremento en la respuesta de la angiotensina II en arterias humanas aisladas.

Se ha observado por parte de Bonnardeaux A, en 1994, que la frecuencia del alelo C es alta en personas con hipertensión, sugiriendo que este polimorfismo puede estar en desequilibrio ligado con una mutación funcional que altera la receptividad de la angiotensina II.

Lapierre A y cols. (2006) realizaron un estudio en Argentina, en el cual las personas que presentaban el genotipo AC mostraron niveles altos de CT, c-LDL e índice de masa corporal, en comparación con las personas con el genotipo AA, a pesar de que no fueron resultados estadísticamente significativos, estos datos sugieren que el genotipo AC está relacionado con estas variables bioquímicas para dicha población.

Un estudio realizado en Francia por Benetos y cols. (1996) indicó que el alelo C del AT1 estaba asociado directamente con rigidez aórtica, además en los

genotipos AC y CC, más no en el AA, había una correlación positiva con la relación del CT y del c-HDL

Morisawa y cols. (2001); en un estudio realizado en Japón mostraron que el polimorfismo AC y el alelo C fueron asociados con individuos hipertensos que tenían hipercolesterolemia.

La respuesta incrementada de arterias de sujetos homocigotos para el alelo C del polimorfismo A1166C del AT1, proporciona una posible explicación para el incremento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares en dichos sujetos. (García. 2001).

Como se puede observar no hay muchos antecedentes disponibles en donde se demuestre la relación del AT1 (especialmente el polimorfismo A1166C) con factores de riesgo para las ECV mencionadas anteriormente, como parámetros bioquímicos, por ejemplo lípidos sanguíneos.

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El receptor AT1 de la angiotensina II es un componente fundamental del SRA, así como su variabilidad genética y relación con diferentes factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares (a partir de características bioquímicas de riesgo como el perfil lipídico), las cuales afectan aproximadamente al 20% de la población adulta de la mayoría de los países.

Los genotipos de riesgo de los diferentes polimorfismos de este sistema se han asociado con complicaciones cardiovasculares en diferentes poblaciones (Linares. 2002). Van Geel y cols. (2000), propusieron que una posible explicación para el aumento de sufrir alguna ECV, es la respuesta que se presenta incrementada en arterias de personas que presentan una homocigosis para el alelo C del receptor AT1, esto indica que el polimorfismo A1166C puede estar relacionado con personas que tienen factores de riesgo de ECV, como el perfil lipídico alterado, pero al haber pocos reportes disponibles, se hace necesario establecer valores de referencia propios para este receptor en personas entre 8 a 86 años de edad en la población Quindiana, y correlacionar estos parámetros entre sí para poder determinar si existe o no relación de las frecuencias alélicas y genotípicas con el perfil lipídico.

3.0 JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial se ha observado una mayor prevalencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular modificables (dieta, tabaquismo, alcohol, sedentarismo, socio-culturales) y no modificables (sexo, edad, etnia, herencia), pero es poco considerado el impacto clínico de factores genéticos sobre las ECV. Entre estos factores están los que son determinados por el SRA, el cual juega un importante papel en el desarrollo de las ECV por las acciones de la angiotensina II sobre las estructuras vasculares.

Debido a que en el Departamento del Quindío no hay estudios donde se demuestre la relación del perfil lipídico y del polimorfismo A1166C del AT1, y al haber pocos reportes sobre las estadísticas de riesgos de sufrir ECV basadas en factores genéticos en esta región, es importante establecer valores de referencia de la distribución alélica de dicho polimorfismo y dilucidar si hay o no relación con el perfil lipídico.

Con este tipo de estudios de asociaciones de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, identificar una interacción entre factores de riesgo ambientales y genéticos, podría ayudar a obtener estrategias preventivas que reduzcan las complicaciones CV en esta población.

4.0 OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

Identificar el polimorfismo A1166C del gen del receptor AT1 de la angiotensina II en una muestra poblacional y establecer su relación con el perfil lipídico.

4.2 Objetivos Específicos:

- Determinar frecuencias alélicas y genotípicas en la población del Quindío para el gen del receptor AT1 de la angiotensina II.
- Relacionar el polimorfismo A1166C del gen del receptor AT1 de la angiotensina II con el perfil lipídico.

5.0 METODOLOGÍA

5.1 Población de estudio: Este es un tipo de estudio descriptivo; el cual se realizó en hombres y mujeres del departamento del Quindío que han participado voluntariamente en diferentes proyectos llevados a cabo en el laboratorio de Bioquímica y Genética de la Universidad del Quindío, quienes al momento de la toma de la muestra de sangre firmaron un consentimiento informado dando así su autorización para que dicha muestra fuera utilizada en investigaciones futuras. El tamaño de la muestra fue de 726 individuos entre 8 y 86 años de edad.

5.2 Definición de variables, procedimientos y mediciones: Las variables que se tuvieron en cuenta fueron las siguientes: lípidos sanguíneos medidos en miligramos sobre decilitro (mg/dl), genotipo del polimorfismo A1166C del AT1, edad y sexo.

Tras tomar las muestras de sangre, 5ml en tubo vacutainer seco para la obtención de suero; y 5ml en tubo con EDTA como anticoagulante para hacer la extracción de ADN, dichas muestras fueron almacenadas en congeladores del laboratorio de bioquímica y genética a 4°C.

5.3 Evaluación del perfil lipídico: Se midió en suero por métodos enzimáticos, se analizaron el colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y colesterol HDL (c-HDL) con el kit comercial Será-Pak Plus de la casa comercial Bayer S.A, el colesterol VLDL (c-VLDL) y colesterol LDL (c-LDL) se determinaron con los métodos de Friedewald – Fredrickson (1972). El índice arterial se calculó con la relación CT/c-HDL. Los valores normales de referencia para el perfil lipídico según los estándares (ATP III) son los siguientes:

Tabla 1: Valores normales de referencia para el perfil lipídico

Variables		Valores normales
Colesterol (CT)	Total	Hasta 200 mg/dl
Triglicéridos (TG)		Hasta 150 mg/dl
Colesterol (c-HDL)	HDL	45 – 65 mg/dl
Colesterol (c-VLDL)	VLDL	30 - 40 mg/dl
Colesterol (c-LDL)	LDL	Hasta 130 mg/dl
Índice arterial (IA)		Hasta 3.5

5.4 Extracción de ADN: La extracción del ADN se realizó a partir de sangre total utilizando el kit Wizard Genomics DNA purification de la casa comercial

PROMEGA y siguiendo las indicaciones del fabricante. Después de la extracción se hizo una electroforesis en gel de agarosa al 1% teñido con bromuro de etidio para determinar la presencia del ADN.

5.5 Evaluación del polimorfismo A1166C del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT1) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

Se llevo a cabo una PCR anidada o nested, la cual consistió en dos PCR consecutivas así:

Primera PCR, inespecífica o long: se llevo a cabo para amplificar el gen AT1, se utilizaron 5 µL de ADN, Buffer 10 X, dNTP'S 0.25 mM, primers 0.4 pmol, MgCl₂ 2 mM y Taq ADN polimerasa 0.05 U/µL.

Las condiciones utilizadas para la PCR fueron: denaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, 35 ciclos de denaturalización a 94°C por 20 segundos, alineamiento a 65°C por 30 segundos, extensión a 68°C por 3 minutos y una extensión final a 68°C por 20 minutos. Los primers utilizados fueron los siguientes:

Forward= 5´- TCCTCAAAGTCGAGCCCTACCTCCTACG-3´

Reverse= 5´- TGATTTTTGACCGGGGAAGCTAAACATGA-3´

Posteriormente se realizó la segunda PCR, específica o anidada a partir del amplificado obtenido de la primera PCR para determinar el polimorfismo A1166C en el exón 5 del gen AT1, para la realización de la segunda PCR se procedió de la siguiente manera:

A 2 μ L del producto de la primera PCR, se adicionó: Buffer 10 X (1%), dNTP'S 0.2 mM, primers 2.2 pmol, $MgCl_2$ 2 mM y Taq ADN polimerasa 0.05 U/ μ L con las siguientes condiciones para la PCR: desnaturalización inicial de 94°C por 2 minutos, seguido de 25 ciclos de desnaturalización a 94°C por 1 minuto, alineamiento a 58°C por 1 minuto, extensión a 72°C por 1 y una extensión final a 72°C por 2 minutos. Los primers utilizados fueron los siguientes:

Específico para el alelo A=

5'-TCTGCAGCACTTCACTACCAAATGAACA-3'

Específico para el alelo C=

5'- TCTCCTTCAATTCTGAAAAGTAGCTGAG-3'

Forward= 5'- GCCAAATCCCACTCAAACCTTTCAACAA-3'

Reverse= 5'- AAGCAGGCTAGGGAGATTGCATTTCTGT-3'

El amplificado se visualizó en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. Los resultados se interpretaron según el peso molecular de las bandas obtenidas, como lo muestran la tabla 2 y la figura 2 que fue una de las fotografías tomadas en el laboratorio al momento de la interpretación de los resultados.

Tabla 2: Bandas esperadas para el polimorfismo A1166C del AT1

Polimorfismo	Tamaño de la banda (bp)
AA	Una banda de 251bp
AC	Dos bandas de 251bp y 224bp
CC	Una banda de 224bp

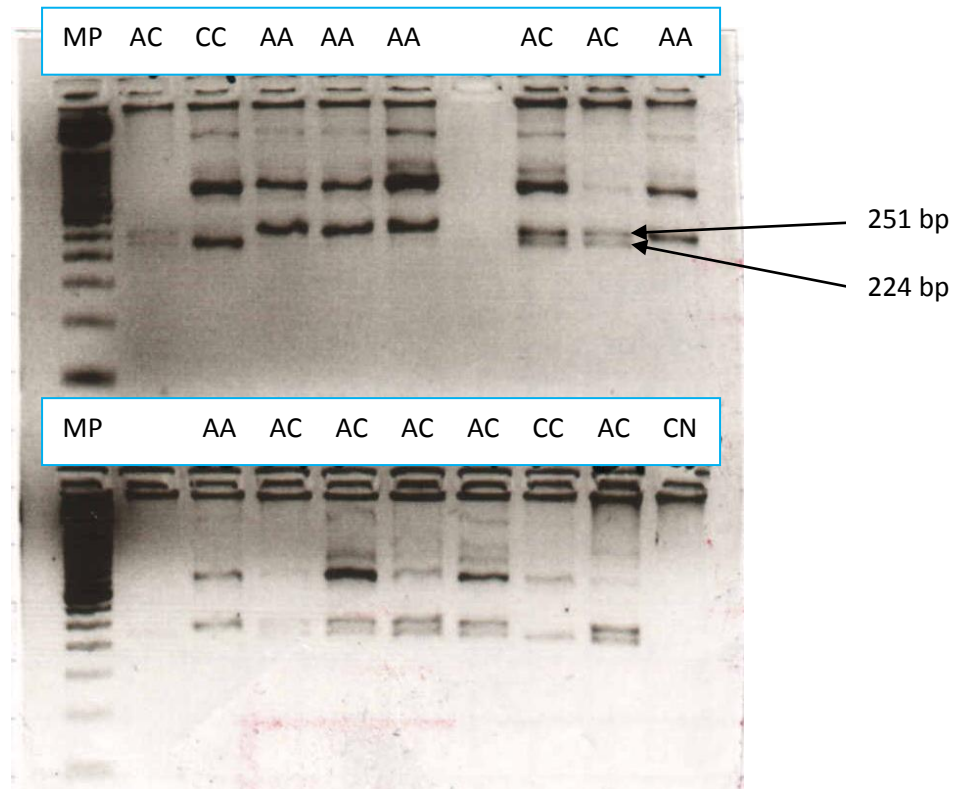


Figura 3. Electroforesis de PCR del polimorfismo A1166C del AT1.

5.6 Análisis Estadístico: La población se dividió en 3 grupos, Niños/Niñas de 8 a 15 años, hombres mayores de 15 años y mujeres mayores de 15 años; para cada grupo se calcularon la media, la desviación estándar (DS) y las frecuencias genotípicas y alélicas del AT1. A las frecuencias genotípicas y alélicas se les realizó una prueba de chi cuadrado para determinar si la población se encontraba distribuida o no de acuerdo al equilibrio Hardy – Weinberg.

De igual manera se calcularon la media y la DS para cada uno de los componentes del perfil lipídico. Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al perfil lipídico entre los grupos se realizó en primer lugar la prueba de Kolmogorov – Smirnov para saber si los datos eran o no paramétricos, y en segundo lugar, como todos los datos eran no paramétricos se hizo la prueba de Kruskal-Wallis.

Para comparar el perfil lipídico con el genotipo se realizó la prueba de Kruskal-Wallis ya que los datos eran no paramétricos; y para comparar los alelos con el perfil lipídico se hizo la prueba de Mann-Whitney ya que los datos eran no paramétricos.

Los programas utilizados para el análisis de las variables fueron Microsoft Excel 2003, software SPSS versión 18.0 para Windows.

6.0 RESULTADOS

En total se colectaron 726 muestras de sangre de individuos con edades entre 8 y 86 años de edad, quienes previamente habían firmado el consentimiento informado.

De los 726 individuos, 108 comprendían el grupo de Niños/Niñas con edades desde los 8 a los 15 años de edad, 384 eran hombres de 16 a 86 años de edad y 234 eran mujeres de 16 a 86 años de edad; los promedios de la edad se pueden ver en la tabla 3. La población no se encontraba distribuida de acuerdo al equilibrio Hardy-Weinberg.

Los resultados de la media y la desviación estándar del perfil lipídico en la población estudiada se muestran en la tabla 3, estos datos indican que el perfil lipídico para esta población se encuentra dentro de los valores normales (según los valores de referencia descritos en la tabla 1), exceptuando el colesterol HDL (c-HDL) tanto para Niños/Niñas (38.99 mg/dl), hombres (38.03 mg/dl) y mujeres (41.41 mg/dl) que se encuentra por debajo de su valor normal que es entre 45 y 65 mg/dl y el índice arterial (IA) tanto para Niños/Niñas (3.97), hombres (4.45), y mujeres (4.45), el cual se encuentra por encima del valor recomendado (hasta 3.5).

Al comparar el perfil lipídico entre los grupos estudiados (Niños/Niñas, hombres y mujeres), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el colesterol ($p= 0.000$), triglicéridos ($p= 0.000$), c-HDL ($p= 0.002$), c-VLDL ($p= 0.000$) y el c-LDL ($p= 0.044$).

Tabla 3. Promedio perfil lipídico población dividida en Niños/Niñas, hombres y mujeres

Grupo	Niños/Niñas n= 108	Hombres n= 384	Mujeres n= 234	P
Variable	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	
Edad (años)	12.01 \pm 2.15	58.24 \pm 16.39	56.99 \pm 18.28	-
Colesterol (mg/dl)	151.35 \pm 28.06	161.53 \pm 38.14	172.44 \pm 45.62	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	113.83 \pm 71.85	149.46 \pm 73.41	144.27 \pm 62.18	0.000
c-HDL (mg/dl)	38.99 \pm 8.58	38.03 \pm 9.26	41.41 \pm 11.32	0.002
c-VLDL (mg/dl)	22.44 \pm 13.42	29.39 \pm 13.31	28.55 \pm 11.83	0.000
c-LDL (mg/dl)	89.88 \pm 25.24	93.81 \pm 35.60	102.32 \pm 43.94	0.044
IA	3.97 \pm 0.94	4.45 \pm 1.60	4.45 \pm 1.68	NS

NS= No significativo

Las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo A1166C del AT1 se observan en la tabla 4, las cuales no se distribuyen de acuerdo al equilibrio Hardy – Weinberg. Además, se encontró que el genotipo más frecuente fue el AA seguido por el AC y por último el CC.

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas de la población

Genotipo	N	Porcentaje (%)
AA	461	63.49
AC	210	28.92
CC	55	7.57
Alelos		
A	1132	77.96
C	320	22.03

Al evaluar la relación entre los niveles séricos de lípidos y los genotipos del polimorfismo A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II (AT1) (Tabla 5), no se evidencian diferencias significativas a excepción de las mujeres, en las cuales el resultado de los triglicéridos mostró ser significativo, presentando el valor mas alto el genotipo AA (149.71mg/dl).

La comparación entre el perfil lipídico y los alelos A y C en los diferentes grupos se presenta en la tabla 6. Se observaron diferencias significativas entre el CT ($p=0.034$) y el IA ($p=0.045$) de las mujeres comparándolo entre los alelos A y C, los valores más altos fueron relacionados con el alelo A para ambas variables (CT= 174.44mg/dl e IA= 4.53), se debe mencionar que los valores del colesterol están dentro de los valores normales aunque los de IA no, lo que puede sugerir un posible deterioro arterial.

Tabla 5. Perfil lipídico comparado con los genotipos en los grupos de la población estudiada.

Genotipos	Grupos	AA Niños/Niñasn=75 Hombres n=228 Mujeres n=158 Media ± DS	AC Niños/Niñasn=30 Hombres n=120 Mujeres n=60 Media ± DS	CC Niños/Niñasn=3 Hombres n=36 Mujeres n=16 Media ± DS	p
Colesterol (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	150.92 ± 29.08	155.02 ± 25.48	125.50 ± 14.34	NS
	Hombres n= 384	162.08 ± 35.42	161.53 ± 42.81	158.00 ± 39.15	NS
	Mujeres n= 234	176.45 ± 46.54	163.76 ± 43.91	165.19 ± 41.06	NS
Triglicéridos (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	117.78 ± 75.01	103.54 ± 66.40	117.83 ± 43.60	NS
	Hombres n= 384	148.79 ± 73.54	145.74 ± 61.81	166.14 ± 102.81	NS
	Mujeres n= 234	149.71 ± 64.33	130.08 ± 59.98	143.37 ± 41.82	0.047
HDL (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	38.49 ± 8.97	40.80 ± 7.62	33.50 ± 4.27	NS
	Hombres n= 384	38.22 ± 9.05	38.21 ± 9.80	36.25 ± 8.71	NS
	Mujeres n= 234	40.87 ± 11.16	41.97 ± 11.05	44.55 ± 13.85	NS
VLDL (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	23.23 ± 14.04	20.35 ± 12.26	23.56 ± 8.72	NS
	Hombres n= 384	29.05 ± 12.94	29.14 ± 12.36	32.33 ± 18.01	NS
	Mujeres n= 234	29.58 ± 12.26	25.80 ± 11.25	28.67 ± 8.36	NS
LDL (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	89.15 ± 24.67	93.86 ± 27.02	68.43 ± 7.07	NS
	Hombres n= 384	94.21 ± 32.62	94.40 ± 40.81	89.35 ± 35.84	NS
	Mujeres n= 234	104.80 ± 43.79	95.98 ± 43.64	101.59 ± 46.85	NS
IA	Niños/Niñas n= 108	4.02 ± 0.98	3.85 ± 0.89	3.70 ± 0.10	NS
	Hombres n= 384	4.42 ± 1.51	4.46 ± 1.75	4.57 ± 1.69	NS
	Mujeres n= 234	4.61 ± 1.75	4.11 ± 1.47	4.12 ± 1.52	NS

Tabla 6. Perfil lipídico comparado con alelos en la población separada por grupos

Variables	Grupos	Alelos		p
		A Niños/Niñas n= 180 Hombres n= 576 Mujeres n=376 Media ± DS	C Niños/Niñas n= 36 Hombres n= 192 Mujeres n=92 Media ± DS	
Colesterol (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	151.61 ± 28.41	150.10 ± 26.19	NS
	Hombres n= 384	161.97 ± 37.01	160.21 ± 41.31	NS
	Mujeres n= 234	174.44 ± 46.12	164.25 ± 42.50	0.034
Triglicéridos (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	115.41 ± 73.44	105.92 ± 62.45	NS
	Hombres n= 384	148.15 ± 71.15	153.39 ± 79.70	NS
	Mujeres n= 234	146.61 ± 63.72	134.70 ± 54.31	NS
HDL (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	38.88 ± 8.76	39.58 ± 7.61	NS
	Hombres n= 384	38.22 ± 9.20	37.47 ± 9.41	NS
	Mujeres n= 234	41.05 ± 11.12	42.87 ± 12.00	NS
VLDL (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	22.75 ± 13.73	20.89 ± 11.60	NS
	Hombres n= 384	29.07 ± 12.80	30.34 ± 14.71	NS
	Mujeres n= 234	28.98 ± 12.12	26.80 ± 10.34	NS
LDL (mg/dl)	Niños/Niñas n= 108	89.93 ± 24.99	89.62 ± 26.51	NS
	Hombres n= 384	94.25 ± 34.42	92.51 ± 38.92	NS
	Mujeres n= 234	103.39 ± 43.77	97.93 ± 44.34	NS
IA	Niños/Niñas n= 108	3.99 ± 0.96	3.83 ± 0.81	NS
	Hombres n= 384	4.43 ± 1.56	4.50 ± 1.72	NS
	Mujeres n= 234	4.53 ± 1.72	4.11 ± 1.47	0.045

7.0 DISCUSIÓN

Las diferencias estadísticamente significativas encontradas para los grupos de este estudio en cuanto al perfil lipídico, específicamente colesterol, (151.35mg/dl, 161.53mg/dl y 172.44mg/dl, para Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente), triglicéridos (113.83 mg/dl, 149.46 mg/dl y 144.27 mg/dl, para Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente), c-HDL (38.99 mg/dl, 38.03 mg/dl y 41.41mg/dl, para Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente), c-VLDL (22.44 mg/dl, 29.39mg/dl y 28.55mg/dl, para Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente) y c-LDL (89.88mg/dl, 93.81 mg/dl y 102.32 mg/dl, para Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente), eran de esperarse ya que el metabolismo lipídico está en constantes cambios durante el ciclo de vida, sumando también el papel que juega la dieta en el mismo; estos cambios son atribuidos a que desde el nacimiento el perfil lipídico muestra diversas variaciones, aumentándose más rápidamente en niños y niñas que son alimentados con leche materna y teniendo periodos iguales para ambos sexos especialmente entre los 4 y los 10 años de edad.

A partir de los 10 años de edad el perfil lipídico tiene cambios drásticos, el colesterol disminuye mas rápidamente en hombres, por lo cual en los 16-17 años de edad aproximadamente las mujeres presentan niveles un poco más elevados pero estables de colesterol, pero a partir de los 17 años los hombres van aumentando los niveles de éste hasta alcanzar los niveles propios de la edad adulta, y las mujeres van a tener más estables sus niveles de colesterol y en general de lípidos hasta la edad premenopáusica (Repáraz y cols. 1998) en dónde

estos sufren cambios debido a alteraciones hormonales, ya que en la premenopausia los estrógenos tienen un efecto protector, los cuales tienen un efecto normalizador sobre las lipoproteínas, aunque se debe aclarar que los mecanismos por los cuales los estrógenos causan estos cambios aun no están claros.

Cabe decir que a pesar que el CT aumenta en los hombres gradualmente hasta los 60 años de edad aproximadamente, en esta población se evidenciaron valores mas elevados en las mujeres que en los hombres (161.53mg/dl y 172.44 mg/dl para hombres y mujeres respectivamente), lo cual puede deberse a que la media de la edad de las mujeres es de 56.99 años, lo cual indica que están en edad posmenopáusica (Casado y cols. 1996), y por lo tanto al estar en un desbalance hormonal no tienen la protección que los estrógenos les otorgan.

Como se mencionó anteriormente, la dieta es un buen determinante del perfil lipídico ya que entre otros, las grandes cantidades de carbohidratos, pueden elevar los niveles de triglicéridos debido al aumento de su síntesis en el hígado, también la actividad de la lipoprotein lipasa se ve reducida, lo cual induce hipertrigliceridemia (Ojeda y cols. 2010). Aunque la población no presentó alteraciones en todo el perfil lipídico y en especial hipertrigliceridemia, la mala alimentación podría acentuar más rápidamente los cambios en el perfil lipídico entre los grupos, pudiendo ser ésta a su vez la causante de un c-HDL por debajo del valor recomendado, que también podrían ser un reflejo de que la población no está haciendo ejercicio aeróbico el cual ha mostrado ser un factor protector para las enfermedades cardiovasculares ya que ayuda a reducir la presión sanguínea,

los niveles de lípidos en sangre y ayuda a que la respuesta vasodilatadora del cuerpo aumente (Romero. 2009), suponiendo un riesgo para la salud cardiovascular de las personas del estudio.

En el presente estudio se pudo observar que aunque los niveles de CT (151.35 mg/dl, 161.53mg/dl y 172.44mg/dl, para Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente) se encuentran dentro de los valores normales (<200 mg/dl) según los estándares presentados por el ATPIII, los valores de c-HDL (38.99 mg/dl, 38.03mg/dl y 41.41mg/dl, para Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente) se encontraron por debajo de los valores estándar (45 – 65 mg/dl), observándose de esta manera valores atípicos de IA, (3.97, 4.45 y 4.45 en Niños/niñas, hombres y mujeres respectivamente). El Índice Arterial (IA) o índice aterogénico de Castelli es el resultado de la relación del colesterol total y el c-HDL ($IA = CT/c-HDL$), este índice se desarrolló para evaluar el riesgo cardiovascular que tiene una persona según sus valores de lípidos en sangre (Orgaz y cols. 2007).

Estos resultados posiblemente indican que en la población estudiada el c-HDL no está ejerciendo un efecto protector sobre el sistema cardiovascular contribuyendo así a un posible daño y deterioro arterial, corroborando de esta manera los resultados obtenidos por Arias y cols. (1997) en donde sugieren al IA como un posible indicador del riesgo de padecer ECV.

La distribución de las frecuencias de los genotipos del AT1 depende de la población que se estudie, como lo muestra Liu y cols. (2002) en un estudio donde compararon diferentes regiones del mundo encontrando que la frecuencia del genotipo CC en poblaciones asiáticas fue menor que en poblaciones caucásicas; la frecuencia del alelo C en el estudio realizado por Lapierre y cols. (2006) en una población latina fue similar al valor reportado para poblaciones caucásicas y mayor que en poblaciones asiáticas. Se debe mencionar que este genotipo y alelo dentro de las poblaciones caucásicas son los de menor frecuencia, al igual que en el presente estudio, en donde se evidenció que el genotipo CC (CC=55) y el alelo C (C=320) presentaron las menores frecuencias en esta población, inversamente los genotipos AA (AA=461) y AC (AC= 210) y el alelo A (A=1132) fueron más frecuentes en la población estudiada.

Aunque las distribuciones de las frecuencias para esta población sean similares a las de otras poblaciones, no necesariamente se tienen que comportar igual con respecto a las variables que han sido tenidas en cuenta para relacionarlas con dicho polimorfismo.

Los resultados obtenidos muestran que en las mujeres del estudio hay una relación estadísticamente significativa ($p=0.047$) entre los TG y los genotipos, mostrando el valor más alto de los mismos en el genotipo AA (149.71mg/dl).

También se encontró una relación estadísticamente significativa entre el CT, IA y el alelo A ($p=0.034$ y 0.045 , respectivamente) mostrando que los valores más altos de los mismos son de 174.44 mg/dl y 4.53 para este alelo respectivamente, estos resultados son contrarios a los reportados por Benetos y cols. (1996) en un estudio realizado en Francia en donde indicaron que el alelo C del AT1 estaba asociado directamente con rigidez aórtica, y una correlación positiva fue observada entre la relación del CT y del c-HDL en los genotipos AC y CC, pero no en los AA. Ellos sugieren que el gen del AT1 está involucrado en el desarrollo de rigidez aórtica en hipertensos y que puede modular los efectos de los lípidos en las grandes arterias. Esas investigaciones apoyan la hipótesis de que la presencia del alelo C puede alterar la expresión del gen del AT1, o incrementar los efectos adversos del colesterol al sistema vascular general.

En Holanda Spiering W y cols. (2000) realizaron un estudio en donde sugirieron que el polimorfismo A1166C del AT1 está relacionado con el aumento de la respuesta fisiológica a la Ang II, en ese caso el alelo C estaba asociado con sensibilidad incrementada a la Ang II y con una incidencia incrementada de ECV encontradas en pacientes con 1 o 2 alelos C.

Otros resultados encontrados en relación con el AT1 y la hipercolesterolemia fueron los reportados por Stankovic y cols. (2003) en un estudio realizado en Serbia, en el cual encontraron que había una significancia estadística en los hombres hipertensos con respecto al genotipo CC, al igual que tenían aumentado el c-LDL con respecto a los hombres normotensos. Además, Morisawa y cols. (2001); muestran que el polimorfismo AC fue asociado con sujetos que tenían

hipercolesterolemia en Japón, también encontraron que la incidencia del alelo C fue mayor en hipertensos con hipercolesterolemia, lo que sugiere que el alelo C del polimorfismo A1166C del gen del AT1 es un factor predisponente para la HTA esencial al menos en pacientes con hipercolesterolemia, lo que los llevo a concluir que la alta concentración del CT es un importante factor de riesgo para la ocurrencia de HTA esencial para personas que tuvieran el alelo C.

Igualmente en el estudio realizado por Lapierre A y cols. (2006) en Argentina los sujetos con el polimorfismo AC y CC exhibieron niveles altos de CT, c-LDL e índice de masa corporal, comparado con los sujetos AA, aunque no fueron resultados estadísticamente significativos, estos resultados sugieren que el genotipo AC y CC y el alelo C están relacionados con estas variables bioquímicas para dichas poblaciones, mas no para la muestra utilizada en el presente estudio, el cual evidenció que el genotipo y alelo de riesgo son AA y A respectivamente, pero esto sólo se observó en el grupo de las mujeres. Lo que puede sugerir que este polimorfismo se encuentre bajo alguna clase de presión ligada al género, en este caso a las mujeres, pero al encontrarse ubicado en el cromosoma 3, no es fácil dilucidar una relación directa, por lo que habría que estudiar un posible ligamiento con genes involucrados en procesos hormonales. De igual manera con estos resultados no se pueden sacar conclusiones para la población en general.

Una posible explicación para estos resultados en las mujeres pueden ser atribuidos en gran parte al papel que juegan las hormonas sexuales en los cambios metabólicos; ya que como se puede observar, la media de la edad para las mujeres fue de 56.99 años, la cual refiere una edad posmenopáusica; en

donde hay muchos cambios hormonales y metabólicos, y el término de producción hormonal por los ovarios, se asocia con un incremento de los triglicéridos, de la apolipoproteína B, del colesterol total y del c-LDL (Sarduy y cols. 2006); lo que podría estar interaccionando de alguna manera con el comportamiento dado en las mujeres con respecto al CT, TG e IA y el genotipo AA y alelo A.

Una de las hormonas más importantes y necesarias para las mujeres que disminuyen sus niveles en la menopausia son los estrógenos, un efecto aceptado de éstos, es la influencia benéfica que tienen en la homeostasis de los lípidos; la función vascular anormal observada cuando hay deficiencia de estrógenos es en parte debida a la Ang II y a la activación de los AT1, ya que la regulación a la baja de la expresión del AT1 inducida por estrógenos puede ayudar a explicar la asociación entre la deficiencia de estrógenos, HTA y aterosclerosis. Sin embargo las diferencias del género en la susceptibilidad a los factores de riesgo (generalmente mayor riesgo en hombres que en mujeres) también pueden ser explicadas por la alta regulación de la expresión del AT1 y la activación del SRA por los andrógenos (Nickenig y cols. 2002).

El estudio realizado por Colditz y cols. (1987) indica que las mujeres premenopáusicas tienen una baja incidencia de ECV, pero que el riesgo de las mismas incrementa después de la menopausia; de acuerdo con esto Hong y cols. (1992) sugieren que los estrógenos tienen un papel importante en la patogénesis

de ECV, ya que se ha demostrado que la terapia de reemplazo hormonal puede ejercer efectos benéficos en la morbi-mortalidad cardiovascular.

Los resultados de este estudio concuerdan parcialmente con los encontrados por Lapierre, A. y cols. (2006), en Argentina, donde no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos del AT1 y las concentraciones de lípidos. Igualmente Álvarez y cols. (1998) en España determinaron que no hay diferencias significativas entre el polimorfismo y pacientes hombres con hipercolesterolemia y tampoco mostraron asociación con la enfermedad coronaria temprana, pero si había una asociación con un incremento en el riesgo de padecer hipertensión arterial; como lo mostraron en su estudio Bonnardeaux y cols. (1994), en dónde encontraron una asociación entre el alelo C y la hipertensión esencial, sugiriendo que este polimorfismo podría ser un factor de riesgo genético débil para la misma y posteriores complicaciones cardiovasculares. Sin embargo a partir de estos estudios que relacionan a la hipertensión arterial con el AT1 no se puede estimar y asegurar que los factores de riesgo como hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad coronaria, entre otros, que están relacionados con enfermedades cardiovasculares (ECV) dependen siempre y en su gran mayoría de la relación directa con el polimorfismo A1166C del AT1, y que éste a su vez sea el único determinante para que estén presentes estos factores de riesgo.

Lo que si se ha demostrado es que los lípidos en sangre contribuyen a que se forme una de las lesiones precursoras más comunes en el desarrollo de ECV, como es la aterosclerosis, la cual es una enfermedad multifactorial y poligénica,

cuya patogénesis involucra interacciones genotípicas y fenotípicas (Ye, y cols. 2003). Entre los lípidos principales en esta lesión se ha establecido el papel del colesterol plasmático como uno de los factores más importantes para el desarrollo del proceso aterosclerótico, principalmente el colesterol plasmático que es transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) como c-LDL (Schwartzman y Kaski. 1997). La HTA es otro factor de riesgo para la aterosclerosis y ésta a su vez es mayor en poblaciones con altos niveles de CT sérico, indicando que las dislipidemias son otro factor metabólico que tiene influencia en la presión sanguínea, y que por lo tanto la HTA y las dislipidemias no son variables independientes, sino que por el contrario, son los 2 mayores factores de riesgo para aterosclerosis (Singh y Mehta. 2003, Lloyd y cols. 1999).

Para tratar de profundizar más en estas interacciones se han realizado estudios en los cuales comparan el polimorfismo A1166C del AT1 con lesiones ateroscleróticas previamente diagnosticadas, como fue el trabajo realizado por García Fernández, y cols. (2001) en España, en el cual no encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre personas enfermas con aterosclerosis y personas sanas en relación al polimorfismo.

Otros autores también han indagado en el tema indicando que las interacciones entre las dislipidemias y la activación del SRA, puede no solo explicar la frecuente coexistencia de HTA y dislipidemias, sino también tiene un importante papel en la patogénesis de la aterosclerosis, sugiriendo que los efectos de la Ang II y las lipoproteínas en el riesgo aterogénico no son independientes, además se ha

encontrado expresión aumentada de la ECA y del AT1 en lesiones ateroscleróticas particularmente en regiones que son propensas a la ruptura de la placa (Singh y Mehta. 2003).

Aunque en este estudio no se evidenciaron diferencias significativas o asociaciones del perfil lipídico con los genotipos del AT1 (a excepción de las mujeres) las interacciones que tiene éste sobre esta variable bioquímica han sido sugeridas y estudiadas por otros autores, con estudios que han demostrado que la Ang II a través del AT1 tiene muchas acciones en células de la pared arterial que pueden aumentar la aterosclerosis inducida por hipercolesterolemia (Daugherty, y cols. 2008). Uno de estos efectos es el aumento del reclutamiento y adhesión de leucocitos, como se ha visto en endotelio cultivado (Lu y cols. 2008. Kim y cols .1996. Grafe y cols. 1997).

En relación a esto, Catar y cols. (2007), demostraron que el aumento del colesterol cambia las respuestas de la Ang II en células endoteliales cultivadas, y con la incubación de c-LDL y se incrementó transitoriamente el ARNm del AT1, el cual también se incrementó con c-LDL oxidado en células endoteliales de la vena umbilical humana, estas células también expresan ECA y esta misma se ha visto regulada por c-LDL nativo y oxidado. (Catar y cols. 2007, Li y cols. 2003).

Lo reportado por Li D, y cols. (2000) y Li D, y cols. (1999), señala que las LDL oxidadas (ox-LDL) producen un aumento de la expresión de los receptores AT1 en las células musculares y en las lesiones ateroscleróticas, y también que la Ang II aumenta la incorporación de ox-LDL en células endoteliales, esto sugiere que la angiotensina II ayuda al desarrollo de aterosclerosis y que también es potenciada por la hipercolesterolemia, formando así, un ciclo. En concordancia con esto la asociación del AT1 con el perfil lipídico se ha estudiado, obteniendo algunos resultados que sugieren que la relación es recíproca, es decir, al parecer la hipercolesterolemia aumenta la expresión de los componentes del SRA y viceversa, aunque todavía no están muy claros los mecanismos, se ha logrado demostrar la relación que tienen el SRA y el metabolismo de los lípidos, en especial cuando ambos están alterados al mismo tiempo en pacientes que padecen ECV (Daugherty, y cols. 2008). Cabe anotar que la estimulación de la biosíntesis de colesterol en los macrófagos y la incorporación de LDL en células de músculo liso y de ox-LDL en macrófagos y células endoteliales requiere, o al menos es facilitado por la activación de AT1 (Singh y Mehta. 2003). Estudios clínicos han tratado de demostrar, aunque de manera indirecta, la relación mencionada al observar que bloqueadores del AT1 bloquean el aumento de la incorporación aumentada de LDL oxidado Li D, y cols. (1999).

Otros estudios que también buscaron relacionar los componentes del SRA con parámetros bioquímicos, específicamente con lípidos en sangre son, entre otros, el realizado por Daugherty y cols. (2004) quienes observaron que la alta concentración de colesterol en plasma también incrementa las concentraciones de péptidos de angiotensina igualmente en plasma. En lo reportado por Lu y cols. (2008) y Okamura y cols. (1999), se ha visto que dentro de las lesiones ateroscleróticas las concentraciones elevadas de colesterol pueden también

resultar en una activación local del SRA, y que en cultivos de macrófagos se ha podido observar la secreción de péptidos de angiotensina (Daugherty, y cols. 2004, Diet y cols. 1996). Potter y cols. (1998). también han reportado que principalmente la Ang II está presente en lesiones ateroscleróticas. De igual manera otros autores en sus estudios han señalado que la hipercolesterolemia aumenta las respuestas del SRA, en los cuales se destaca que la Ang II regula el metabolismo del colesterol. Como Keidar y cols. (1999) que reportan que la Ang II es reguladora de la síntesis de colesterol de los macrófagos. Takata, y cols. (2005) demuestran que la Ang II regula el transportador de lípidos ABCA1. Y por último Li y cols. (1999) señalan que la Ang II regula el receptor que transporta las LDL oxidadas a las células LOX-1. De igual manera en los modelos animales de aterosclerosis se ha demostrado que la hipercolesterolemia estimula el SRA y que además los inhibidores de dicho sistema tienen un efecto directo en la misma (Daugherty y cols. 2008). La interacción entre los lípidos y la expresión del AT1 también fue sugerida por Nickenig y cols. (1997), quienes reportaron una sobre regulación de la expresión del AT1 por las LDL en las células vasculares del músculo liso.

Sin embargo aunque ha quedado demostrada la relación del SRA y de los lípidos, en los estudios mencionados anteriormente no se menciona que genotipos y/o alelos en especial (en este caso el polimorfismo A1166C del AT1) están involucrados en el aumento o disminución de estos parámetros bioquímicos.

8.0 CONCLUSIONES

Las frecuencias genotípicas y alélicas observadas mostraron que el genotipo AA fue el mas frecuente, seguido por el AC y por último el CC que fue el menos frecuente, igualmente el alelo A fue el mas frecuente y el alelo C el menos frecuente, estas frecuencias fueron similares a las reportadas para algunas poblaciones latinas y caucásicas.

Los resultados significativos para las mujeres en cuanto a genotipos y alelos pueden estar influenciados por procesos hormonales, ya que la edad de las mujeres indica posmenopausia y por lo tanto disminución en la producción hormonal.

El polimorfismo A1166C del AT1 no tiene una relación estadísticamente significativa con todos los componentes del perfil lipídico y con los grupos en los que fue dividida la población, las relaciones que se han logrado observar indican en su mayoría que el polimorfismo A1166C del AT1 no es el modulador principal y/o directo del colesterol y en general del perfil lipídico para esta población.

9.0 RECOMENDACIONES

La falta de mecanismos confirmados para explicar completamente como interactúan los lípidos con la activación del SRA, proporciona un buen terreno para estudios futuros.

Hacer estudios en las mujeres tomando en cuenta niveles hormonales y genes relacionados con procesos hormonales.

Hacer estudios en los pacientes con alguna dislipidemia y relacionar esta variable con el polimorfismo A1166C del AT1 para observar la relación existente, además de comparar también dicho polimorfismo con la presión arterial en estos individuos y en la población en general

10.0 BIBLIOGRAFÍA

- Abdollahi M, Gaunt T, Syddall H, Cooper C, Phillips D, Ye S, Day I. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. *J Med Genet* 2005 42: 396-401.
- Adult Treatment Panel III (ATP III) Guidelines. National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. NIH Publication No. 02-5215 2002.
- Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, Coto E. Angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms-association with early coronary disease. *Res Cardiovasc* 1998; 40: 375-379.
- Amant C, Hamon M, Bauters C, Richard F, Helbecque N, Mcfadden E, Escudero X, Lablanche J, Amouyel P, Bertrand M. The Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism Is Associated With Coronary Artery Vasoconstriction. *JACC* Vol. 29, No. 3 1997; 486–90.
- Arias A, Castillo M, Landázuri P, Restrepo B, Gallego M. Perfil lipídico en una comunidad de Calarcá, Colombia. *Biomédica* 1997; 17: 224-230.
- Barber Fox M, Barber Gutiérrez E. El sistema renina angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Revista Cubana Investigación Biomédica*. 2003;22(3);192-8.
- Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996; 94: 698-703.
- Berge KE, Bakken A, Bohn M, Erikssen J, Berg K. A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1) locus and myocardial infarction. *Clin Genet* 1997; 52: 71-76.

- Berge, K. E., Bakken, A., Bøhn, M., Erikssen, J. and Berg, K. A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1) locus and myocardial infarction. *Clinical Genetics* 1997; 52: 71–76.
 - Berk B and Corson M. Angiotensin ii signal transduction in vascular smooth muscle: role of tyrosine kinases. *Circ Res* 1997; 80: 607-616.
 - Bonnardeaux A, Davies E, Jeunamaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63-69.
 - Casado T, Campos M, Moron F, Solis J. Perfil lipídico en mayores de 65 años. Prevalencia de hipercolesterolemia y factores de riesgo cardiovascular. *Rev Med Hered* 1996; 7: 125-31.
 - Catar RA, Muller G, Heidler J, Schmitz G, Bornstein SR, Morawietz H. Low-density lipoproteins induce the renin–angiotensin system and their receptors in human endothelial cells. *Horm. Metab. Res* 2007; 39:801–805.
 - Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, y cols. . Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Eng J Med.* 1987;316:1105–1110
 - Consenso Colombiano Sobre Antagonistas De Los Receptores De Angiotensina II (ARA II). Sistema renina-angiotensina (SRA). *Revista Colombiana Cardiología*, Vol. 9 Suplemento 3. Julio 2002.
 - Curnow KM, Pascoe L, White PC. Genetic analysis of the human type-1 angiotensin II receptor. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1113-1118.
 - Daugherty A, Lu H, Rateri D, Cassis L. Augmentation of the renin–angiotensin system by hypercholesterolemia promotes vascular diseases. *Future Lipidol.* 2008; 3(6): 625–636.
-
- Daugherty A, Rateri DL, Lu H, y cols. . Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor. *Circulation* 2004; 110: 3849–3857.
-

- Fernández S, Rueda C, Pradilla L, López P, Lahera V. Participación de la Angiotensina II en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. *Rev Med* 2006; 14 (1): 8-18.
- Frank Diet, Richard E. Pratt, Gerald J. Berry, Naoko Momose, Gary H. Gibbons, and Victor J. Dzau. Increased Accumulation of Tissue ACE in Human Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Circulation*, Dec 1996; 94: 2756 - 2767.
- Friedewald W, Levy R¹, Fredrickson D. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 1972; 18: 499-502.
- García I, Ilaneza J, Ramos M, Coto E, Vaquero F, Camblor L, Carreño J, Herrero A, Álvarez J, Olay J, Fernández Solares J, Gutiérrez J. Variación genética y enfermedad aterosclerótica periférica: estudio preliminar. *Angiología* 2001; 53 (5): 310-320.
- Gardemann A, Nguyen Q, Humme J, Stricker J, Katz N, Tillmanns, Hehrlein F, Rau M, Haberbosch W. Angiotensin II type 1 receptor A1166C genepolymorphism. Absence of an association with the risk of coronary artery disease and myocardial infarction and of a synergistic effect with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the risk of these diseases. *European Heart Journal*, 1998; 19, 1657–1665 Article No. hj981097.
- Gräfe M, Auch-Schwelk W, Zakrzewicz A, Regitz-Zagrosek V, Bartsch P, Graf K, Loebe M, Gaehtgens P, Fleck E. Angiotensin II–Induced Leukocyte Adhesion on Human Coronary Endothelial Cells Is Mediated by E-Selectin. *Circulation Research* 1997; 81:804-811.
- Guo D, Furuta H, Mizukoshi M, Inagami T. The genomic organization of human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 313-319.
- Hong MK, Romm PA, Reagan K, y cols. . Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 176–178.
- <http://howdy.jst.go>. [Consultado el 16 de Noviembre del 2010]
- Insuficiencia Cardíaca Crónica, Capítulo 4: sistema renina-angiotensina-aldosterona. editorial federación Argentina de Cardiología 2da. 2003.

- Jalil J, Ocaranza M. Genotipos del sistema renina-angiotensina-aldosterona: a la búsqueda de enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(2):89-91.
- Johnston C. Tissue Angiotensin Converting Enzyme in Cardiac and Vascular Hypertrophy, Repair, and Remodeling. *Hypertension* 1994; 23, No 2.
- Keidar S, Attias J, Heinrich R, Coleman R, Aviram M Angiotensin II atherogenicity in apolipoprotein E deficient mice is associated with increased cellular cholesterol biosynthesis. *Atherosclerosis*. 1999; 146: 249-257.
- Kim J, Berliner J, Nadler J. Angiotensin II increases monocyte binding to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;226(3):862-8.
- Lahera V, de las Heras N, Sanz-Rosa D, Miana M, Cediél E, Davel A, Rueda-Clausen C, Cachofeiro. Angiotensina II y Aterosclerosis. *Boletín del Consejo Argentino de H.T.A.* - Año 5 - Jul-Sep – 2004.
- Lahoz C, Mostaza J. Enfermedad arterial no coronaria (I): La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):184-95.
- Lapierre A, Arce M, Lopez J, Ciuffo G. Angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE polymorphism and essential hypertension in San Luis. *BIOCELL* 2006, 30(3): 447-455.
- Leri A, Claudio P, Li Q, Wang X, Reiss K, Wang S, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P. Stretch-mediated Release of Angiotensin II Induces Myocyte Apoptosis by Activating p53 That Enhances the Local Renin-Angiotensin System and Decreases the Bcl-2-to-Bax Protein Ratio in the Cell. *J. Clin. Invest*. 1998; 101 (7): 1326–1342.
- Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-kappaB. *Circulation* 2000;102:1970-76.
- Li D, Singh R, Liu L, y cols. . Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensina converting enzyme in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc. Res* 2003;57:238–243.

- Li D, Zhang Y, Philips M, Sawamura T, Mehta J. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ. Res* 1999;84:1043–1049.
- Linares Albertos, José Domingo. Influencia de los factores clásicos de riesgo vascular y factores genéticos sobre la aparición de complicaciones cardiovasculares postransplante renal. Hernández Marrero, Domingo (Director). Salido Ruíz, Eduardo (Director). Tesis doctoral. Universidad De La Laguna. Facultad de Medicina. Laboratorio de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias y el Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. España, 2002.
- Liu Y, Zhuoma C, Shan G, Cui C, Hou S, Qin W, Cai D, Gesang L, Xiao Z, Pingcuo Z, Zheng H, Wu Z, Zhou W and Qiu C. A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor Gene and Essential Hypertension in Han, Tibetan and Yi Populations. *Res Hypertens* 2002; 25: 515-521.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PWF, Levy D. Cross-classification of JNC VI blood pressure stages and risk groups in the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 1999;159:2206-2212.
- López Bescós L. Hipertensión arterial, nefropatía diabética y riesgo cardiovascular. *Revista Española Cardiología.* 2007;7:1A-4A.
- Lu H, Rateri D, Feldman D, Charnigo R, Fukamizu A, Ishida J, Oesterling E, Cassis L, Daugherty A. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118:984–993.
- Mendoza González, Víctor Uriel. (2003). La angiotensina II aumenta a una corriente de k^+ del tipo rectificador tardío en neuronas simpáticas. (Tesis de maestría – Universidad del Colima), [En línea]. Disponible en: http://digeset.ucol.mx/tesis_posgrado/Pdf/Victor_Uriel_Mendoza_Glez.pdf [Consulta: 10 Agosto 2010]
- Molina Molina, María. (2007). Papel del sistema angiotensina en la fisiopatología de la fibrosis pulmonar. (Tesis de Doctorado – Universidad de Barcelona), [En línea]. Disponible

en: http://www.tesisenxarxa.net/TDX/TDX_UB/TESIS/AVAILABLE/TDX-1126107-135214//MMM_TESIS.pdf [Consulta: 20 abril 2010]

- Morisawa T, Kishimoto Y, Kitano M, Kawasaki H, Hasegawa J. Influence of Angiotensin II type 1 receptor polymorphism on hypertension in patients with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2001; 304: 91-97.
- Nakauchi Y, Suehiro T, Yamamoto M, Yasuoka N, Kumon Y, Hamashige N, Hashimoto K. Significance of angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996;125: 161-169.
- Nickenig G & Harrison D. The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis Part II: AT1 Receptor Regulation. *Circulation* 2002;105;530-536.
- Nickenig G, Jung O, Strehlow K, Zolk O, Linz W, Scholkens BA, Bohm M. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol* 1997; 272: H2701-H2707.
- Ojeda M, Escobar J, Guerra M, Alvarado M. Relación entre tipo y cantidad de carbohidratos dietarios con el perfil lipídico y ApoB100 en adultos. *Universitas. SCIENTIARUM*. 2010; 15 N° 2: 130-138.
- Okamura A, Rakugi H, Ohishi M, Yanagitani Y, Takiuchi S, Moriguchi K, Fennessy PA, Higaki J, Ogihara T. Upregulation of renin-angiotensin system during differentiation of monocytes to macrophages. *J Hypertens*. 1999; 17(4):537-45.
- Orgaz M, Hijano S, Martínez M, López J, Díaz J. Guía del paciente con trastornos lipídicos. Ministerio de sanidad y consumo instituto nacional de gestión sanitaria 2007.
- Potter D, Sobey C, Tompkins P, Rossen J, Heistad D. Evidence That Macrophages in Atherosclerotic Lesions Contain Angiotensin II. *Circulation* 1998;98;800-807.

- Repáraz F, Elcarte R, Iñigo J, Barriuso L, Villa I. Perfil lipídico: evolución, tendencia y seguimiento desde la infancia a la edad adulta. Estudio Pecna. ANALES del sistema sanitario de Navarra 1998; 21 (2).
- Rolfs A, Weber-Rolfs I, Regitz-Zagrosck V, Kallisch H, Riedel K, Fleck E. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 (AT1) receptor gene. Eur Heart J 1994; 15 108-112.
- Romero T. Hacia una definición de Sedentarismo. Rev Chil Cardiol 2009; 28: 409-413.
- Sánchez R. Fisiopatología: el sistema renina angiotensina aldosterona en hipertension arterial. Sociedad Argentina de Cardiología. 2003.
- Santeliz H, Romano L, González A, Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. Rev Mex Cardiol 2008; 19 (1): 21-29
- Sarduy Nápoles Miguel R., Martínez Chang Isis M., Vasallo Raúl. Lípidos, menopausia quirúrgica y terapia estrogénica. Rev Cubana Invest Bioméd. 2006; 25(1).
- Schwartzman R, Kaski J. Lipoproteína (a) y enfermedad coronaria aterosclerótica. Rev arg cardio. 1997; vol . 65, n° 5.
- Singh B, Mehta J. Interactions Between the Renin-Angiotensin System and Dyslipidemia Relevance in the Therapy of Hypertension and Coronary Heart Disease. Arch Intern Med 2003; 163.
- Spiering W, Kroon A, Fuss-Lejeune M, Daemen M, de Leeuw P. Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet. Hypertension. 2000;36:411– 416.
- Stanković A, Živkovic M, Glišić S, Alavantić D. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population. Clin Chim Acta. 2003;327(1-2):181-5.

- Su B, Martin MM, Beason KB, Miller PJ, Elton TS. The genomic organization and functional analysis of the promoter for the human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 204: 1039-1046, 1994.
- Takata Y, Chu V, Collins AR, y cols. . Transcriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1 gene in macrophages: a novel atherosclerotic effect of angiotensin II. *Circ. Res* 2005;97:E88–E96.
- Thomas W. Double Trouble for Type 1 Angiotensin Receptor. *n engl j med* 2005; 352;5.
- Timmermans PB y cols.1993, citado por Linares. 2002): Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-251.
- Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O y cols. . Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910–13.
- Troughton R, Richards A, Winterbourn C, Cameron V, Mocatta T, Pilbrow A, Frampton C. Angiotensin Type-1 Receptor A1166C Gene Polymorphism Correlates With Oxidative Stress Levels in Human Heart Failure. *Hypertension* published online May 1, 2006.
- Van Bilsen, M. Signal transduction revisited: recent developments in angiotensin II signaling in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 1997; 310–322.
- Van Geel, Pinto Y, Voors A, Buikema H, Oosterga M, Crijns H, van Gilst W. Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphism Is Associated With an Increased Response to Angiotensin II in Human Arteries. *Hypertension*.2000;35;717-721.
- Wang WY, Zee RY, Morris BJ. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin Genet* 1997; 51:31-34.
- Williams G, Dluhy R, lifton R, Moore T, Gleason R, Williams R, Hunt S, Hopkins P, Hollenberg N. Non-Modulation as an Intermediate Phenotype in Essential Hypertension. *Hypertension* 1992; Vol 20, No 6.

- Wolf F, Wenzel U. Angiotensin II and Cell Cycle Regulation. *Hypertension* 2004;43:693-698.
 - www.labtestsonline.org/understanding/analytes/lipid/glance.html. [Consultado el 18 de Marzo del 2011]
 - Ye S, Dhillon S, Ke X, Collins A, Day I. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Research*, 2001, Vol. 29, No, 17 e88.
 - Ye S, Dhillon S, Seear R, Dunleavey L, Day L, Bannister W, Day I, Simpson I. Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:1195–1199.
-