



Polimorfismos del sistema renina-angiotensina e insuficiencia renal

A. Martínez Veja

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Tarragona «Joan XXIII». Institut d'Estudis Avançats. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.

RESUMEN

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no sólo está implicado en diversas enfermedades cardiovasculares sino que tiene un papel determinante en la fisiopatología renal y en la progresión de las enfermedades renales. Se han identificado diversos polimorfismos de genes que codifican los componentes del SRAA, entre los que destacan el polimorfismo I/D del gen de la ECA, una variante del gen del angiotensinógeno, el polimorfismo M235T, y el polimorfismo A¹¹⁶⁶ C del gen del receptor tipo 1 de la angiotensina II. Diversos estudios sugieren la importancia del polimorfismo I/D del gen de la ECA en la progresión de las enfermedades renales y probablemente en la mortalidad cardiovascular de los pacientes con insuficiencia renal. Por el contrario, la importancia de los polimorfismos del SRAA como determinantes de la prevalencia de las enfermedades renales y de la respuesta al tratamiento renoprotector es contradictoria.

Debido a la naturaleza poligénica de las enfermedades renales y cardiovasculares y el número creciente de genes potencialmente implicados, son necesarios estudios prospectivos colaborativos que incluyan amplio número de pacientes para evaluar el efecto de los polimorfismos del SRAA sobre la progresión de la enfermedad renal y la respuesta al tratamiento renoprotector.

Palabras clave: **Sistema renina-angiotensina. Polimorfismos. Insuficiencia renal.**

SUMMARY

POLYMORPHISM OF RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM AND RENAL FAILURE

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is not only involved in cardiovascular disease but also in renal pathophysiology and progression of renal disease. Several polymorphisms of genes coding for components of the RAAS have been identified. The I/D polymorphism of the ACE gene, a variant of the angiotensinogen gene, the M235T polymorphism, and the variant A¹¹⁶⁶ C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene are the most important. Several studies have suggested a potential role for I/D polymorphism of the ACE gene in the progression of renal diseases and in the cardiovascular death rate of patients with renal failure. Data on RAAS polymorphisms as determinants of the prevalence of renal diseases and the response to renoprotective therapies are conflicting.

Given the polygenic nature of renal and cardiovascular disease and the growing number of candidate genes, large prospective and collaborative studies are required to assess the effect of RAAS polymorphisms on the progression of renal disease and on the response to renoprotective therapies.

Key words: **Angiotensin-renin system. Polymorphism. Renal failure.**

Los recientes hallazgos en el campo de la genética han hecho posible ampliar los conocimientos en los mecanismos moleculares y genéticos de diversas enfermedades renales. Hasta hace pocos años, la nefrología se había centrado en los defectos genéticos de enfermedades renales con herencia mendeliana como la poliquistosis renal o la enfermedad de Alport. Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado que múltiples genes y diversos factores ambientales y demográficos pueden tener un papel determinante en el desarrollo y progresión de diversas enfermedades renales que conducen a insuficiencia renal^{1,2}. La identificación de estos genes mediante tests diagnósticos asequibles puede ayudar a reconocer a grupos de pacientes con alto riesgo para desarrollar daño renal o enfermedad renal progresiva, y evaluar la intervención terapéutica más beneficiosa en estos casos.

POLIMORFISMOS DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA)

El SRA está implicado no sólo en las enfermedades cardiovasculares³ sino en la fisiopatología de diversas enfermedades renales. Es por ello, que en los últimos años han aparecido numerosos estudios sobre los polimorfismos que codifican los componentes de este sistema. Entre estos polimorfismos destacan los del angiotensinógeno (M235T), los del enzima conversor de la angiotensina (I/D) y los del receptor tipo 1 de la angiotensina II (A¹¹⁶⁶→C)^{4,6}.

Para el estudio de estos polimorfismos genéticos y su posible relación con las diversas enfermedades renales, se han utilizado los «estudios de asociación» en los que se analiza si un determinado marcador genético, determinado por técnicas de PCR, ocurre más frecuentemente en los casos afectados que en los controles. Si la asociación es evidente, y se ha excluido el posible sesgo en la estratificación de la población estudiada, y el número de casos y controles es adecuado, el polimorfismo analizado se encontraría en el locus susceptible de la enfermedad o estaría en desequilibrio de ligamiento con el locus susceptible de la enfermedad. Diversos factores «equivocos» como las definiciones variables de los casos y controles, el fenotipo heterogéneo de las enfermedades analizadas, la carga genética de los pacientes, la variedad de factores demográficos y ambientales, el hecho de que los genotipos del enzima conversor de la angiotensina (ECA) pueden estar asociados a un mayor riesgo cardiovascular y mortalidad, influyendo de esta forma en una selección sesgada de los pacientes, y por último, problemas metodológicos en la determinación del genotipo de la ECA, hacen que las comparaciones y

resultados de los estudios de asociación sean difícultosas y contradictorios⁷.

La mejor forma para determinar el verdadero efecto de los polimorfismos del SRA sobre el desarrollo de las enfermedades renales sería a través de observaciones prospectivas y estudios de familiares como el «test de desequilibrio en la transmisión»⁸. Este método requiere la presencia de los padres heterocigotos para el alelo estudiado y los hijos afectados y no afectados por la enfermedad analizada, lo que imposibilita muchas veces el estudio de un gen candidato con este método.

POLIMORFISMOS DEL SRA Y ENFERMEDAD RENAL: MECANISMOS PATOGENÉTICOS

Los mecanismos por los que los polimorfismos del SRA pueden influenciar la progresión de una enfermedad renal no están claramente definidos. Los polimorfismos del gen de la ECA justifican las variaciones interindividuales observadas en los niveles séricos de la ECA. Así, el alelo D de este polimorfismo se asocia en una forma co-dominante con los mayores niveles de ECA, de modo que los mayores niveles se observan en el genotipo DD, valores intermedios en el ID y valores más bajos en el II⁹. Asimismo, se ha demostrado una relación entre este polimorfismo y los valores intrarenales del RNA_m del ECA, y entre estos valores y los niveles séricos de la ECA¹⁰. Un aumento de los niveles glomerulares del ECA comportarían un incremento en los niveles de angiotensina II glomerular, contribuyendo de esta forma a la aparición de glomerulosclerosis e insuficiencia renal⁷. Por último, se ha demostrado un aumento en la respuesta presora a la angiotensina I y un incremento en la producción de angiotensina II en sujetos normotensos homocigotos para el alelo D¹¹.

En relación a los polimorfismos del gen del angiotensinógeno (AGT), se ha demostrado que el alelo T de este polimorfismo se asocia a mayores niveles circulantes de angiotensinógeno⁵. Además, este alelo se ha asociado a la presencia de hipertensión arterial⁵. Es posible que la influencia adversa de esta variante alélica sobre la progresión de las enfermedades renales pudiera estar mediada a través del efecto directo que tiene este genotipo sobre la tensión arterial, más que por una acción independiente de los efectos de la hipertensión arterial.

A diferencia de los polimorfismos del gen de la ECA y del AGT, los polimorfismos del receptor tipo I de la angiotensina (AT₁R) están considerados como un polimorfismo no funcional. De hecho, se ha demostrado la falta de un efecto directo de este polimorfismo sobre la actividad de los receptores de la angiotensina II a nivel plaquetar¹². No obstante, estudios re-

cientes han demostrado que el alelo C del polimorfismo AT₁R está asociado a un aumento de la actividad de la angiotensina II a nivel intrarenal y periférico¹³.

POLIMORFISMOS DEL SRA Y PREVALENCIA DE ENFERMEDADES RENALES

La evidencia actual parece indicar que los genotipos de la ECA no están relacionados con una mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades parenquimatosas renales no diabéticas^{14,15}. En pacientes con nefropatía diabética los resultados son contradictorios. En un meta-análisis que analiza 18 estudios y que incluye 4.773 pacientes diabéticos, el alelo D se asoció significativamente con la presencia de nefropatía diabética en una forma dominante e independiente del tipo de diabetes y de la raza de la población estudiada¹⁶. Por el contrario, en otros dos meta-análisis posteriores no se demuestra ninguna asociación entre el alelo D y la nefropatía diabética en pacientes de raza blanca, pero sí en paciente diabéticos no insulino dependientes de raza asiática^{17,18}. Por último, en un estudio que analiza la transmisión de los polimorfismos del genotipo de la ECA de padres heterocigotos para este polimorfismo a hijos afectados o no de nefropatía diabética, comprueban que el alelo I de este polimorfismo contribuye a una mayor susceptibilidad a esta enfermedad renal¹⁹.

El alelo D del genotipo de la ECA se ha asociado a una mayor susceptibilidad de padecer una enfermedad renovascular o nefroangioesclerosis²⁰⁻²², lo que puede reflejar la relación existente entre la génesis vascular de estos procesos y el polimorfismo del gen de la ECA.

Finalmente, no se ha demostrado ninguna relación entre los polimorfismos del AGT o del AT₁R y la mayor susceptibilidad a presentar enfermedades renales.

POLIMORFISMOS DEL SRA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

Aunque el polimorfismo del gen de la ECA no se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad renal, este genotipo parece ser un factor de riesgo para la progresión de la insuficiencia renal. En la mayoría de los estudios que incluyen casos-controles, el riesgo relativo de progresión de la insuficiencia renal en pacientes con el genotipo DD en comparación con los ID e II osciló entre 0,5-6,4 en pacientes con nefropatías no diabéticas, y entre 1,2-4,6 en pacientes con nefropatía diabética insulino o no insulino dependiente²³. Además, un estudio reciente que evalúa la transmisión alélica de padres heterocigotos a hijos afectados mediante el test de desequilibrio en la

transmisión ha confirmado que la presencia del genotipo DD o ID se asocia a un mayor descenso de la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica de origen glomerular, incluidos pacientes diabéticos, o de origen intersticial²⁴.

Uno de los primeros estudios publicados sobre la relación entre el genotipo de la ECA y la progresión de la enfermedad renal analiza 822 pacientes con diversas enfermedades renales y demuestra que la progresión de la función renal, evaluada mediante el inverso de la creatinina sérica, fue más rápida en pacientes con genotipo DD que con ID o II, y que este efecto sólo estaba presente en pacientes con enfermedades glomerulares y no en pacientes con enfermedades túbulo-intersticiales²⁵. Resultados similares han sido referidos en otros estudios²⁶, aunque en un trabajo reciente (Estudio REIN) realizado en pacientes con nefropatías crónicas proteinúricas no diabéticas, el genotipo de la ECA no tuvo ninguna influencia sobre el descenso del filtrado glomerular y la incidencia de insuficiencia renal crónica terminal²⁷. Sin embargo, este último estudio incluía un número relativamente pequeño de pacientes y podría haber sido vulnerable a un error estadístico tipo II.

Si el genotipo DD implica un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad renal, cabría esperar un incremento desproporcionado en la prevalencia de este genotipo en los pacientes que alcanzan el estadio terminal de la insuficiencia renal y se encuentran en programa de diálisis. No obstante, los estudios referentes a la prevalencia de este genotipo en la población en diálisis muestran resultados discordantes^{28,29}. Algunos autores han demostrado que la frecuencia del genotipo DD en pacientes prediálisis y durante el primer año de diálisis es superior a la observada en pacientes en diálisis que llevan más de un año en tratamiento, lo que sugiere que los pacientes DD en diálisis tendrían un peor pronóstico con una mayor mortalidad que los pacientes ID o II, y justificaría la disminución progresiva de la frecuencia del genotipo DD en esta población a lo largo del tiempo²⁹.

La mayoría de estudios que han analizado la relación entre los otros polimorfismos del SRA (AGT y AT₁R) y la progresión de las enfermedades renales no demuestran ningún tipo de asociación o los resultados son discordantes³⁰⁻³². Así por ejemplo, en la nefropatía IgA algunos autores han demostrado que el genotipo MT/TT del AGT en comparación con el MM influye negativamente sobre el deterioro de la función renal³⁰, mientras que en un estudio reciente realizado en 274 pacientes varones con nefropatía IgA no tratados con IECAS o antagonistas de receptores de la angiotensina, el genotipo TT del AGT no tuvo ninguna influencia sobre la progresión de esta enfermedad renal³¹.

Finalmente, la interacción de los diversos genotipos del SRA podrían contribuir de forma sinérgica a la progresión de las enfermedades renales. Así, la interacción entre el alelo D del gen de la ECA y el alelo T del gen del AGT se asocia a una mayor severidad de la nefropatía diabética en pacientes diabéticos insulino dependientes con retinopatía proliferativa³³, aunque un estudio reciente no confirma esta interacción³⁴. El genotipo DD afectaría adversamente la progresión de la nefropatía IgA en pacientes con el genotipo MM del AGT³⁵. Por último, se ha sugerido que la combinación de los polimorfismos desfavorables del SRA (DD del ECA, TT del AGT y AC/CC del AT₁R) podrían contribuir sinérgicamente al desarrollo de lesión de órganos diana (microalbuminuria, hipertrofia ventricular izquierda y ateromatosis carotídea) en pacientes con hipertensión arterial esencial³⁶.

POLIMORFISMOS DEL SRA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO RENOPROTECTOR

Si el genotipo de la ECA puede servir como marcador pronóstico de la progresión de las diversas enfermedades renales, cabría preguntarse si los pacientes con el genotipo DD y enfermedad renal progresiva serían los mejores candidatos para el efecto beneficioso renoprotector del tratamiento con IECAS, o si por el contrario, debido a la mayor activación de la ECA sérica en estos pacientes, este grupo sería más resistente a las dosis utilizadas habitualmente de estos fármacos. Sin embargo, el efecto de los polimorfismos de la ECA sobre la respuesta al tratamiento renoprotector es discordante.

En pacientes con nefropatías no diabéticas el genotipo DD se ha asociado a una mayor respuesta al tratamiento con IECAS, aunque estudios posteriores no han evidenciado diferencias entre los efectos antiproteinúricos de los IECAS y los diversos genotipos de la ECA, o incluso se ha relacionado el efecto antiproteinúrico de estos fármacos con el alelo I^{26,27,37,38}. En un análisis reciente realizado en pacientes con nefropatías proteinúricas crónicas tratadas con ramipril o placebo, la reducción observada en la proteinuria y en el descenso del filtrado glomerular y la mejoría en la supervivencia renal, tan sólo estuvo presente en los pacientes con genotipo DD²⁷. En un subanálisis de este estudio³⁹, la reducción de la proteinuria y el descenso del filtrado glomerular en las mujeres fue independiente del genotipo de la ECA, mientras que en los hombres, este efecto estuvo sólo presente en los pacientes con genotipo DD, lo que comportaría que los hombres tuvieran un mayor riesgo de progresión de su insuficiencia renal debido a la menor respuesta al tratamiento con IECAS.

Resultados similares y discordantes se han encontrado también en los pacientes con nefropatía diabética, con mayor efecto renoprotector en pacientes con el genotipo II y en otros casos con el genotipo DD^{40,41}.

En base a la discordancia de los estudios que disponemos hasta la actualidad, todos los pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica deben ser considerados candidatos al tratamiento con IECAS, independientemente del genotipo de la ECA que tengan estos pacientes. El tratamiento con estos fármacos debe guiarse por criterios clínicos hasta conseguir la normalización de la tensión arterial y la máxima reducción de la proteinuria⁴².

POLIMORFISMOS DEL SRA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO HIPOTENSOR

Variaciones genéticas en los polimorfismos que codifican el SRA pueden contribuir a la respuesta individual hipotensora a los diferentes fármacos hipotensores^{43,44}.

Los polimorfismos del gen del AGT se han asociado, aunque no de manera uniforme, a variaciones en los niveles de tensión arterial⁵. Entre los pacientes hipertensos tratados con IECAS, el alelo T235 de este gen se ha asociado a una mayor reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica en algunos estudios, pero no en otros^{45,46}.

En sujetos sanos, la magnitud y duración del efecto de los IECAS varía según el genotipo de la ECA. Así, los hombres con genotipo II muestran una respuesta al IECA más intensa y duradera que los sujetos con genotipo DD, lo que sugiere que en los sujetos II podrían ser necesarias dosis relativamente más bajas de IECAS, mientras que en los pacientes DD, con niveles más elevados de ECA y angiotensina II, estas dosis podrían ser insuficientes⁴⁷. Sin embargo, los resultados de los estudios que han analizado la relación entre el genotipo de la ECA y la respuesta tensional en pacientes con hipertensión arterial esencial son muy variables. En general, los polimorfismos de la ECA no condicionan la respuesta tensional al tratamiento con IECAS, calcio antagonistas dihidropiridínicos o betabloqueantes^{45,46,48}.

Por último, los polimorfismos del AT₁R tampoco se han asociado a diferencias en la respuesta tensional al tratamiento con IECAS⁴⁵. Sin embargo, este polimorfismo podría influir en el efecto de los IECAS sobre la distensibilidad arterial. Pacientes homocigotos para el alelo C1166 tratados con perindropil muestran una mayor reducción en la velocidad de pulso que los pacientes con otros genotipos⁴⁹.

POLIMORFISMOS DE SRA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Los polimorfismos del gen de la ECA se han asociado, aunque no de manera uniforme, a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en la población general⁹. Por ello se ha sugerido que este genotipo podría también condicionar la morbi-mortalidad cardiovascular de los pacientes urémicos. De hecho, y como ya hemos comentado anteriormente, se ha observado una tendencia a una menor prevalencia del genotipo DD en relación con el mayor tiempo en hemodiálisis²⁹, lo que sugeriría una mortalidad cardiovascular más elevada de los pacientes DD en hemodiálisis. Sin embargo, la contribución de este genotipo como factor de riesgo cardiovascular manifestado en forma de prevalencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda o miocardiopatía no está bien definida⁵⁰⁻⁵², sin que se hayan evidenciado diferencias entre la prevalencia de estas complicaciones y los diversos genotipos de la ECA. A pesar de todo, el fenotipo de todas estas complicaciones vasculares en los pacientes urémicos crónicos es más complejo que en la población general no urémica debido a la presencia de otros factores adicionales específicos del estado urémico que pueden afectar la frecuencia de estas complicaciones. La carga genética sería sólo una de las múltiples determinantes que pueden influir en el inicio y desarrollo de la enfermedad cardiovascular en esta población urémica.

CONCLUSIÓN

Con objeto de poder dar respuesta a toda la controversia planteada en esta revisión sobre el papel de los genotipos del SRA sobre el riesgo de progresión de la enfermedad renal, la respuesta al tratamiento renoprotector y su interacción con otros factores de riesgo cardiovascular, se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes y controles, con una carga genética homogénea y un tiempo suficientemente largo de evolución de la enfermedad renal. Es por ello que surge la necesidad de establecer estudios colaborativos multicéntricos que puedan ser capaces de reunir un número importante de pacientes y clarificar los numerosos interrogantes planteados sobre la relación de los genotipos del SRA y la enfermedad renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Schelling JR, Zarif L, Sehgal A, Iyengar S, Sedor JR: Genetic susceptibility to end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 465-472, 1999.
- Freedman BI, Satko SG: Genes and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 273-277, 2000.
- Padmanabhan N, Padmanabhan S, Connell JMC: Genetic basis of cardiovascular disease. The renin-angiotensin-aldosterone system as a paradigm. *JRAAS* 1: 316-324, 2000.
- Taal MW: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in renal disease: clinically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 651-657, 2000.
- Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, Emelianou D, Vlietinck R, Fagard R: M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens* 17: 9-17, 1999.
- Duncan JA, Sholey JW, Miller JA: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 111-116, 2001.
- Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A: Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 355: 308-311, 2000.
- Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ: Transmission test for linkage disequilibrium: The insulin gene region and insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 52: 506-516, 1993.
- Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in white. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 484-492, 2000.
- Mizuiru S, Hemmi H, Kumanomidou H: Decreased renal ACE mRNA levels in healthy subjects with II ACE genotype and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8: 115A, 1997.
- Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, Connell JMC: Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 25: 1266-1269, 1995.
- Paillard F, Chansel D, Brand E, Benetos A, Thomas F, Czalkalski S, Ardaillou R, Soubrier F: Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension* 34: 423-429, 1999.
- Miller JA, Thaik, Scholey JW: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int* 56: 2173-2180, 1999.
- Van Geel PP, Pinto YM, Voors AA, Buikema H, Oosterga M, Crijns HJ, Gilst WH: Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 35: 717-721, 2000.
- Yoshida H, Kon V, Ichikawa I: Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes in progressive renal diseases. *Kidney Int* 50: 732-744, 1996.
- Fujisawa T, Ikegami H, Kawagushi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M, Fukuda M, Ogihara T: Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 41: 47-53, 1998.
- Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM: Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol* 9: 1653-1663, 1998.
- Tarnow L, Gluud C, Parving HH: Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1125-1130, 1998.
- Krolewski AS: Genetics of diabetic nephropathy: Evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int* 55: 1582-1586, 1999.
- Missouris CG, Barley J, Jeffery S, Carter ND, Sinper DRJ, MacGregor GA: Genetic risk for renal artery stenosis: Association with deletion polymorphism in angiotensin I-converting enzyme gene. *Kidney Int* 49: 534-537, 1996.
- Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Coll E, Darnell A, Rivera F, Revert L: Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis. *Kidney Int* 53: 1743-1747, 1998.

22. Mallamaci F, Zuccalà A, Zoccali A, Testa R, Gags B, Spoto C, Martorano C, Curatola A, Misefari V, Cuzzola F, Romeo G, Zucchelli P: The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme is associated with nephroangiosclerosis. *Am J Hypertens* 13: 433-437, 2000.
23. Vleming LJ, van der Pijl JW, Lemkes HHPJ, Westendorp RGJ, Maassen JA, Dahor MR, van Es LA, van Kooten C: The DD genotype of the ACE gene polymorphism is associated with progression of diabetic nephropathy to end stage renal failure in IDDM. *Clin Nephrol* 51: 133-140, 1999.
24. Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska E and the End-stage renal disease study group: Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal renal failure. *Kidney Int* 58: 513-519, 2000.
25. McLaughlin KJ, Harden PN, Ueda S, Boulton-Jones JM, Connell JMC, Jardine AG: The role of genetic polymorphisms of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases. *Hypertension* 28: 912-915, 1996.
26. Van Essen GG, Rensma PL, de Zeeuw D, Sluiter WJ, Schefker H, Apperloo AJ, de Jong PE: Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 347: 94-95, 1996.
27. Perna A, Ruggenenti P, Testa A, Spoto B, Benini R, Misefari V, Remuzzi G, Zoccali C. For the Gruppo Italiano Di Study Epidemiologici in nefrologia(GISEN): ACE genotype and ACE inhibitors induce renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 57: 274-281, 2000.
28. Schmidt S, Strojek K, Grzeszczak W, Bergis K, Ritz E and the Diabetic Nephropathy Study Group: Excess of DD homozygotes in haemodialysed patients with type II diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 12: 427-429, 1997.
29. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, Kubo H, Kawaguchi Y, Kon V, Matsucka K, Ichikawa I, Sakai O: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 50: 657-664, 1996.
30. I-Hong Hsu S, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF: Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 57: 1818-1835, 2000.
31. Frimat L, Philippe C, Maghakian MN, Jonveaux P, Hurault de Ligny B, Guillemin F, Kessler M: Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor genes and end-stage renal failure in IgA nephropathy: IGARAS – a study of 274 men. *J Am Soc Nephrol* 11: 2062-2067, 2000.
32. Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, Gallois Y, Guilloteau G, Chatellier G, Alhenc-Gelas F, Marre M: Prognostic value of angiotensin-I-converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 12: 541-549, 2001.
33. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, Dusselier L, Kahal Z, Chaillous L, Halimi S, Muller A, Sackmann H, Bauduceau B, Bled F, Passa P, Alhenc-Gelas F: Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system for the development of renal complications in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 99: 1585-1595, 1997.
34. Van Ittersum FJ, de Man ME, Thijssen S, de Knijff P, Slagboom E, Smulders Y, Tarnow L, Donker AJM, Bilo HJG, Stehouwer CDA: Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1000-1007, 2000.
35. Pei Y, Sholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D: Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest* 100: 814-820, 1997.
36. Pontremoli R, Ravera M, Viuzzi F, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Giacomelli F, Bezante GP, Sacchi G, Ravazzolo R, Deferrari G: Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 57: 561-569, 2000.
37. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasama R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O: Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 96: 2162-2169, 1995.
38. Van der Kleij FGH, Navis GJ, Gansevoort RT, heeg JE, Scheffer H, de Zeeuw D, de Jong PE: ACE polymorphism does not determine short-term renal response to ACE-inhibition in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 12 (Supl. 2): 42-46, 1997.
39. Ruggenenti P, Perna A, Zoccali C, Gherardi G, Benini R, Testa A, Remuzzi G: Chronic proteinuric nephropathies. II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: Differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. *J Am Soc Nephrol* 11: 88-96, 2000.
40. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nannigieri M, Luong LA, Fuller JH and the EUCLID study group: Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. *Diabetes* 47: 1507-1511, 1998.
41. Ha SK, Lee SY, Park HS, Shin JH, Kim SJ, Kim DH, Kim KR, Lee HY, Han DS: ACE DD genotype is more susceptible than ACE II and ID genotypes to the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in patients with proteinuric non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1617-1623, 2000.
42. Hebert LA: Renoprotective therapy: How good can it get? Editorial. *Kidney Int* 57: 343-344, 2000.
43. O'Byrne S, Caulfield M: Genetics of hypertension. Therapeutic implications. *Drugs* 56: 203-214, 1998.
44. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Dallas-Hall W, Boerwinkle E: Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 19: 1-11, 2001.
45. Hingorani A, Jia H, Stevens P, Hopper R, Dickerson CJ, Brown M: Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 13: 1602-1609, 1995.
46. Dudley C, Keavney B, Casadei B, Conway J, Bird R, Ratcliffe P: Prediction of patient responses to antihypertensive drugs using genetic polymorphisms: investigation of renin-angiotensin system genes. *J Hypertens* 14: 259-262, 1996.
47. Ueda S, Meredith PA, Morton JJ, Connell JMC, Elliot HL: ACE(I/D) genotype as a predictor of the magnitude and duration of the response to an ACE inhibitor drug (enalaprilat) in humans. *Circulation* 98: 2148-2153, 1998.
48. Sasaki M, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, Fukuda K, Abe M, Ito S: Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens* 14: 1403-1408, 1996.
49. Benetos A, Cambien F, Gautier S, Ricard S, Safar M, Laurent S, Lacolley P, Poirier O, Topouchian J, Asmar R: Influence of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individual. *Hypertension* 28: 1081-1084, 1996.
50. Schmidt A, Kiener HP, Barnas U, Arias I, Illievich A, Avinger M, Graninger W, Kaider A, Mayer G: Angiotensin-converting enzyme polymorphism in patients with terminal renal failure. *J Am Soc Nephrol* 7: 314-317, 1996.
51. Osono E, Kurihara S, Hayama N, Sakurai Y, Ohwada K, Onoda N, Takeuchi M, Tomizawa T, Komaba Y, Hashimoto K, Matsunobu S, Yoneshima H, Iino Y: Insertion/deletion polymorphism in intron 16 of the ACE gene and left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: 725-730, 1998.
52. Aucella F, Vigilante M, Margaglione M, Grandone E, del popolo A, Forcella M, Procaccini D, Salatino G, Passione A, Ktena M, De Min A, Stallone C: Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in end-stage renal failure patients. *Nephron* 85: 54-59, 2000.