



## ORIGINALES

# *Polimorfismo T174M del gen del angiotensinógeno: relaciones opuestas con la hipertensión arterial esencial y con la obesidad en una población homogénea de Mallorca (Islas Baleares)*

J. Marco\*, J. M. Zabay\*\*, M. A. García-Marco\*\*\*, G. Gomez\*, J. M. Mulet\*\*\*\*, M. A. Munar\*, J. Soler\*\*\*\* y C. Viader\*\*

\*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. \*\*Fundación Balear Transplant. Palma de Mallorca. \*\*\*CAP Sa Pobla (Mallorca). \*\*\*\*Laboratorio Inmunogen SL. Palma de Mallorca.

### RESUMEN

*Los estudios de asociación que se han realizado para investigar la relación del gen del angiotensinógeno con la hipertensión han dado resultados conflictivos debido, entre otras razones, a la heterogeneidad genética y fenotípica de las poblaciones estudiadas. Por otra parte, la hipertensión es un problema sanitario de notable importancia cuantitativa en las Islas Baleares. Por estas razones hemos realizado un estudio de asociación de los polimorfismos dialélicos M235T, T174M y G-6A del gen del angiotensinógeno con la hipertensión, utilizando una muestra de población de Mallorca (Islas Baleares) de una considerable homogeneidad étnica y ambiental, constituida por 109 pacientes y 107 controles. Los alelos se determinaron mediante reacción en cadena de la polimerasa y análisis de sitios de restricción. La asociación genotipos-variables dependientes se valoró mediante análisis de regresión logística simple y multivariante. Sólo tras el ajuste por obesidad, historia familiar de hipertensión y diabetes hubo una tendencia a la asociación entre el genotipo T174T174 y la hipertensión, que alcanzó el límite de la significación estadística [OR = 2,76 (intervalo de confianza del 95%: 1,00-7,65, p = 0,05)]. Sin embargo hubo una asociación negativa significativa del genotipo T174T174 con la obesidad, tanto en el análisis simple [OR = 0,41 (intervalo de confianza del 95%: 0,18-0,90, p = 0,03)] como tras el ajuste por sexo, hipertensión y diabetes [OR = 0,26 (intervalo de confianza del 95%: 0,10-0,65, p = 0,004)]. Nuestros resultados discrepan de la opinión más extendida de que es el alelo M174 el que eventualmente se asocia a hipertensión. A la vista de los mismos se enfatiza la necesidad de controlar rigurosamente la obesidad en los estudios de asociación del gen del angiotensinógeno con la hipertensión, y se aconseja el uso de poblaciones concretas para llevar a cabo los estudios acerca de la genética molecular de la hipertensión.*

Palabras clave: **Hipertensión esencial. Angiotensinógeno. Genética. Obesidad.**

**Correspondencia:** J. M. Zabay Beceril  
Fundación Balear Trasplant  
Avda. Joan Miró, 168  
07015 Palma de Mallorca  
E-mail: zabay.immunogen@telefonica.net

## ANGIOTENSINOGEN GENE T174M POLYMORPHISM: OPPOSITE RELATIONSHIPS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND OBESITY IN A HOMOGENEOUS POPULATION FROM MAJORCA (BALERIC ISLANDS, SPAIN)

### SUMMARY

Numerous association studies have been performed to evaluate the relationship between the angiotensinogen gene and the essential hypertension, but their results are conflicting. The conflicting results may be explained by methodological reasons, particularly genetic differences in the population samples, phenotypic differences in the hypertensive populations analyzed, lack of appropriate control for other hypertension risk factors in some studies, or limited statistical power among many studies. Furthermore, hypertension is a public health issue of great relevance in Balearic Islands (Spain). For these reasons we performed an association study about the relationship between the M235T, T174M and G-6A diallelic polymorphisms of the angiotensinogen gene and hypertension in a population from Majorca (Balearic Islands), in which a considerable homogeneity with respect to ethnicity and environmental factors could be documented. This population was composed of 109 patients and 107 controls. Alleles of the angiotensinogen gene were determined by PCR and restriction site polymorphism analysis. The different genotypes were tested for association with dependent variables by univariate and multivariate logistic regression analysis. In the univariate analysis we found no evidence of association between the angiotensinogen gene genotypes and hypertension. This lack of association was independent of obesity, familial history of hypertension and diabetes for the genotypes of the polymorphisms M235T and G-6A; however, in the multivariate analysis the T174T174 genotype showed an almost significant positive association with hypertension [OR = 2.76 (95% confidence interval: 1.00-7.65,  $p = 0.05$ )]. The T174T174 genotype also showed a significant negative association with obesity [OR = 0.41 (95% confidence interval: 0.18-0.90,  $p = 0.03$ )] that remained after adjustment by sex, hypertension and diabetes [OR = 0.26 (95% confidence interval: 0.10-0.65,  $p = 0.004$ )]. Our results: a) are in contrast with the results from most previous studies that found a relationship of the T174M polymorphism with hypertension, as in those studies the M174 allele was responsible for the association; b) emphasize the need for rigorous control for obesity in the studies of association between the angiotensinogen gene and hypertension; c) underscore the importance and the utility of using concrete populations to carry out studies on the genetic dissection of hypertension.

Key words: **Essential hypertension. Angiotensinogen. Genetics. Obesity.**

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial esencial (HTA) es una entidad genéticamente compleja<sup>1</sup> puesto que la presión arterial (PA) de cada individuo es el resultado de los efectos combinados de un número no determinado de loci genéticos y de diversos factores ambientales. Entre los genes candidatos analizados en la investigación de la genética molecular de la HTA, el del angiotensinógeno (AGT) ha sido el más profundamente estudiado, siendo sus polimorfismos dialélicos M235T, T174M y G-6A<sup>2</sup> los que se han usado más frecuentemente como marcadores en los estu-

dios de asociación. Aunque varios meta-análisis han demostrado que el alelo T235 se asocia con la HTA<sup>3,4</sup>, especialmente cuando ésta es grave<sup>3</sup>, los resultados de los trabajos en este campo<sup>2,4,5-23</sup> son conflictivos debido principalmente a la heterogeneidad genética y fenotípica de las poblaciones estudiadas, a la falta de control del efecto de otros factores de riesgo de HTA en algunos estudios, y a una potencia estadística limitada en muchos trabajos<sup>24,25</sup>.

Todos los estudios de asociación entre el gen del AGT y la HTA realizados en España han dado resultados negativos<sup>12,13,16,19,21,22</sup>. Sin embargo, en estos trabajos no está documentado que las pobla-

ciones estudiadas tengan un grado alto de homogeneidad, y sólo en dos ha sido considerado el polimorfismo T174M<sup>12,22</sup>. Por otra parte, la HTA es un problema sanitario de una notable importancia en las Islas Baleares, ya que la prevalencia de la enfermedad en esta comunidad está algo por encima de la media nacional<sup>26</sup>. Por estas razones hemos realizado el presente estudio de asociación acerca de la relación de los polimorfismos M235T, T174M y G-6A del gen del AGT con la HTA en Mallorca (Islas Baleares), utilizando una muestra de población considerablemente homogénea tanto desde el punto de vista étnico como con respecto a los factores ambientales a los que está sometida.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Pacientes y controles

El protocolo de investigación de este estudio fue aprobado por los comités de ética del Hospital Universitario Son Dureta y de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca (IBSALUT). Todos los individuos incluidos (109 pacientes y 107 controles) dieron su consentimiento escrito para participar en el estudio.

Los participantes fueron *nativos* de siete localidades rurales con más del 75% de su población nacida en Mallorca, y se seleccionaron según los criterios que siguen. Los pacientes *hubieron de tener hipertensión grave* [presión arterial sistólica (PAS) repetidamente  $\geq 160$  mmHg, o presión arterial diastólica (PAD) repetidamente  $\geq 100$  mmHg, o necesidad de al menos dos fármacos para controlar la PA] y *carecer de evidencias de hipertensión secundaria*. Los controles *hubieron de tener PAS repetidamente < 140 mmHg y PAD repetidamente < 90 mmHg*. Se exigió que al menos los padres y los abuelos de cada participante hubieran nacido en Mallorca, y que sus dos apellidos fueran característicos de la isla; además se procuró que los individuos de cada localidad tuvieran al menos uno de los apellidos más típicos de la misma. *También se procuró que los pacientes y los controles de cada localidad fueran similares en cuanto a edad, sexo y número de individuos*.

*Los participantes fueron preseleccionados, según los criterios anteriormente expuestos, mediante la revisión de las historias clínicas de los ambulatorios de dichas localidades y una conversación telefónica. Los controles se buscaron entre pacientes sin patología cardiovascular y entre individuos participantes en programas de vacunación. Los individuos preseleccionados fueron citados para una visita en la que*

*a través de otra revisión metódica de su historia clínica, de un interrogatorio detallado y de una exploración física completa se comprobó si cumplían los criterios de selección. En esta visita se tomaron muestras de sangre para el análisis genético de los individuos que fueron incluidos finalmente en el estudio. Los parámetros de laboratorio a los que luego haremos referencia se tomaron de las historias clínicas.*

### ANÁLISIS GENÉTICO

Se realizó con DNA extraído de los leucocitos de sangre periférica, y se basó en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa seguida de digestión con endonucleasas de restricción. Los *alelos de los polimorfismos M235T y T174M se determinaron aplicando el método de Rutledge<sup>27</sup>, y los del polimorfismo G-6A por el método de Wang<sup>14</sup>.*

### Análisis estadístico

La comparación entre grupos de las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el test de Student. La prueba de la  $\chi^2$  se utilizó para: a) comparar entre grupos las variables categóricas; b) valorar el ajuste entre las frecuencias genotípicas observadas y las predichas por la ley de Hardy-Weinberg, y c) comparar las frecuencias haplotípicas observadas con las esperadas a partir de la multiplicación de las frecuencias de los alelos correspondientes<sup>14</sup>. Los haplotipos definidos por cada par de polimorfismos se contaron tras excluir los individuos heterocigóticos para ambos polimorfismos, ya que no fue posible hacer el estudio genético de los familiares de estos individuos. Para establecer los intervalos de confianza (IC) del 95% de las frecuencias se eligieron los límites exactos de la distribución binomial. La asociación de los genotipos con las variables dependientes se valoró mediante análisis de regresión logística simple y multivariante, obteniéndose de ellos las *odds ratio* (OR) bruta y ajustada y sus IC del 95%.

## RESULTADOS

### Datos demográficos

En la población total del estudio se encontraron 131 apellidos diferentes característicos de Mallorca. Los 15 apellidos más frecuentes, que representan sólo el 11% del total (15/131), dieron una frecuen-

cia acumulativa de casi el 50% (fig. 1). Además, el 76% de los participantes en el estudio tuvieron al menos uno de estos 15 apellidos más frecuentes y el 20% tuvieron dos. Los 131 apellidos se dieron entre los pacientes y entre los controles con frecuencias no significativamente diferentes.

Como muestra la tabla I, no hubo diferencias significativas entre los pacientes y los controles en cuanto a la edad, el sexo, las alteraciones de los lípidos plasmáticos, la proporción de fumadores y la frecuencia de sedentarismo. Los pacientes presentaron valores mayores de índice de masa corporal (IMC) y frecuencias más altas de obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), antecedentes familiares de hipertensión y diabetes que los controles, aunque la diferencia en el caso de la diabetes no llegó a ser significativa.

### Datos genéticos

La tabla II muestra las frecuencias de los alelos y de los genotipos analizados. Las diferencias entre pacientes y controles en cuanto a las frecuencias alé-

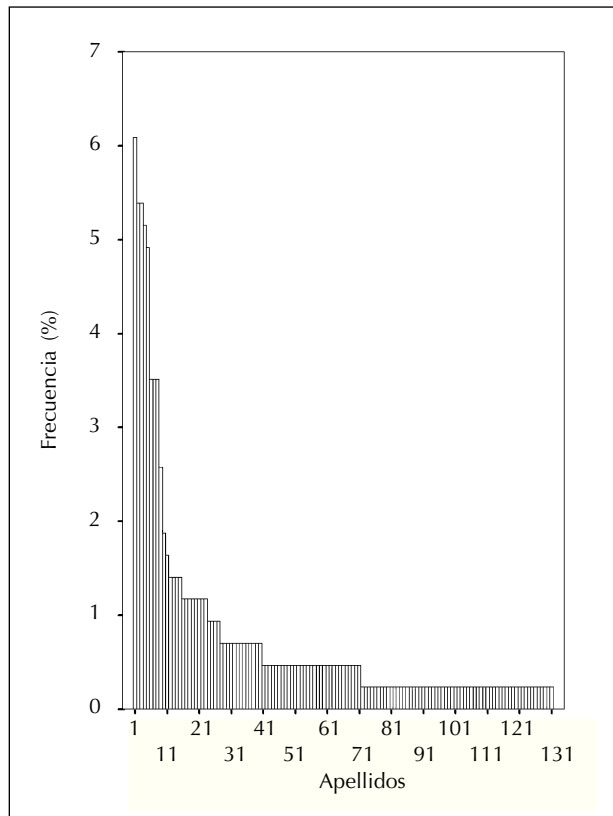


Fig. 1.—Frecuencias de los apellidos en la población total del estudio.

Tabla I. Datos demográficos y clínicos de la población estudiada

	Pacientes (n = 109)	Controles (n = 107)
Edad en años* (rango)	61,6 ± 0,86 (33-75)	61,4 ± 0,84 (28-75)
Edad comienzo HTA*	51,9 ± 1,08	—
Sexo (F/M)	56/53	61/46
IMC en kg/m <sup>2</sup> *	30,5 ± 0,51	26,7 ± 0,33†
Obesidad (%)	45,0	14,7†
Historia familiar HTA (%)	61,5	36,1†
Diabetes (%)	23,1	13,0‡
Colesterol total elevado (%)	35,8	33,0
Triglicéridos elevados (%)	16,5	17,4
Individuos fumadores (%)	13,8	13,9
Sedentarismo (%)	47,4	45,5

\* Media ± error standard de la media (esm).

† p < 0,001 con respecto a los pacientes.

‡ p = 0,06 con respecto a los pacientes.

Tabla II. Frecuencias de los alelos y los genotipos del gen del AGT en la población estudiada

Polimorfismo	Alelo o genotipo	Pacientes	Controles
M235T	M	58,2 (51,4-64,9) [127]	55,6 (48,7-62,4) [119]
	T	41,8 (35,1-48,6) [91]	44,4 (37,6-51,3) [95]
	MT	52,3 (42,5-61,9) [57]	57,0 (47,1-66,5) [61]
	MM	32,1 (23,5-41,7) [35]	27,1 (19,0-36,6) [29]
	TT	15,6 (9,3-24,8) [17]	15,9 (9,5-24,2) [17]
G-6A	G	59,7 (51,8-67,3) [98]	53,0 (45,1-60,9) [87]
	A	40,3 (32,7-48,2) [66]	47,0 (39,1-54,9) [77]
	GA	48,8 (37,6-60,1) [40]	57,3 (45,9-68,2) [47]
	GG	35,4 (25,1-46,7) [29]	24,4 (15,6-35,1) [20]
	AA	15,8 (8,7-25,6) [13]	18,3 (10,6-28,4) [15]
T174M	T	93,6 (89,5-96,4) [204]	91,6 (87,0-94,9) [196]
	M	6,4 (3,6-10,5) [14]	8,4 (5,1-13,0) [18]
	TM	9,2 (4,5-16,2) [10]	15,0 (8,8-23,1) [16]
	MM	1,8 (0,2-6,50) [2]	0,9 (0,0-5,10) [1]
	TT	89,0 (81,6-94,2) [97]	84,1 (75,8-90,5) [90]

Datos expresados como: frecuencia en % (IC 95%) [número de casos].

licas no fueron significativas. La prevalencia del genotipo M174M174 fue muy baja, por lo que lo combinamos con el T174M174 para hacer el estudio de las posibles asociaciones genotipos-HTA que resume la tabla III. En el análisis de regresión logística simple no encontramos asociaciones significativas. Tras ajustar en un análisis multivariante por las condiciones clínicas que fueron más frecuentes en los pacientes (obesidad, historia familiar de HTA y diabetes) no observamos cambios en cuanto a los genotipos de los polimorfismos M235T y G-6A; sin embargo, el genotipo T174T174 mostró una *tendencia*

**Tabla III.** Relaciones entre la HTA y los genotipos del gen del AGT. Análisis de regresión logística

Polimorfismo	Genotipo	Modelo simple		Modelo multivariante*	
		OR bruta (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
M235T	MT	Referencia		Referencia	
	MM	1,29 (0,70-2,38)	0,41	1,59 (0,76-3,31)	0,22
	TT	1,07 (0,50-2,29)	0,86	1,23 (0,47-3,22)	0,67
G-6A	GA	Referencia		Referencia	
	GG	1,70 (0,84-3,46)	0,14	1,72 (0,72-4,10)	0,22
	AA	1,02 (0,43-2,39)	0,97	1,02 (0,34-3,12)	0,96
T174M	MM + TM	Referencia		Referencia	
	TT	1,52 (0,69-3,37)	0,29	2,76 (1,00-7,65)**	0,05

\* Covariables: obesidad, historia familiar de HTA y diabetes.

\*\* La prueba de Hosmer-Lemeshow para estimar la bondad del ajuste de este modelo dio los siguientes resultados:  $\chi^2 = 0,62$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0,987$ .

a la asociación con HTA que alcanzó el límite de la significación estadística. La obesidad y la historia familiar de HTA, en este orden, fueron las variables más fuertemente asociadas a HTA en todos los modelos multivariantes, mientras que la diabetes no alcanzó significación estadística en ninguno de ellos. No hubo interacción entre el genotipo T174T174 y ninguna de las tres mencionadas variables de ajuste (datos no mostrados). De estas tres variables sólo la obesidad modificó de forma notable la OR correspondiente al genotipo T174T174 y se asoció significativamente con él. La variación de dicha OR entre los modelos con y sin inclusión de la obesidad fue del 35%. La obesidad se asoció negativamente con el genotipo T174T174, tanto en un modelo simple [OR = 0,41 (IC 95%: 0,18-0,90,  $p = 0,03$ )] como en un modelo ajustado por las variables sexo, HTA y diabetes, que fueron significativamente diferentes en los obesos y en los no obesos [OR ajustada = 0,26 (IC 95%: 0,10-0,65,  $p = 0,004$ )].

Las frecuencias genotípicas observadas se ajustaron a las predichas por la ley de Hardy-Weinberg tanto en los pacientes como en los controles. Para los polimorfismos M235T y G-6A este ajuste se comprobó mediante la prueba de la  $\chi^2$  (datos no mostrados). No realizamos esta prueba para el polimorfismo T174M porque el número esperado de pacientes y de controles con el genotipo M174M174, fue inferior a 1; sin embargo, las frecuencias observadas de los genotipos de este polimorfismo (tabla II) estuvieron dentro del IC del 95% de las correspondientes frecuencias esperadas (datos no mostrados).

En el análisis de los haplotipos observamos, tanto en los pacientes como en los controles, que: a) el alelo M174 se dio siempre asociado al alelo T235, y b) hubo una fuerte asociación del alelo M235 con el G-6 y del alelo T235 con el A-6 [ $\chi^2 = 42,06$

( $p < 0,0001$ ) en los pacientes y  $\chi^2 = 34,53$  ( $p < 0,0001$ ) en los controles]. Tras observar en los primeros individuos estudiados (82 casos y 82 controles) estos datos acerca de los polimorfismos M235T y G-6A, sólo los alelos de los polimorfismos M235T y T174M fueron determinados en el resto de los sujetos de la muestra.

## DISCUSIÓN

Nuestro trabajo es el primero, que sepamos, en describir una asociación positiva casi significativa del genotipo T174T174 del gen del AGT con la HTA, y una asociación negativa de ese mismo genotipo con la obesidad. La tendencia a la asociación de dicho genotipo con la HTA se observó sólo en un análisis multivariante, en el que se demostró que la HTA estuvo relacionada, por este orden, con la obesidad y la historia familiar de HTA, ambos reconocidos factores de riesgo de la enfermedad<sup>1,28</sup>. Las relaciones opuestas del genotipo T174T174 con la HTA y con la obesidad que hemos encontrado no son incompatibles con la reconocida importancia que tiene la obesidad en la prevalencia de la HTA<sup>28</sup>, ya que en ambas enfermedades influyen factores ambientales<sup>28,29</sup> y parece que el control de la PA y de la obesidad pueden compartir pocos determinantes genéticos<sup>30</sup>.

Dadas las características de los participantes en nuestro estudio es poco probable que estos resultados sean artefactos debidos a mezcla de poblaciones<sup>1</sup>, un riesgo de los estudios de tipo caso-control. Desde el punto de vista étnico, nuestra población y sus ascendientes próximos son originarios de Mallorca a juzgar por sus apellidos, siendo de destacar que algunos de estos apellidos están presentes en

Mallorca desde el siglo XIII. Además, la distribución de los apellidos en nuestra muestra está fuertemente sesgada hacia algunos de ellos, y *todos los apellidos se dieron con frecuencias similares entre los pacientes y entre los controles*. Por último, nuestra población y sus ascendientes próximos han estado notablemente resguardados de influencias inmigratorias debido a su carácter insular. *Desde el punto de vista ambiental*, los participantes en nuestro estudio proceden de zonas geográficas pequeñas en las que más del 75% de la población ha nacido en Mallorca, y por ello comparten en gran medida los elementos ambientales y los hábitos dietéticos y de tipo de vida. Se puede concluir, *por tanto*, que nuestra población tiene, *tanto en su conjunto como por lo que respecta a la comparación entre pacientes y controles*, una notable homogeneidad que es, en todo caso, mayor que la de los estudios de asociación realizados previamente si se exceptúan los pocos trabajos hechos en comunidades aisladas<sup>5,7,8,9,15</sup>. *El uso de poblaciones muy homogéneas en los estudios de tipo caso-control tiene, a su vez, el riesgo de que los resultados obtenidos sean rarezas genéticas de dichas poblaciones*. Sin embargo, nuestra población no presenta características extrañas por lo que respecta a los polimorfismos del gen del AGT que hemos analizado, ya que las frecuencias de los alelos y genotipos de estos polimorfismos están en nuestra población dentro de los límites descritos en otras poblaciones españolas normales<sup>12,13,16,19,21</sup>, las prevalencias de los distintos genotipos son coherentes con el equilibrio de Hardy-Weinberg, y nuestros resultados acerca de los haplotipos definidos por dichos polimorfismos también coinciden con los de estudios previos<sup>4,10,14</sup>.

Es posible que *resultados similares a los nuestros estén ocultos* en algunos estudios llevados a cabo en poblaciones menos homogéneas, puesto que los hallazgos en estas poblaciones pueden ser la resultante neta de relaciones entre los polimorfismos del gen del AGT y la HTA que pueden ser distintas en diferentes componentes de la población total, *lo mismo que las influencias ambientales sobre dichos componentes*. Desgraciadamente, puede ser difícil encontrar poblaciones muy homogéneas y que al mismo tiempo sean muy numerosas. El hecho de que los participantes en el estudio sean simplemente de la misma raza no garantiza un grado suficiente de homogeneidad étnica en el campo de los polimorfismos del gen del AGT que estamos considerando, como demuestra lo variables que son las frecuencias de los alelos de estos polimorfismos dentro de la misma raza. Así, en poblaciones normales de raza blanca las frecuencias del alelo T235 oscilan entre

el 28%<sup>11</sup> y el 58%<sup>19</sup>. Más concretamente, en las poblaciones españolas normales que han sido estudiadas, que son poblaciones generales de zonas geográficas relativamente extensas o poblaciones atendidas en departamentos hospitalarios de estas zonas, se han descrito frecuencias extremas del alelo T235 *tan diferentes como* del 42%<sup>13</sup> y del 58%<sup>19</sup>, con frecuencias intermedias que oscilan entre el 47%<sup>16,21</sup> y el 50%<sup>12</sup>.

En la mayoría de los estudios previos en los que se han encontrado relaciones del polimorfismo T174M con la HTA o con niveles más altos de PA fue el alelo M174 el responsable de las asociaciones<sup>2,5-7,17,23</sup>. Sin embargo, hay también algunos estudios de asociación cuyos resultados, *como los nuestros, apuntan a una relación del alelo T174 con la HTA, si bien en estos estudios esa relación estuvo lejos de la significación estadística*<sup>15</sup> o se observó en combinación con el alelo T235<sup>20,22</sup>. Nuestro trabajo, al describir explícitamente una asociación negativa significativa del genotipo T174T174 con la obesidad independiente de la HTA, apoya la hipótesis de que el gen del AGT está implicado en el control del peso corporal, una posibilidad que se está teniendo en cuenta especialmente desde que se sabe que existe en el tejido adiposo un sistema local renina-angiotensina *cuya implicación en la fisiología y en la fisiopatología de dicho tejido ha sido confirmada por diversos estudios*<sup>31</sup>. *Dicha hipótesis está apoyada también por otros estudios previos*<sup>7,32</sup>, especialmente por uno que describe una asociación negativa de un alelo del polimorfismo T174M con la distribución de la grasa corporal determinada por el cociente cintura/cadera, *aunque en este caso fue el alelo M174 el asociado a un menor cociente cintura/cadera*<sup>7</sup>. *El hecho de que en algunos estudios sea el alelo M174 el responsable de las asociaciones del gen del AGT con la HTA y con las alteraciones del peso corporal, mientras que en otros estudios lo sean, o tiendan a serlo, el alelo T174 o el genotipo T174T174, sugiere que los alelos del polimorfismo T174M no son variantes funcionalmente relevantes del gen del AGT en relación con estas enfermedades*. En este sentido, *estos alelos parecen comportarse más bien como meros marcadores, de modo que en distintas poblaciones podría ser diferente el alelo del polimorfismo T174M que está ligado a la mutación o a la variante genética realmente causante de la enfermedad*<sup>15</sup>.

En dos estudios previos se ha observado que la obesidad influye en la asociación del alelo M174 con la HTA<sup>6,17</sup>. Sin embargo, nuestro trabajo es el primero, que sepamos, en describir explícitamente que la obesidad cumple las exigencias del contraste matemático<sup>33</sup> y los criterios conceptuales<sup>34</sup> para que sea

considerada como una variable de confusión en la relación entre un polimorfismo del gen del AGT y la HTA. La asociación negativa del genotipo T174T174 con la obesidad en nuestra población, junto a la mayor frecuencia de individuos obesos en el grupo de los hipertensos, ocultó en el análisis univariante de nuestro estudio la tendencia a la asociación positiva de dicho genotipo con la HTA.

En resumen, los resultados del presente estudio subrayan la importancia de usar poblaciones concretas para llevar a cabo los estudios sobre la genética molecular de la HTA, pueden contribuir a aclarar el significado de las relaciones del polimorfismo T174M del gen del AGT con la HTA y con la obesidad, y hacen énfasis en la importancia de controlar rigurosamente la obesidad en los estudios de asociación entre dicho gen y la HTA. Sería muy interesante averiguar si una asociación que en nuestra población se ha quedado en el límite de la significación estadística, la del genotipo T174T174 con la HTA, es francamente significativa en otras poblaciones homogéneas.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha contado con la financiación del Fondo de Investigación Sanitaria (proyecto FIS 99/0442). Agradecemos al personal de los ambulatorios de Campos, Esporles, Felanitx, Inca, Manacor, Rafal Nou y Sa Pobla su ayuda en la preselección de los participantes en el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schorck NJ: Genetically complex cardiovascular traits: origins, problems, and potential solutions. *Hypertension* 29: 145-149, 1997.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel J-M, Corvol P: Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71: 169-180, 1992.
- Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM: Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 30: 1331-1337, 1997.
- Kato N, Sugiyama T, Morita H, Kurihara H, Yamori Y, Yazaki Y: Angiotensinogen gene and essential hypertension in the Japanese: extensive association study and meta-analysis on six reported studies. *J Hypertens* 17: 757-763, 1999.
- Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW: A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate. *Circulation* 90: 2207-2212, 1994.
- Tiret L, Ricard S, Poirier O, Arveiler D, Cambou J-P, Luc G, Evans L, Nicaud V, Cambien F: Genetic variation at the angiotensinogen locus in relation to high blood pressure and myocardial infarction: the ECTIM study. *J Hypertens* 13: 311-317, 1995.
- Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW: Genetic variation on chromosome 1 associated with variation in body fat distribution in men. *Circulation* 92: 1089-1093, 1995.
- Johnson AG, Simons LA, Friedlander Y, Simons J, Davis DR, MaCallum J: M235→T polymorphism of the angiotensinogen gene predicts hypertension in the elderly. *J Hypertens* 14: 1061-1065, 1996.
- Hegele RA, Harris SB, Hanley AJG, Fang S, Connelly PW, Zinman B: Angiotensinogen gene variation associated with variation in blood pressure in aboriginal CANADIANS. *Hypertension* 29: 1073-1077, 1997.
- Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, Charru A, Tichet J, Powers M, Sharma AM, Gimenez-Roqueplo A-P, Hata A, Corvol P, Lalouel J-M: Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet* 60: 1448-1460, 1997.
- Krizanová O, Obdržálková D, Poláková H, Jelok I, Hudecová S: Molecular variants of the renin-angiotensin system components in the Slovak population. *Physiol Res* 46: 357-361, 1997.
- Fernández Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Revert L: Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. *Am J Hypertens* 11: 439-444, 1998.
- Pamiés E, Palmero C, García R, Stiefel P, Miranda ML, Martín V, Villar J, Núñez A, Carneado J: Influencia de los polimorfismos M235T del angiotensinógeno e I/D de la enzima convertidora de angiotensina sobre la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 113: 164-168, 1999.
- Wang WYS, Glenn CL, Zhang W, Benjafield AV, Nyholt DR, Morris BJ: Exclusion of the angiotensinogen gene in molecular basis of human hypertension: sibpair linkage and association analyses in AUSTRALIAN anglo-caucasians. *Am J Med Genet* 87: 53-60, 1999.
- Niu T, Yang J, Wang B, Chen W, Wang Z, Laird N, Wei E, Fang Z, Lindpaintner K, Rogus JJ, Xiping X: Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M. No excess transmission to hypertensive Chinese. *Hypertension* 33: 698-702, 1999.
- Rodríguez-Pérez JC, Rodríguez-Esparragón FJ, Hernández-Peñera O, Fiuza-Pérez MD, Anabitarte-Prieto A, Losada-Cabrerá A: Effects of the angiotensinogen gene M235T and A(-6)G variants on blood pressure and other vascular risk factors in a Spanish population. *J Hum Hypertens* 14: 789-793, 2000.
- Iso H, Harada S, Shimamoto T, Sato S, Kitamura A, Sankai T, Tanigawa T, Iida M, Komachi Y: Angiotensinogen T174M and M235T variants, sodium intake and hypertension among non-drinking, lean Japanese men and women. *J Hypertens* 18: 1197-1206, 2000.
- Sato N, Katsuya T, Nakagawa T, Ishikawa K, Fu Y, Asai T, Fukuda M, Suzuki F, Nakamura Y, Higaki J, Ogihara T: Nine polymorphisms of angiotensinogen gene in the susceptibility to essential hypertension. *Life Sci* 68: 259-272, 2000.
- Giner V, Corella D, Chaves FJ, Pascual JM, Portolés O, Marín P, Lozano JV, Armengod ME, Redón J: Polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina e hipertensión arterial esencial en la población española. *Med Clin (Barc)* 117: 525-529, 2001.
- Sethi AA, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, Frandsen E, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A: Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population. The Copenhagen City heart study. *Hypertension* 37: 875-881, 2001.
- Poch E, La Sierra Ad A, González-Núñez D, Oriola J, Redón J, Chaves FJ, Marín P, Giner V, Pamiés E, Villar J, Ramírez R, Stiefel P, Rodríguez Pérez JC, Rodríguez Esparragón F, Martínez E, Carrión L, Sanchís C, Divison JA: Polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina e hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 118: 575-579, 2002.

22. Martínez E, Puras A, Escribano J, Sanchís C, Carrión L, Artigao M, Divisón JA, Massó J, Fernández JA. Threonines at position 164 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population. *Br J Biomed Sci* 59: 95-100, 2002.
23. Yamagishi K, Iso H, Tanigawa T, Cui R, Kudo M, Shimamoto T. High sodium intake strengthens the association between angiotensinogen T174M polymorphism and blood pressure levels among lean men and women: a community-based study. *Hypertens Res* 27: 53-60, 2004.
24. Corvol P, Persu A, Gimenez-Roqueplo A-P, Jeunemaitre X: Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension. Angiotensinogen and epithelial sodium channel. *Hypertension* 33: 1324-1331, 1999.
25. Zabay JM, Marco JE, Mulet JM, Munar MA, Bernabéu R, Viader C: El gen del angiotensinógeno en la hipertensión arterial esencial. *Nefrología* 21: 115-126, 2001.
26. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en las Baleares: Estudio CORSAIB. *Medicina Balear* 17: 6-36, 2002.
27. Rutledge DR, Browe CS, Kubilis PS, Ross EA: Analysis of two variants of the angiotensinogen gene in essential hypertensive AFRICAN-AMERICANS. *Am J Hypertens* 7: 651-654, 1994.
28. Perry IJ, Whincup PH, Shaper AG: Environmental factors in the development of essential hypertension. *Br Med Bull* 50: 246-259, 1994.
29. Bouchard C: Genetics of obesity in humans: current issues. *Ciba Found Symp* 201: 108-115, 1996.
30. Rice T, Province M, Perusse L, Bouchard C, Rao DC: Cross-trait familial resemblance for body fat and blood pressure: familial correlations in the Quebec family study. *Am J Hum Genet* 55: 1019-1029, 1994.
31. Engeli S, Negrel R, Sharma AM: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 35: 1270-1277, 2000.
32. Chaves FJ, Giner V, Corella D, Pascual J, Marin P, Armengod ME, Redón J: Body weight changes and the A-6G polymorphism of the angiotensinogen gene. *Int J Obes* 26: 1173-1178, 2002.
33. Abaira V: Modelos de regresión logística. Interacción y confusión en la regresión logística. [http://www.hrc.es/investigacion/bioest/Reglog\\_7.html](http://www.hrc.es/investigacion/bioest/Reglog_7.html).
34. Carrasco JL, Hernán MA: Regresión logística. En: Editorial Ciencia 3, S.L. (ed): *Estadística multivariante en las ciencias de la vida*, Madrid: Editorial Ciencia 3, S.L.: 197-245, 1993.