

# El polimorfismo inserción/delección del gen de la enzima convertidora de angiotensina y su asociación con algunas complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

## Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and its Association with Complications in Patients with type 2 Diabetes Mellitus

Diego Moya-Zeledón, Juan José Madrigal-Sánchez, Lizbeth Salazar-Sánchez

### Resumen

**Justificación:** La diabetes mellitus es una enfermedad de gran repercusión en la población costarricense y predispone a los pacientes a tener diversas complicaciones. Se desconoce exactamente el origen de estas complicaciones y se han sugerido polimorfismos que se asocian fuertemente con la aparición de algunas de éstas.

**Objetivo:** determinar si existe relación entre las complicaciones de la diabetes y el polimorfismo inserción/delección de la enzima convertidora de angiotensina.

**Métodos:** Se trabajó con 225 individuos; 109 corresponden a casos y 116 a controles. A cada participante se le extrajo una muestra de sangre y se realizó estudios de niveles de fibrinógeno y mediante la reacción en cadena de la polimerasa el estudio de la mutación inserción/delección del intrón 16 del gen de la enzima convertidora de angiotensina. Luego se comparó con la presencia de diabetes o complicaciones de ésta.

**Resultados:** Se encontró un mayor número de controles con el polimorfismo inserción/delección sin que esto llegue a ser significativo; en el grupo de los casos ningún polimorfismo mostró un comportamiento dominante. En cuanto al fibrinógeno, el polimorfismo delección/delección se asocia con valores elevados de este. Mediante análisis de regresión logística se determinó que el polimorfismo delección/delección es significativo en cuanto a la disposición a desarrollar diabetes, pero apenas logra explicar esta variable en un 3,58% por lo que hay variables de mayor peso.

**Conclusión:** En la población estudiada no se encontró asociación fuerte entre los polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina y el padecimiento de diabetes mellitus tipo 2. Se puede afirmar que en la población estudiada no existe asociación alguna entre ninguno de los polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina y la aparición de complicaciones diabéticas.

**Descriptores:** diabetes mellitus, enzima convertidora de angiotensina, polimorfismo, PCR.

### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus is a disease with serious repercussions on the Costa Rican population and it predisposes patients to diverse complications. The exact origin of these complications is not known; it has been suggested that certain polymorphisms are strongly associated with the appearance of some of them.

Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), Áreas de salud bajo el convenio UCR-CCSS de Montes de Oca, Curridabat y La Unión.

**Afiliación de los autores:** Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines y Universidad de Costa Rica.

**Abreviaturas:** CIHATA, Centro de investigación en hematología y trastornos afines; D, delección; DM, diabetes mellitus; ECA, enzima convertidora de angiotensina; EVC, Evento cerebrovascular; Fgo, Fibrinógeno; HTA, Hipertensión arterial; I, Inserción; pb, pares de bases; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

**Fuentes de apoyo:** Universidad de Costa Rica, Centro de Investigación en hematología y trastornos afines: contribución mediante equipo y materiales. Proyecto número 807-A5-311, aprobado según el documento VI-8163-2008, de la Comisión de Bioética de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.

**Correspondencia:** damzcr@gmail.com

**Aim:** To determine if there is a relation between complications from diabetes and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme.

**Methods:** This investigation included 225 subjects. 109 were cases and 116 control subjects. A blood sample was taken from each participant and fibrinogen levels were measured; also, using a polymerase chain reaction of the intron 16 of the angiotensin converting enzyme gene, the insertion/deletion mutation of the angiotensin converting enzyme was studied. Then, the results were compared to the presence of diabetes or its complications.

**Results:** A greater number of controls were found to have insertion/deletion polymorphism, however this was not considered statistically significant. In the case group, none of the polymorphisms showed a dominant behavior. D/D was associated with high levels of fibrinogen.

**Conclusion:** No strong association was found between the polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and suffering from Diabetes mellitus type 2 in the studied population. Using a logistic regression analysis, it was determined that the polymorphism D/D is significant regarding the predisposition to develop diabetes, but it explains only 3,58% of this variable, therefore there are variables that have a greater significance. Yet, elevated levels of fibrinogen are related with the polymorphism D/D. It can be established that in the studied population there is no relation between the polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and the emergence of complications from diabetes.

**Keywords:** Diabetes mellitus, angiotensin converting enzyme, polymorphism, PCR

**Fecha recibido:** 29 de marzo de 2011

**Fecha aceptado:** 26 de enero de 2012

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de desórdenes metabólicos que comparten en común el fenotipo de hiperglicemia.<sup>1</sup> Hay distintos tipos de diabetes y corresponden a una compleja interacción de genes, el ambiente y estilos de vida. Los factores que contribuyen a la hiperglicemia pueden deberse a una secreción disminuida o ausente de insulina, utilización de la glucosa disminuida o producción de glucosa aumentada.<sup>2,3</sup> La falta de regulación del metabolismo de la glucosa causa diversos cambios fisiopatológicos en múltiples órganos; dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran la dislipidemia, la nefropatía y las alteraciones vasculares.<sup>4</sup>

Actualmente en el mundo entero se cuentan más de 143 millones de personas con DM<sup>5</sup> convirtiendo este padecimiento en uno de los principales problemas de salud mundial, ya que implica grandes costos para cualquier país. En Costa Rica se calcula que para el año 1998 la prevalencia de DM auto-reportada era de 4,8% en las personas de 20 años y más, para el año 2006 se estimó que el porcentaje de pacientes diabéticos llegaba al 5,3% en la población de 20 años y más,<sup>1</sup> poniéndose de manifiesto la importancia que ha cobrado la enfermedad con el pasar de los años para las autoridades de salud en Costa Rica.<sup>6</sup>

Según la encuesta CARMEN<sup>7</sup> para la población diabética el porcentaje por sexos indica que la prevalencia es mayor en mujeres (3,4%) que en hombres (2,2%), la edad promedio de muerte son los 65 años, además, se sabe que la prevalencia de DM es más baja en las áreas rurales, tanto dentro como fuera del Valle Central.<sup>8</sup> En el caso del área urbana se presentó una cifra de 10,2% tanto fuera como dentro del Valle Central.<sup>8</sup>

## Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

La ECA es una proteína que se tiene evidencia que puede tener efectos pleiotrópicos y un rol en diversos padecimientos y no sólo en la hipertensión arterial.<sup>9</sup> La ECA es una enzima reguladora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); gracias a la activación de la ECA se da la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, que es un vasoconstrictor. A la ECA también se le conoce la función de inactivar la bradiquinina y la kaliceína, moléculas vasodilatadoras (figura 1). Por estos efectos la ECA es una enzima que aumenta la presión arterial.<sup>10</sup>

El gen de la ECA está localizado en el cromosoma 17 q23 y contiene un polimorfismo que puede ser una inserción (I) o una delección (D) de 287 pares de bases en el intrón 16. El genotipo D/D ha sido asociado a mayores niveles de ECA y una actividad 4 veces mayor que los genotipo I/I,<sup>11</sup> además de mayores niveles de presión arterial, obesidad y riesgo cardiovascular.<sup>10</sup> Otros estudios sugieren que el polimorfismo I/D es un factor agresor para desarrollar daño renal en diabetes tipo I.<sup>12</sup>

---

## Materiales y métodos

---

Se trabajó con una población de 225 individuos, de los cuales 109 corresponden a casos y 116 a controles, el grupo de casos corresponde a aquellos pacientes diabéticos que fueron atendidos en las zonas cubiertas por los Equipos Básicos de Atención Integral en Salud (EBAIS) dentro del programa de atención integral en salud del convenio Caja Costarricense del

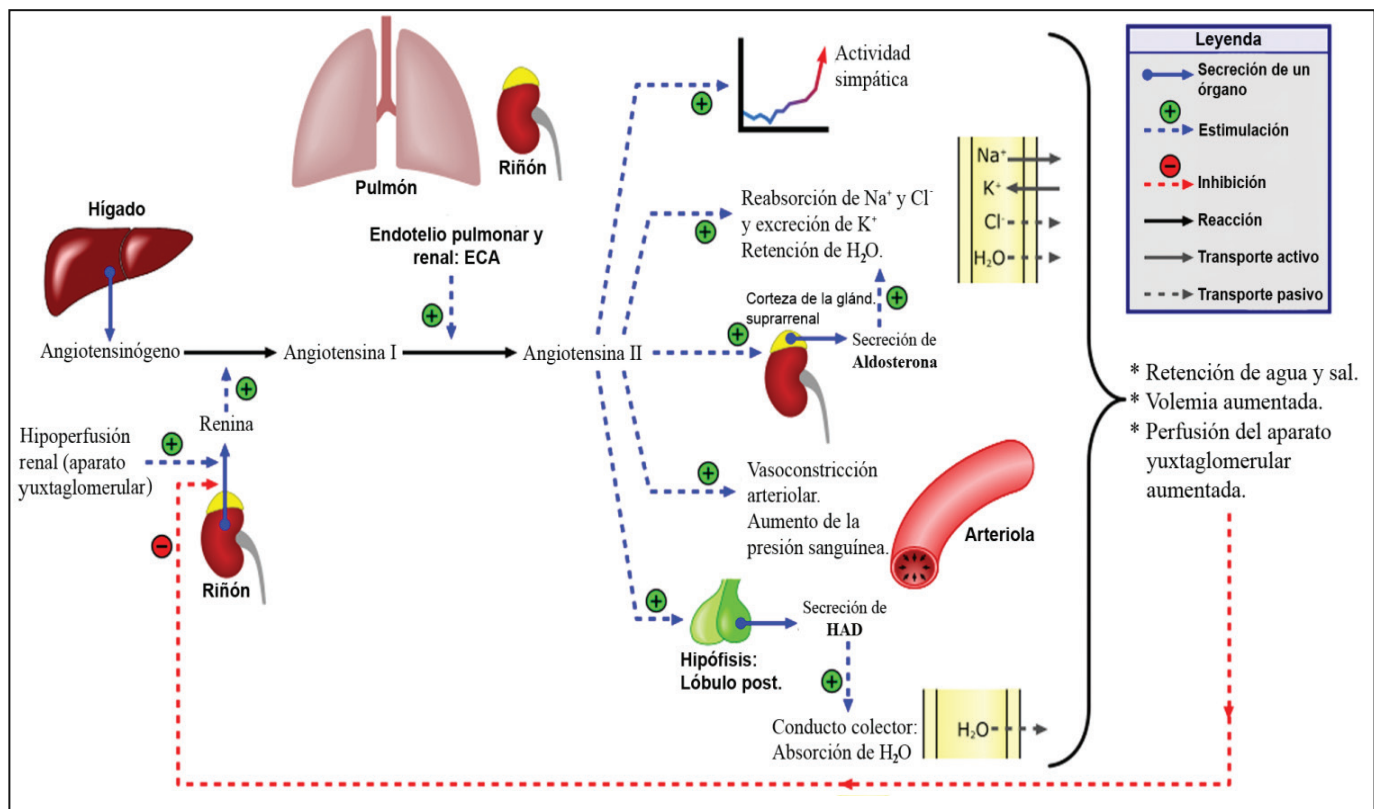


Figura 1. Resumen de la fisiología y acciones de la ECA en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, adaptado de la referencia 23.

Seguro Social-Universidad de Costa Rica, durante el período de marzo 2007 hasta julio 2008. El grupo controles fueron personas no diabéticas que desearan participar voluntariamente en el estudio.

Cada individuo debió firmar el debido consentimiento informado (proyecto número 807-A5-311, aprobado según el documento VI-8163-2008) para poder ser incluido dentro de la investigación según lo estipula la Comisión de Bioética de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.

Por motivos de casualidad en cuanto a los pacientes que integran el estudio, tanto en el grupo casos como los controles existió una marcada mayoría de mujeres; para los controles 86 (74%) de los individuos son mujeres, mientras que 73 (67%) de los individuos de los casos son mujeres.

### Estudios realizados

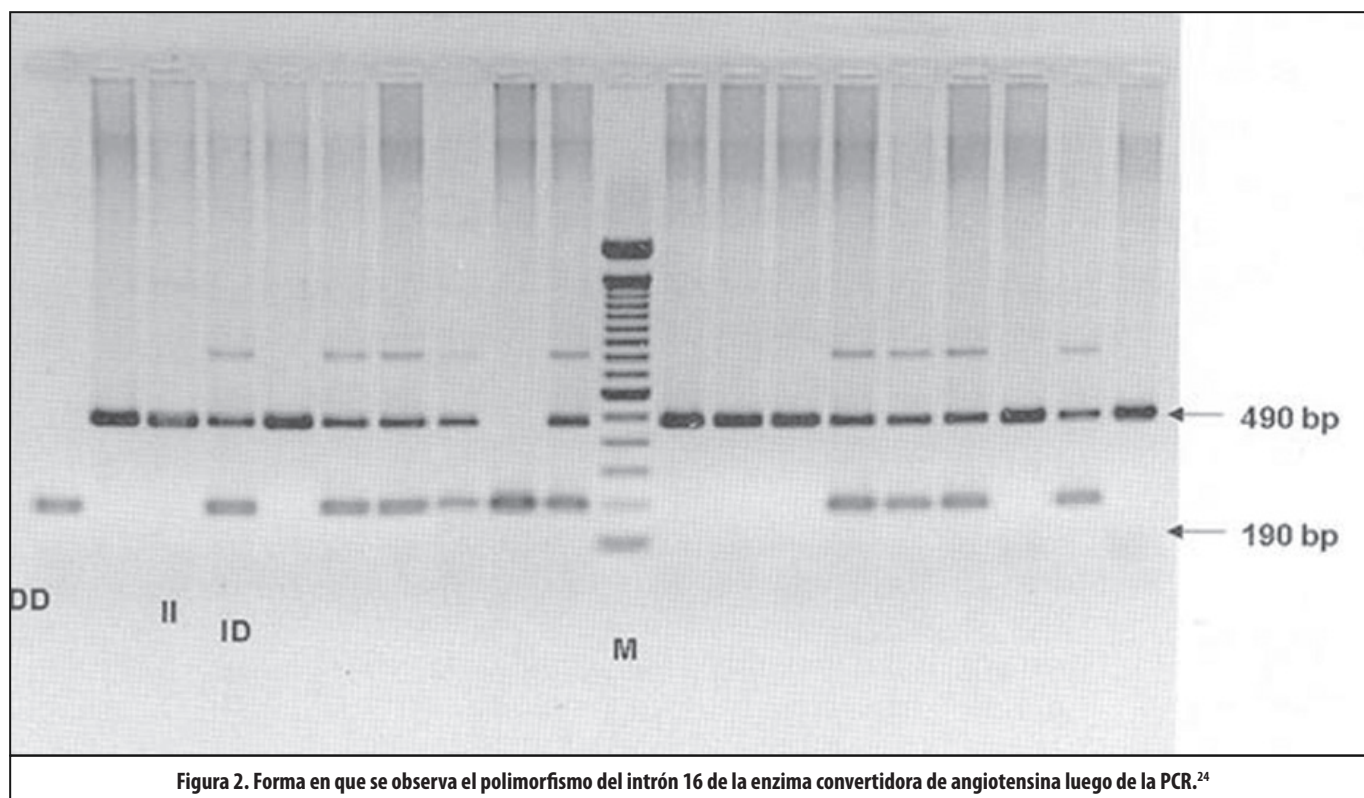
- Obtención y estabilidad de las muestras:** Al paciente se le extrajo dos tubos de sangre por venopunción, uno con EDTA como anticoagulante y otro con citrato. Ésta se conservó en refrigeración desde que fue extraída y se procedió a separar el plasma de las células sanguíneas lo más pronto posible luego de tomada la muestra.
- Análisis genético-molecular:** para el aislamiento de ADN se utilizó el método estándar de precipitación con NaCl descrito por Miller *et al.*<sup>13</sup> El estudio de la mutación I/D del gen ECA en los pacientes se desarrolló mediante la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del intrón 16 del gen de la de la ECA, según el protocolo descrito por Rigat,<sup>14</sup> obteniendo un fragmento de 190 pares de bases (pb) en ausencia de la inserción (alelo D) y un fragmento de 490 pb en presencia de la inserción (alelo I). Las bandas obtenidas se analizaron en geles de poliacrilamida, por medio de electroforesis (figura 2).

- Análisis de coagulación:** El plasma se congeló a -70°C para ser analizado antes de un plazo máximo de dos meses, éste se procesó para obtener los valores de fibrinógeno (Fgo) plasmáticos según el método descrito por Clauss en 1957.<sup>15</sup>
- Análisis de los datos:** la información obtenida gracias a la entrevista y las pruebas de laboratorio se digitalizó y luego se procedió a realizar el análisis de los datos con la ayuda de la herramienta computacional Epi-Info6d; también se utilizó un modelo logístico binomial, por medio de la herramienta computacional SPSS para Windows versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, USA). Por último se determinó las frecuencias alélicas cumplían con el equilibrio propuesto por la ley de Hardy-Weinberg usando la prueba de  $\chi^2$ .

## Resultados

Se comparó la cantidad de individuos del estudio que sufrieron eventos cerebrovasculares, dislipidemia, nefropatía y cardiopatía isquémica en ambos grupos sin obtenerse una



**Figura 2. Forma en que se observa el polimorfismo del intrón 16 de la enzima convertidora de angiotensina luego de la PCR.<sup>24</sup>**

diferencia significativa entre el número de casos y el número de controles que padecieron dichas patologías. En el caso de la hipertensión arterial (HTA) si hay una diferencia significativa, lo cual es esperable. (Cuadro 1)

En cuanto al polimorfismo I/D del gen ECA, existe un mayor número de controles con el polimorfismo I/D sin que esto llegue a ser significativo. En el grupo de los casos ningún polimorfismo mostró un comportamiento dominante, siendo prácticamente el mismo número de individuos para cada polimorfismo.

Se buscó la relación entre el padecer o no eventos cerebrovasculares y el polimorfismo de la ECA de cada individuo estudiado, no existe diferencia significativa entre ninguno de los 3 polimorfismos para esta patología. Un comportamiento similar se observó a la hora de buscar una relación entre el polimorfismo de la ECA y la presencia de cardiopatía isquémica, dislipidemia, HTA y nefropatía.

También se buscó si existió o no asociación alguna entre el polimorfismo de la ECA y el padecer o no DM, obteniéndose una p de 0,334, lo cual nos indica que no hay una diferencia significativa para ninguno de los polimorfismos estudiados.

Al realizar un  $\chi^2$  comparando la variable Fgo con el polimorfismo DD, se obtuvo una  $p=0,026$  lo cual nos indica que el polimorfismo D/D está asociado con valores alterados de Fgo, lo cual hace esperable el hecho de que el polimorfismo D/D se asocie aparentemente con algunas de las complicaciones de la diabetes (cuadro 2), al ser una variable confusa.

Las frecuencias alélicas del polimorfismo en los controles cumplen con el equilibrio Hardy-Weinberg. El polimorfismo

I/D no cumple con el equilibrio Hardy-Weinberg ( $\chi^2=10,36$ ; gl 2;  $p=0.005$ ).

Por último se encontró que entre los 116 individuos que componen el grupo controles, el 68% presentan niveles de Fgo plasmático normales mientras que 29% del mismo grupo tenían niveles alterados de Fgo plasmático. En el caso del grupo casos se halló que de 109 individuos el 72% presentó niveles alterados de Fgo plasmático, mientras que un 22% tenía niveles normales de Fgo plasmático.

## Discusión

En cuanto al polimorfismo de la ECA y su asociación con enfermedad cerebrovascular, esta investigación no muestra asociación del uno con el otro y los datos señalan que los daños endoteliales y el estado protrombótico que existen en la diabetes se deben a otros factores que no son este gen. Similares resultados se pueden encontrar en la literatura, dándole mucho mayor peso a este hallazgo.<sup>10</sup>

La literatura indica que en la secuencia del alelo I en el polimorfismo I/D, es similar a la de un “silenciador”; esto podría explicar la asociación del alelo D con niveles elevados de ECA en plasma, produciendo hipertensión (HTA);<sup>17-19</sup> en la población estudiada se mostró este comportamiento levemente sin llegar a ser estadísticamente significativo.

La presencia o ausencia de HTA no mostró diferencia estadística al compararlo contra los 3 polimorfismos estudiados; sin embargo, mediante el modelo de regresión logística aplicado,

**Cuadro 1.** Número de individuos de la población estudiada que presentaron eventos cerebrovasculares (EVC), cardiopatía isquémica, HTA, nefropatía y/o dislipidemia. Números absolutos y en porcentaje

Complicación		Casos	Controles	Total
<b>EVC</b>	Presente	6 (6,5%)	0	6 (13,5%)
	Ausente	103 (93,5)	116 (100%)	219 (86,5)
	Total	109	116	225
(p > 0,05)				
<b>Cardiopatía</b>	Presente	19 (20,5%)	3 (3,4%)	22 (10%)
	Ausente	89 (79,5%)	110 (96,6%)	199 (90%)
	Total	108	113	221
(p > 0,05)				
<b>Dislipidemia</b>	Presente	22 (20%)	17 (14,6%)	39 (17,3%)
	Ausente	87 (80%)	99 (85,4%)	186 (82,7%)
	Total	109	116	225
(p > 0,05)				
<b>HTA</b>	Presente	75 (69%)	8 (7%)	83 (37%)
	Ausente	34 (31%)	106 (93%)	140 (63%)
	Total	109	114	223
(p < 0,05)				
<b>Nefropatía</b>	Presente	16 (14,8%)	0	16 (7%)
	Ausente	92(85,2%)	116 (100%)	208 (93%)
	Total	108	116	224
(p > 0,05)				

en cuanto al polimorfismo D/D hay relación con la predisposición a desarrollar diabetes, pero esta variable apenas logra explicar en un 3,58% de la variabilidad, por lo que el peso importante de la etiología de la DM recae en otros factores. Una idea que surge es que tal vez el polimorfismo D/D es una variable confusa a la hora de estudiar el polimorfismo I/D de la ECA, esto significa que posiblemente existe otra variable, que no se tomó en cuenta, además del polimorfismo I/D que realmente influye sobre el padecimiento o no de la DM y sus complicaciones; entonces el efecto de padecer o no DM y sus complicaciones se asocia a este factor no contemplado en el estudio. Este hallazgo también puede deberse al tamaño de la muestra que para fines de un estudio genético como el presente, resulta pequeño. También, se podría deber a que la población estudiada no presenta una verdadera relación entre HTA y el polimorfismo de la ECA, lo cual se evidencia en los resultados obtenidos; Mondry y colaboradores

<sup>20</sup> obtuvieron resultados similares al presente estudio con un tamaño de muestra mayor, lo cual sustenta la idea de que no hay relación entre HTA y la ECA en la población estudiada.

Tanto en la nefropatía, la dislipidemia, como en la cardiopatía isquémica no se evidenció inclinación alguna hacia ninguno de los polimorfismos en cuestión. En Costa Rica, específicamente en el Valle Central, se ha realizado un estudio que revela los orígenes genéticos de la población <sup>21</sup> y otro en el que se investiga patologías según el origen de los genes y que muestran que entre más herencia de origen africano occidental que una persona posea mayor será su riesgo de infarto de miocardio e hipertensión arterial, mientras que entre más herencia indígena, se aumenta el riesgo de síndrome metabólico.<sup>22</sup> Sin embargo, no se encontraron publicaciones costarricenses del polimorfismo I/D de la ECA y su relación

**Cuadro 2.** Modelo de regresión logística para evaluar la contribución del polimorfismo de la ECA en la aparición de la DM ( $r^2 = 0,036$ )

	B	Sig.	Exp(B)
I/I		0,061	
D/D	0,749	0,026	2,114
I/D	0,566	0,097	1,761
Constant	-0,396	0,070	0,673

con las complicaciones estudiadas en esta investigación. Se encuentran reportes pero de poblaciones asiáticas, europea y estadounidense<sup>10,12</sup>, poblaciones que poseen orígenes muy diferentes al de nuestro país.

Las frecuencias alélicas del polimorfismo I/D de la ECA del grupo de los casos no cumplen con el equilibrio propuesto por Hardy-Weinberg. Esto se debe probablemente al tamaño de muestra el cual no es adecuado para este tipo de análisis ( $n=225$ ), aunado al hecho de que el análisis idealmente aplica para muestras en las que se incluyan distintas generaciones para que de esta manera se pueda comparar el comportamiento de la mutación con el paso de las generaciones. Se sugiere para futuras investigaciones aumentar la muestra para lograr alcanzar resultados estadísticamente significativos.

Para una inferencia del polimorfismo del gen de la ECA sobre la población costarricense es necesario hacer un estudio más amplio en el cual se haga un adecuado muestreo, esto es tomando en cuenta parámetros epidemiológicos; una vez tenido un adecuado número de muestra y adecuada selección del lugar donde provienen cada individuo se debería proceder a establecer la variabilidad del polimorfismo en la población costarricense y después de esto se podría hacer una inferencia a la población costarricense sobre la relación del gen de la ECA en ciertas patologías.

Ya es conocido que los niveles de Fgo en la población diabética generalmente están alterados,<sup>17</sup> este punto fue importante a la hora de analizar los datos y obtener una aparente asociación del polimorfismo D/D sobre algunas de las complicaciones estudiadas. Al analizar este detalle a fondo se llegó a la conclusión que los individuos con el polimorfismo D/D presentan una asociación con valores de Fgo alterados por esta razón el peso en la asociación de las complicaciones señaladas lo tiene el Fgo, al restar el efecto de la variable Fgo el efecto real del polimorfismo no ofrecía un valor significativo.

Conflictos de interés: ninguno de los autores reporta conflictos de interés al realizar esta investigación.

## Referencias

1. Ayala N, Fernández A, León M, Villegas O. Control de la diabetes en las personas atendidas en la Caja Costarricense de Seguro Social. 44 páginas CCSS, 2006. Recuperado el 20 de junio del 2009 de [http://www.ccss.sa.cr/html/organizacion/gestion/gerencias/administrativa/dcss/archivos/estudios\\_realizados/04.pdf](http://www.ccss.sa.cr/html/organizacion/gestion/gerencias/administrativa/dcss/archivos/estudios_realizados/04.pdf).
2. Rodríguez Weber F, Sáenz Tapia G. Obesidad, hipertensión arterial y DM: ¿Puntos de partida o finales de un mismo problema? *Med Int Mex* 2008; 24:342-5
3. Beckham J, Creager M, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA* 2002; 287:2570-2581
4. Kasper D, Braunwald E, Fauci A. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16ed Mc Graw-Hill, México. 2006: 2367-2369
5. Roselló-Araya M, Araúz-Hernández A, Padilla-Vargas G, Morice-Trejos A. Prevalencia de diabetes Mellitus auto-reportada en Costa Rica, 1998. *Act méd costarric* 2004; 4:190-195.
6. Brenes-Camacho G, Rosero-Bixby L. Diabetes mellitus en adultos mayores costarricenses. *Pob Salud Mesoam*, 2007;5 Recuperado el 20 de junio del 2009 de <http://www.ccp.ucr.ac.cr/creles/cientif.htm>.
7. Organización Panamericana de Salud (OPS). Red Panamericana: Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de las Enfermedades No transmisibles (CARMEN). [serie en internet]. Recuperado el 20 de junio del 2009 de <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/carmen-info.htm>.
8. Ministerio de salud. Desigualdades de salud en Costa Rica. Serie análisis de situación de salud 2003, No 8: 25
9. Mauer K, Exaire JE, Escalante B. Importancia de la ECA en la circulación coronaria. *Arch cardiol mex* 2001;71:278-285
10. Eisenmann J C, Sarzynski M A, Glenn K, et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovasc Diabet* 2009 ; 8:14
11. Coto E . Polimorfismos del gen de la ECA y enfermedad cardiovascular. *Nefrol* 2001; 21:67-9
12. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y. Contribution of Genetic Polymorphism in the Renin-Angiotensin System to the Development of Renal Complications in Insulin-dependent Diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99:1585-1595
13. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl Acids Res* 1998 ; 16:1215
14. Rigat B, Hubert C, alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 1343-1346
15. Sáenz G. Hematología analítica, Tomo II. 5 Ed, EDNASSS, Costa Rica, 2005: 9-16
16. Catto A, Carter A, Barret J, Stickland m, Bamford J, Davies A, Grant P. Angiotensin-converting enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and cerebrovascular disease stroke. *JAMA* 1996; 27:435-440
17. Carluccio M, Soccio M, De Caterina R. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: The renin-angiotensin system. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:476-488
18. Ganong W. Fisiología Médica. 19ed Editorial H Manual Moderno, México. 2004: 871
19. Niu T, Chen X, Xu X. ACE gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease. *Drugs* 2002; 62:977-993

20. Mondry A, Loh M, Liu P, Zhu A, Nagel M. Polymorphisms of the Insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC nephrology* 2005; 6:1
21. Segura-Wang, M, Raventós H, Escamilla M, Barrantes R. Assessment of Genetic Ancestry and Population Substructure in Costa Rica by Analysis of Individuals with a Familial History of Mental Disorder. *Ann Hum Genet.* 2010, 74; 516–524
22. Ruiz-Narváez EA, Bare L, Arellano A, Catanese J, Campos H. West African and Amerindian ancestry and risk of myocardial infarction and metabolic syndrome in the Central Valley population of Costa Rica. *Hum Genet.* 2010, 127; 629-38
23. Wikimedia Commons. Archivo: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.png. Depósito de contenido libre Wikimedia Commons. Recuperado el 2 de febrero de 2011 de: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Sistema\\_Renina-Angiotensina-aldosterona.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Sistema_Renina-Angiotensina-aldosterona.png).
24. Lizaraso F, Rivara G, Torres E, Fujita R. Presencia del genotipo D/D del gen de enzima convertidora de angiotensina y del genotipo 235T del gen de angiotensinógeno como factores de riesgo para sufrir un evento coronario agudo. *Rev peru cardiol* 2002;28: Recuperado el 23 de febrero de 2011 de [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v28\\_n1/presen\\_genos.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v28_n1/presen_genos.htm).