



# Ausencia de asociación entre el polimorfismo C825T de la subunidad $\beta_3$ de la proteína G y la sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial esencial

D. González-Núñez<sup>a</sup>, V. Giner<sup>b</sup>, E. Bragulat<sup>b</sup>, A. Coca<sup>b</sup>, A. de la Sierra<sup>b</sup> y E. Poch<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología, <sup>b</sup>Unidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna. IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España.

## RESUMEN

La variante genética funcional que cursa con la transición C por T en la posición 825 del gen que codifica para la subunidad  $\beta_3$  de la proteína G (GNB3), ha sido asociada con un aumento de la activación de la proteína G y de la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ , así como con el desarrollo de hipertensión. La sensibilidad a la sal es un fenotipo intermedio con un componente genético y estudios previos la han relacionado con alteraciones en el intercambio  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ . El objetivo de este trabajo es investigar la posible asociación de este polimorfismo con la sensibilidad a la sal en pacientes con hipertensión arterial esencial. Se estudiaron un total de 46 pacientes que fueron clasificados en sal-sensibles (SS, n = 20) y sal resistentes (SR, n = 26) en función de su respuesta presora medida mediante MAPA, ante dietas de bajo (20 mmol/día) y alto contenido en sal (260 mmol/día). Para la determinación de las variantes alélicas de GNB3 se utilizaron técnicas de PCR con cebadores específicos y posterior restricción enzimática con BseDI. La distribución de genotipos en los individuos SS fue: 8 CC y 12 CT + TT, mientras que en los SR fue: 10 CC y 16 CT + TT ( $p = 0,577$ ). La respuesta presora ( $\Delta$  de presión arterial media de 24 h) a la sal no fue diferente en los pacientes CC ( $4,1 \pm 5,4$  mmHg) en comparación a los pacientes CT + TT ( $2,9 \pm 6,3$  mmHg) ( $p = 0,51$ ). Tampoco se detectaron diferencias significativas en los cambios de niveles plasmáticos de renina, aldosterona, ANF o noradrenalina entre los diferentes genotipos. Estos resultados indican que el polimorfismo C825T de la proteína G no influencia de forma significativa la respuesta presora a la sal en los individuos hipertensos estudiados y por lo tanto no permiten defender la idea de utilizarlo como identificador de individuos hipertensos con diferente respuesta presora a la sal.

Palabras clave: **Genética. Hipertensión. Polimorfismo. Proteína G. Sensibilidad a la sal. Sodio.**

Recibido: 19-XII-2000.

En versión definitiva: 20-III-2001.

Aceptado: 20-III-2001.

**Correspondencia:** Dr. Esteban Poch  
Servicio de Nefrología  
Hospital Clínic, Universidad de Barcelona  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona  
E-mail: epoch@medicina.ub.es

## G-PROTEIN $\beta_3$ SUBUNIT C825T POLYMORPHISM AND SALT SENSITIVITY IN ESSENTIAL HYPERTENSION

### SUMMARY

The genetic functional variant C for T in position 825 of the gene encoding G protein  $\beta_3$  subunit, *GNB3*, has been associated with enhanced G protein activation, cell growth and proliferation. This phenotype is associated with enhanced G protein activation and  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchanger activity in cells from hypertensive patients. Salt sensitivity affects approximately 50% of hypertensive patients and constitutes an intermediate phenotype determined in part by genetic factors. An association between enhanced  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchanger activity and salt sensitivity has been previously reported. The aim of the present study was to investigate the possible association between the G protein polymorphism and salt sensitivity in patients with essential hypertension. A total of 46 patients were studied and classified according to their blood pressure response to a change in sodium intake from low (20 mmol/day) to high (260 mmol/day) into salt sensitive (SS) ( $n = 20$ ) and salt resistant (SR) ( $n = 26$ ). *GNB3* polymorphism was determined by PCR of genomic DNA and restriction digestion with *BseDI*. The genotypes distribution among the SS hypertensives was: 8 CC and 12 CT + TT, whereas in SR was: 10 CC and 16 CT + TT ( $p = 0,577$ ). 24 h mean blood pressure response to salt in the whole group was not different among the different genotypes: CC  $4.1 \pm 5.4$  mmHg compared to CT + TT  $2.9 \pm 6.3$  mmHg ( $p = 0.51$ ). There were no significant differences in the salt induced changes in plasma renin activity, aldosterone, ANP or noradrenaline among the different genotypes. These results indicate that the *GNB3* C825T polymorphism has no major influence on the pressor response to salt in essential hypertension and therefore do not support its usefulness as an early genetic marker of salt sensitivity in this disease.

Key words: **Genetic. Hypertension. Polymorphism. G-protein. Salt sensitivity. Sodium.**

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial esencial es un síndrome complejo que viene determinado tanto por factores genéticos como ambientales. Estudios epidemiológicos y en familias han puesto de manifiesto que entre un 20 y un 40% de la variación interindividual de la presión arterial en la población viene determinada genéticamente<sup>1</sup>. La sensibilidad a la sal se ha documentado tanto en individuos hipertensos como en sujetos jóvenes sanos<sup>2</sup>, y se ha asociado a resistencia a la insulina así como a mayor riesgo cardiovascular<sup>3</sup>. Se ha sugerido que la respuesta presora a la sal vendría determinada genéticamente y que los individuos normotensos sal-sensibles podrían estar genéticamente predispuestos a desarrollar hipertensión<sup>4,5</sup>.

Recientemente se ha descrito una substitución (C  $\rightarrow$  T) en la posición 825 del gen de la subunidad  $\beta_3$  de las proteínas G (*GNB3*), que cursa con un *splicing* alternativo del exón 9 en el que se produce

una pérdida de 41 aminoácidos<sup>6</sup>. El alelo 825T se ha asociado con una mayor actividad de estas proteínas G en líneas celulares de fibroblastos procedentes de pacientes hipertensos<sup>6</sup>. Este polimorfismo fue descrito cuando se estudiaban los mecanismos moleculares de la actividad incrementada del intercambiador  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  (NHE-1) observada en un 30-50% de pacientes con hipertensión arterial esencial<sup>7</sup>. Este intercambiador está implicado en procesos de control del pH intracelular y del volumen celular así como en señales de inicio del ciclo proliferativo celular<sup>7-8</sup>. También se ha relacionado la mayor actividad de esta molécula con el desarrollo de hipertensión sal-sensible<sup>9</sup>. Diferentes estudios caso-control han relacionado el alelo 825T con la hipertensión esencial<sup>6,10,11</sup> aunque algunos otros autores no confirman estos resultados<sup>12</sup>.

Debido a que la hipertensión arterial es una enfermedad heterogénea, no es de extrañar la disparidad de resultados en cuanto a análisis genéticos se refiere, ya que la posible diferencia entre sub-

grupos de pacientes probablemente se diluye en el conjunto. Es por ello que para el estudio genético de la hipertensión arterial es fundamental el análisis de subgrupos que se distingan por fenotipos intermedios relacionados con la enfermedad y que a su vez estén de alguna manera determinados genéticamente. La sensibilidad a la sal es uno de estos fenotipos intermedios. En un artículo reciente, se asocia el alelo T a la presencia de hipertensión, concretamente a hipertensos con renina baja<sup>10</sup>. Esto hace pensar que los pacientes con la hipertensión sensible a la sal, que suelen cursar con renina baja, poseerían con mayor frecuencia el alelo T. Debido a que esta posibilidad no se ha evaluado hasta el momento, el objetivo del presente trabajo es analizar la posible asociación entre el polimorfismo C825T de *GNB3* con el fenómeno de sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial esencial.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Sujetos del estudio

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico de Barcelona y todos los pacientes dieron su conformidad por escrito. Dichos pacientes fueron visitados por médicos de la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínico de Barcelona. Para este estudio se incluyeron un total de 46 pacientes que cumplían los siguientes requisitos: 1) diagnóstico de hipertensión esencial con una presión sistólica (SBP) > 140 mmHg y una presión diastólica (DBP) > 95 mmHg en al menos 3 tomas, 2) edad comprendida entre 20 y 70 años, 3) ausencia de diabetes mellitus, obesidad mórbida, y 4) ingesta de alcohol < 50 g/día. Por otro lado, los pacientes que tomaban anticonceptivos orales no fueron incluidos en este estudio. Todos los individuos incluidos en este estudio son de raza blanca.

### Protocolo de estudio de la sensibilidad a la sal

Todos los pacientes dejaron durante un mes cualquier tratamiento antihipertensivo antes de entrar en el protocolo de estudio de la sensibilidad a la sal. El protocolo de diagnóstico había sido descrito anteriormente<sup>13</sup>. En resumen, a todos los pacientes se les administró durante 14 días una dieta baja en sal que contenía 20 mmol de sodio por día. Esta dieta basal fue suplementada en un estudio a simple ciego por tabletas de placebo durante los primeros 7 días

(período de baja ingestión de sal) y por tabletas de NaCl (240 mmol por día) durante los siguientes 7 días (período de alta ingestión de sal). Por consiguiente, la ingesta total de sal durante este último período fue de 260 mmol por día. Se analizó el Na<sup>+</sup> de la excreción urinaria de 24 h cada día del estudio en cada uno de los pacientes. El último día del período de elevada ingesta y el de baja ingesta se procedió al registro de la presión sanguínea ambulatoria de 24h (MAPA) utilizando un aparato oscilométrico, no invasivo automatizado (SpaceLabs 90207, SpaceLabs Inc., Redmond, WA). La presión fue determinada a intervalos de 15 minutos durante las 24 h.

Los datos obtenidos de las tomas de presión en los períodos de alta y baja ingesta fueron analizados utilizando BMDP Statistical Software (BMDP, Berkeley, CA). La distribución normal de los valores obtenidos durante el período de 24 h fue determinada utilizando el test Shapiro-Wilk. Si los valores de un mismo individuo seguían una curva normal en ambos períodos, las medias se comparaban utilizando el test estadístico *t* de Student. Si, por el contrario, en uno de los períodos de un mismo individuo los valores no se distribuían siguiendo una curva normal, los datos se comparaban utilizando el test no paramétrico de Mann-Whitney. Un individuo se clasificaba como sal-sensible cuando el incremento medio de los valores de presión sanguínea de 24 h durante el período de alta ingesta respecto al de baja ingesta era estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). El cambio de valor de los niveles de presión sanguínea en el grupo de pacientes estudiados seguía una distribución gaussiana. No existe un punto claro a partir del cual se pueda definir a un paciente como hipertensos sensible o resistente a la sal. Por ello, la selección del mínimo incremento en la presión sanguínea de 24 h es algo arbitrario. Para eliminar esta arbitrariedad hemos utilizado el criterio de la significancia estadística de la variación.

### Genotipado para el polimorfismo de *GNB3* C825T

El ADN fue extraído a partir de 10 ml de sangre por precipitación salina según los procedimientos ya establecidos. La PCR se realizó en un volumen final de 25  $\mu$ l que contenía 20 mM Tris-HCl (pH = 8,4), 50 mM KCl, 1,1 mM MgCl<sub>2</sub>, 200  $\mu$ M de dNTPs, 0,8  $\mu$ M de cada cebador, 1U de Taq polimerasa (Boehringer Mannheim, Alemania) y 125 ng de ADN genómico. La pareja de cebadores que se utilizó para la realización de la PCR fueron 5'-TGACCCACTTGCCACCCGTGC-3' (sentido) y 5'-GCAGCAGCCAGGGCTGGC-3' (antisen-

tido) tal y como había sido descrito previamente<sup>6,14</sup>. Se realizó un paso previo de desnaturalización a 94 °C durante 5 minutos para realizar luego, a través de 34 ciclos, una desnaturalización de 94 °C 30 segundos, una unión a 62 °C 30 segundos y una extensión de 72 °C 30 segundos. Además se realizó una extensión final de 5 minutos a 72 °C. El producto de PCR fue digerido enzimáticamente con *BseDI* (Fermentas, Lituania) y separado posteriormente por electroforesis en un gel de agarosa al 2,5%. La bandas fueron visualizadas con bromuro de etidio bajo iluminación ultravioleta. En este sentido se diferenciaba el patrón no digerido (genotipo TT) como una banda de 268 pares de bases (bp) del patrón totalmente digerido (genotipo CC) que presentaba una banda de 152 (bp) y otra de 116 (bp). Los pacientes heterocigotos (genotipo CT) presentaban las tres bandas antes mencionadas.

### Análisis estadístico

Los valores están expresados como media  $\pm$  DE. La distribución genotípica y la frecuencia alélica fueron comparadas entre grupos utilizando el test  $\chi^2$  o el test de Fisher. Las diferencias entre variables cuantitativas fueron analizadas aplicando el test *t* de Student. Únicamente cuando la distribución de los valores no seguía una curva normal se aplicó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Un valor de *P* < 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

### RESULTADOS

En la tabla I se resumen las características de los 46 individuos del estudio en función de la sensi-

**Tabla I.** Características de los sujetos en función de la sensibilidad o resistencia a la sal

Parámetros clínicos	SS (n = 20)	SR (n = 26)	p
Edad (años)	51,3 $\pm$ 10,5	51,8 $\pm$ 11,3	0,856
Sexo (v/m)	11/9	13/13	0,774
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,8 $\pm$ 5,6	29,2 $\pm$ 4,6	0,383
PAS 24 h (mmHg)	150 $\pm$ 16	151 $\pm$ 12	0,866
PAD 24 h (mmHg)	94 $\pm$ 13	93 $\pm$ 8	0,672

IMC = índice de masa corporal, PAS 24 h = presión arterial sistólica de 24 horas.

**Tabla II.** Características clínicas de los sujetos en función del genotipo del polimorfismo C825T de *GNB3*

Parámetros clínicos	CC (n = 18)	CT + TT (n = 28)	p
Edad (años)	53 $\pm$ 10	51 $\pm$ 12	0,366
Sexo (v/m)	9/9	15/13	0,650
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,6 $\pm$ 6	29,8 $\pm$ 4,2	0,413
PAS 24 h (mmHg)	150 $\pm$ 17	145 $\pm$ 14	0,357
PAD 24 h (mmHg)	93 $\pm$ 11	91 $\pm$ 9	0,252

IMC = índice de masa corporal, PAS 24h = presión arterial sistólica de 24 horas.

bilidad a la sal. Se puede apreciar que no existen diferencias significativas en parámetros como la edad, el sexo o los valores de 24 horas de presiones arteriales. Las características clínicas de los pacientes en función del genotipo se indican en la tabla II. En la tabla III se resumen las variaciones de la presión arterial y de algunas hormonas vasoactivas inducida por la ingesta de sal en el global de individuos estudiados y tras clasificarlos en función de la sensibilidad o resistencia a la sal. Se detallan además los valores de significancia estadística de dichos cambios. La excreción de sodio en orina de 24 horas (mmol/24 h) en el período de baja sal y elevada sal fue, en el total de pacientes

**Tabla III.** Variación de la presión arterial y de hormonas vasoactivas inducida por la ingesta de sal en el global de individuos estudiados y tras clasificarlos en función de la sensibilidad o resistencia a la sal

	Total (n = 46)	SS (n = 20)	SR (n = 26)
$\Delta$ PAS 24 h (mmHg)	4,74 (2,4-7,1)***	10,5 (7,6-13,6)***	0,36 (-2,-2,8)
$\Delta$ PAM 24 h (mmHg)	3,39 (1,6-5,1)***	8,1 (6-10,2)***	-0,22 (-1,9-1,4)
$\Delta$ PAD 24 h (mmHg)	2,30 (0,7-3,9)**	6,1 (3,8-8,3)***	-0,60 (2,2-1)
ARP (ng/mL/h)	-0,2 (-0,35-[-0,05])**	-0,1 (-0,34-0,1)	-0,27 (-0,47-[-0,06])*
Aldosterona (ng/dL)	-9,5 (-12,4-[-6,6])***	-9,5 (-15,5-[-3,4])**	-9,5 (-12,3-[-6,8])***
ANP (fmol/mL)	6,6 (1-12,2)*	0,5 (-11,1-12,2)	11,1 (6,4-15,8)***
Noradrenalina (pg/mL)	-28 (-67-11)	27 (-24-79)	-54 (-103-[-5])*

ARP = actividad renina plasmática, ANP = péptido natriurético atrial, p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001 al comparar el cambio inducido por la sal en cada grupo.

de  $53 \pm 14$  y  $245 \pm 50$ , en el grupo de sal sensibles de  $53 \pm 18$  y  $252 \pm 42$  y en el grupo de sal resistentes de  $54 \pm 11$  y  $240 \pm 56$  ( $p < 0,001$  al comparar ambos períodos). La actividad renina plasmática durante el período de baja ingesta de sal fue en los sujetos sal sensibles de  $0,28 \pm 0,31$  ng/mL/h y en los sujetos sal resistentes de  $0,44 \pm 0,51$  ng/mL/h ( $p = 0,196$ ). Durante el período de ingesta elevada de sal, la ARP fue de  $0,19 \pm 0,27$  ng/mL/h en los pacientes sal sensibles y de  $0,19 \pm 0,13$  ng/mL/h en los pacientes sal resistentes ( $p = 0,95$ ).

La distribución de genotipos de los 46 pacientes hipertensos estudiados fue 18 (39%) eran homocigotos para el alelo C, mientras que 28 presentaban al menos un alelo T (25 eran CT y 3 TT). La distribución de genotipos no se desviaba de forma significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg. Debido a la baja frecuencia de los homocigotos para el alelo T, se consideraron conjuntamente los individuos CT y los TT. Además, esta agrupación de genotipos se justifica porque la presencia de un solo alelo T es suficiente para que se exprese el fenotipo (mayor actividad de proteína G) de forma completa. Se analizó la relación existente entre los genotipos y la de sensibilidad a la sal. Los individuos sensibles a la sal (SS) fueron 8 CC y 12 CT + TT, mientras que los hipertensos resistentes (SR) a la sal fueron 10 CC y 16 CT + TT. Esta distribución no difería entre grupos ( $p = 0,577$ ). Si se determinan en número de alelos C y T encontramos 61 alelos C por 31 alelos T distribuidos de modo que el grupo SS presentaban 28 alelos C y 12 alelos T, mientras que los SR presentaban 33 alelos C por 31 alelos T. En cualquier caso no detectamos diferencias estadísticamente significativas en el número de alelos entre los grupos de pacientes. En la tabla IV se detallan las diferencias en la respuesta presora y hormonal a la ingesta de sal en función del genotipo de *GNB3*. No se detectaron diferencias significati-

vas entre los diferentes genotipos en los incrementos de presión arterial sistólica, diastólica y media así como en las variaciones de los niveles plasmáticos de renina, aldosterona, ANF o noradrenalina de la fase de baja ingesta a la fase de elevada ingesta de sal en la dieta.

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que no existe una asociación relevante entre el alelo 825T del gen *GNB3* y la respuesta presora a la sal en individuos con hipertensión arterial esencial. Los resultados obtenidos no permiten considerar este polimorfismo como marcador de sensibilidad a la sal en pacientes hipertensos y no apoya la participación de *GNB3* en la fisiopatología de este fenotipo intermedio.

La base de la posible relación entre *GNB3* y la sensibilidad a la sal en pacientes con hipertensión esencial radica en la observación que, entre 30-50% de estos pacientes, existe un aumento de la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  (NHE-1)<sup>7</sup>, sobre todo en la hipertensión sensible a la sal<sup>9</sup>. La base genética de esta alteración de la actividad  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  en la hipertensión arterial esencial se ha localizado recientemente en el gen que codifica la subunidad  $\beta_3$  de las proteínas G. En primer lugar, Siffert y cols., demostraron que el aumento de actividad del transportador persistía en linfocitos inmortalizados extraídos de pacientes con hipertensión esencial, lo que demostraba un origen genético de estas alteraciones<sup>15</sup>. Posteriormente, el mismo autor describía la variante 825T de la subunidad  $\beta_3$  de las proteínas G como causante de este aumento de actividad NHE-1<sup>6</sup> y de un mayor crecimiento y proliferación en dichas células. Es estos estudios, la presencia del alelo T se asociaba a hipertensión arterial esencial. En un estudio, el alelo T se ha descrito asociado a hipertensión con niveles de renina y pro-renina bajos en plasma<sup>10</sup>. Como es sabido, niveles plasmáticos bajos de renina se encuentran sobre todo en la hipertensión arterial esencial sensible a la sal y también se relaciona con la sensibilidad a la sal en sujetos normotensos<sup>16,17</sup>.

No obstante, la relación entre el alelo T y la hipertensión arterial esencial es actualmente objeto de controversia ya que estudios más recientes han arrojado resultados dispares según la población estudiada<sup>10,18-20</sup>. Estas discrepancias pueden deberse a que las asociaciones genéticas pueden variar según la población o etnia que se estudie. Otra posible causa radica en la naturaleza compleja y heterogénea de la hipertensión arterial esencial, en la que asocia-

**Tabla IV.** Diferencias en la respuesta presora y hormonal a la ingesta de sal en función del genotipo del polimorfismo C825T de *GNB3*

	CC (n = 18)	CC + TT (n = 28)	p
ΔPAS 24 h (mmHg)	6,9 ± 7,3	3,3 ± 7,9	0,129
ΔPAM 24 h (mmHg)	4,1 ± 5,4	2,9 ± 6,3	0,512
ΔPAD 24 h (mmHg)	2,4 ± 4,7	2,3 ± 6,0	0,955
ARP (ng/mL/h)	-0,08 ± 0,43	-0,29 ± 0,49	0,165
Aldosterona (ng/dL)	-9,7 ± 10,8	-9,3 ± 9,3	0,904
ANP (fmol/mL)	7,0 ± 21,3	6,2 ± 11,1	0,880
Noradrenalina (pg/mL)	-29 ± 102	-45 ± 80	0,659

ARP = actividad renina plasmática, ANP = péptido natriurético atrial.



ciones con fenotipos intermedios se pueden diluir cuando se estudia la muestra en su conjunto. Por este motivo, para los estudios genéticos de esta enfermedad es crucial distinguir o categorizar la población hipertensa en fenotipos intermedios con implicaciones fisiopatológicas y que además tengan un componente genético. La sensibilidad a la sal es uno de estos fenotipos intermedios, que, aunque también de características complejas, está determinado genéticamente<sup>4</sup>. Además, desde la perspectiva del estudio genético de la hipertensión arterial esencial, un aspecto crucial es el análisis de la interacción genotipo-ambiente, en este caso ingesta de sal, para elucidar la naturaleza compleja de esta enfermedad. De ahí la importancia capital del análisis genético de la sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial esencial.

En un estudio previo demostramos una asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA y la sensibilidad a la sal<sup>21</sup>, mientras que con el gen del angiotensinógeno y el del receptor AT1 no se observaba efecto. Debido a la naturaleza poligénica de este proceso, es muy probable que diversos genes participen en la sensibilidad a la sal en los pacientes hipertensos. De lo expuesto previamente, *GNB3* constituye un gen candidato de sensibilidad a la sal. No obstante, en nuestro estudio no hemos podido establecer diferencias significativas en la respuesta presora a la sal entre los genotipos. La distribución de genotipos no era diferente entre los pacientes sensibles a la sal y los resistentes a la sal. Tampoco había diferencias en la respuesta hormonal a los cambios de ingesta de sal entre los diferentes genotipos. Estos resultados están en concordancia con un estudio reciente que evaluaba la participación de este polimorfismo en la sensibilidad a la sal en sujetos jóvenes normotensos<sup>22</sup>. No obstante, la variación de presión arterial en respuesta a cambios en la ingesta de sal es muy pequeña en individuos normotensos, lo que dificulta el hallazgo de asociaciones relevantes.

Los resultados obtenidos por nosotros en pacientes hipertensos, con variaciones de presión en respuesta a la sal más marcada que en pacientes normotensos, no sugieren una asociación relevante de *GNB3* con la sensibilidad a la sal, y muy probablemente, éstos no se modificarían mediante la inclusión de un número mayor de pacientes. Por lo tanto, el polimorfismo C825T de *GNB3* se puede descartar como marcador genético de sensibilidad a la sal en pacientes con hipertensión arterial esencial. Se deberán realizar más estudios con nuevos marcadores genéticos para elucidar la naturaleza poligénica de la sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial esencial.

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo ha sido financiado gracias al Fondo de Investigaciones Sanitarias FIS 98/0255 (a EP).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ward R: Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. Raven Press Ltd, New York, 67-88, 1994.
2. Weinberger MH: Salt sensitive human hypertension. *Endocr Res* 17: 43-51, 1991.
3. Weinberger MH: Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 27: 481-90, 1996.
4. Miller JZ, Weinberger MH, Christian JC, Daugherty SA: Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. *Am J Epidemiol* 126: 822-30, 1987.
5. Sharma AM: Salt sensitivity as a phenotype for genetic studies of human hypertension (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 11: 927-9, 1996.
6. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wischman HE, Jakobs KH, Horsthenke B: Association of human G-protein  $\beta_3$  subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 18: 45-8, 1998.
7. Siffert W, Düsing R: Sodium-proton exchange and primary hypertension: an update. *Hypertension* 26: 649-55, 1995.
8. Grinstein S, Rotin D, Mason M.  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange and growth factor-induced cytosolic pH changes: role in cellular proliferation. *Biochim Biophys Acta* 988: 73-97, 1989.
9. Weder AB: Membrane sodium transport and salt sensitivity. *Hypertension* 17 (Supl. I): 174-80, 1991.
10. Schunkert H, Hense HW, Döring A, Riegger GAJ, Siffert W. Association between a polymorphism in the G protein  $\beta_3$  subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension* 32: 510-3, 1998.
11. Beije J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM: G-protein  $\beta_3$  subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 33: 1049-51, 1999.
12. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Yamori Y, Yazaki Y: G-protein  $\beta_3$  subunit variant an essential hypertension in Japanese. *Hypertension* 32: 935-8, 1998.
13. Lluch MM, de la Sierra A, Poch E, Coca A, Aguilera MT, Compte M y cols.: Erythrocyte sodium transport, intraplatelet pH, and calcium concentration in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 27: 919-25, 1996.
14. Poch E, González D, Gómez-Angelats E, Enjuto M, Paré JC, Rivera F y cols.: G-protein  $\beta_3$  subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 35 (part 2): 214-8, 2000.
15. Siffer W, Roskopf D, Moritz A, Wieland T, Kaldenberg-Stasch S, Kettler N y cols.: Enhanced G protein activation in immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 95: 759-66, 1995.
16. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 8 (Supl. 2): II127-34, 1986.
17. Overlack A, Ruppert M, Kolloch R, Göbel B, Kraft K, Diehl J y cols.: Divergent hemodynamic and hormonal response to varying salt intake in normotensive subjects. *Hypertension* 22: 331-8, 1993.
18. Hegele RA, Harris SB, Hanley AJG, Cao H, Zinman B: G protein  $\beta_3$  subunit gene variant and blood pressure variation and blood pressure variation in Canadian Ojibwa-Cree. *Hypertension* 32: 688-92, 1998.

19. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Yamori Y, Yazaki Y: G protein  $\beta_3$  subunit variant and essential hypertension in Japanese. *Hypertension* 32: 935-8, 1998.
20. Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM: G-protein  $\beta_3$  subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 33: 1049-51, 1999.
21. Giner V, Poch E, Bragulat E, Oriola J, González D, Coca A, de la Sierra A: Renin-angiotensin system gene polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 35: 512-7, 2000.
22. Schorr U, Blaschke K, Beige J, Distler A, Sharma AM: G-protein  $\beta_3$  subunit 825T allele and response to dietary salt in normotensive men. *J Hypertens* 18: 855-9, 2000.