

# Polimorfismi genetici del sistema renina-angiotensina e danno cardiovascolare nell'ipertensione essenziale

V. Berruti<sup>1</sup>, F. Viazzi<sup>1</sup>, M. Ravera<sup>1</sup>, G. Leoncini<sup>1</sup>, G.P. Bezante<sup>1</sup>, P. Zagami<sup>2</sup>, R. Ravazzolo<sup>3</sup>, R. Pontremoli<sup>1</sup>, G. Deferrari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna Università di Genova

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Neurologiche e Neuroriabilitazione

<sup>3</sup> Dipartimento di Oncologia Biologia e Genetica e Laboratorio di Genetica Molecolare Ospedale G. Gaslini, Genova

## Riassunto

**Premesse.** Il sistema renina-angiotensina-aldosterone svolge un ruolo significativo nello sviluppo del danno cardiovascolare in corso di ipertensione essenziale. Recentemente sono state identificate varianti genetiche nei principali componenti del sistema renina-angiotensina che potrebbero avere implicazioni fisiopatologiche e cliniche. Abbiamo pertanto studiato i rapporti tra i polimorfismi I/D del gene dell'enzima di conversione, M235T del gene dell'angiotensinogeno, e A1266C del gene del recettore AT1 per l'angiotensina II e segni precoci di danno cardiovascolare in un gruppo di 148 pazienti con ipertensione essenziale non trattata.

**Metodi.** La determinazione dei genotipi è stata eseguita mediante tecnica di Polimerase Chain Reaction. La presenza di microalbuminuria è stata valutata come rapporto albumina/creatinina su tre campioni di urine del risveglio, l'indice di massa ventricolare sinistra mediante ecocardiografia M-B mode, lo spessore delle carotidi mediante ecografia ad alta risoluzione e la presenza di alterazioni vascolari retiniche mediante oftalmoscopia diretta (classificazione di Keith-Wagener).

**Risultati.** La prevalenza di microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra ed alterazioni retiniche era rispettivamente 14, 46 e 74 %. La distribuzione dei genotipi per l'ACE, AGT e AT1R era in accordo con l'equilibrio di Hardy-Weimberg. Non vi erano differenze d'età, durata di ipertensione, BMI, pressione arteriosa e profilo lipidico analizzando i dati in base ai diversi genotipi. I livelli di ACE sierici erano significativamente correlati al polimorfismo I/D dell'ACE (10.2±0.5, DD; 8.2±0.3, ID; 6.5±0.4 UI/ml, II; p<0.0001) che nel complesso era in grado di spiegarne circa il 14% delle variazioni (F=26.7, r<sup>2</sup>=0.145, df 1-148, p<0.0001). I pazienti con genotipo DD ed ID mostravano più alti valori di microalbuminuria (1.8±0.4, DD+ID vs 0.6±0.02 mg/mmol, II) e di indice di massa ventricolare sinistra (124±2, DD+ID vs 118±3 g/m<sup>2</sup>; p<0.01). Non vi erano differenze di prevalenza ed entità di danno d'organo in base ai genotipi dell'AGT e dell'AT1R. L'analisi statistica K-means cluster ha consentito di identificare due sottogruppi di pazienti (cluster 1, n=70; 2, n=57) che differivano significativamente per la presenza e l'entità del danno d'organo e per la distribuzione dei diversi polimorfismi del sistema renina-angiotensina (p<0.02 per ognuna delle variabili esaminate).

**Conclusioni.** L'allele D del gene dell'ACE sembra predisporre allo sviluppo di danno cardiovascolare subclinico. La valutazione dei vari polimorfismi genetici del sistema renina-angiotensina può essere utile nella stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso.

**PAROLE CHIAVE:** *Iipertensione essenziale, Sistema renina-angiotensina-aldosterone, Polimorfismi genetici, Danno cardiovascolare*

---

## Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and cardiovascular damage in essential hypertension

**Background.** The renin-angiotensin-aldosterone system plays a significant role in the development of hypertensive cardiac and vascular remodeling. Recently, several genetic variants of its key components have been described which might have biological and clinical relevance. We therefore investigated the association between ACE/D, AGT M235T and AT1R A1266C gene polymorphisms and early signs of cardiovascular damage in 148 untreated patients with essential hypertension.

**Methods.** Genotyping was based on the polymerase chain reaction technique. Albuminuria was measured as the albumin to creatinine ratio on three non consecutive first morning samples in the presence of a negative urine culture. Left ventricular mass index was assessed by echocardiography, carotid wall thickness by US scan and retinal vascular changes by direct ophthalmoscopy (Keith-Wagener classification).

**Results.** The prevalence of microalbuminuria, left ventricular hypertrophy and retinal vascular changes was 14, 46 and 74% respectively. ACE, AGT and AT1R genotype distribution was in agreement with Hardy-Weimberg equilibrium. There was no difference in age, duration of disease, BMI, blood pressure and lipid profile when data were analyzed on the basis of genotypes. Serum levels of ACE were related to the I/D polymorphism of the ACE gene ( $10.2 \pm 0.5$ , DD;  $8.2 \pm 0.3$ , ID;  $6.5 \pm 0.4$  UI/ml, II;  $p < 0.0001$ ) which independently influences serum ACE levels and accounts for about 14% of its variations ( $F=26.7$ ,  $r^2=0.145$ ,  $df$  1-148,  $p < 0.0001$ ).

Patients with DD and ID genotypes showed higher levels of albumin to creatinine ratio ( $1.8 \pm 0.4$  DD+ID vs  $0.6 \pm 0.2$  mg/mmol, II) and bigger left ventricular mass index ( $124 \pm 2$ , DD+ID vs  $118 \pm 3$  gr/m<sup>2</sup>, II;  $p < 0.01$ ). No difference in the prevalence and degree of organ damage were found when data were analyzed on the basis of AGT and AT1R genotypes respectively. Potentially unfavorable combinations of genotypes were also investigated by K-means cluster analysis. Two subgroups of patients were identified (cluster 1  $n=70$ , cluster 2  $n=57$ ) which differed significantly with regards to the presence and degree of target organ damage and patterns of renin angiotensin system gene polymorphisms ( $p < 0.02$  for each one of the variables we examined).

**Conclusions.** The D allele of the ACE gene seems to predispose to subclinical cardiovascular disease. The evaluation of renin angiotensin system genetic polymorphism could be useful for assessing the cardiovascular risk in essential hypertension. (*Giorn It Nefrol* 2000; 17: 475-9)

**KEY WORDS:** Essential hypertension, Renin-angiotensin-aldosterone-system, Genetic polymorphism, Cardiovascular damage

---