

Polygenic determination of cardiovascular risk : a population study on arterial structure and function

Citation for published version (APA):

Balkestein, E. J. M. (2002). *Polygenic determination of cardiovascular risk : a population study on arterial structure and function*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20020606eb>

Document status and date:

Published: 01/01/2002

DOI:

[10.26481/dis.20020606eb](https://doi.org/10.26481/dis.20020606eb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 8

Summary

This thesis reports on a population study, the FLEMENGHO study, the Flemish Study on Genes, Environment and Health Outcomes. In a previous sample of this population, vessel wall properties of the common carotid, femoral and brachial artery were investigated in relationship to known cardiovascular risk factors, such as hypertension, smoking, diabetes mellitus, insuline-resistance, body weight and age.

The present study investigated whether genetic background plays a role in large artery function and structure and systemic vascular resistance.

Chapter one provides a brief overview of the known relationship between large artery properties and traditional cardiovascular risk factors. Known monogenic forms of cardiovascular disease are presented, the knowledge of which is, next to the understanding of the regulation of blood pressure, one of the hallmarks of the search for candidate genes in the development of cardiovascular disease. An overview is given of the most commonly investigated candidate genes which may play a role in the origin of essential hypertension. Three gene variants, and the rationale for the choice of these three genes, are presented: the *ACE I/D*, the α -adducin *Gly460Trp* and the aldosterone synthase *C-344T* polymorphism. In the FLEMENGHO study population these three polymorphisms are related to the incidence and prevalence of hypertension, as well as to renal function.

In chapter one we also describe systemic vascular resistance index, large artery compliance and distensibility, and intima-media thickness as intermediate phenotypes in relationship to possible candidate genes as described thus far in the literature.

Chapter two describes the study design and methods. Our study was part of the FLEMENGHO study. In a sample of 442 subjects, we investigated the polymorphisms of the *ACE*, α -adducin and aldosterone synthase genes and their association with large artery properties and systemic vascular resistance index. Cardiovascular measurements were performed in a non-invasive manner. Large artery properties were assessed with applanation tonometry in combination with an ultrasound based wall track system. Cardiac output was assessed with echo-Doppler techniques.

Chapter three describes a new method for the assessment of local pulse pressure with the use of the vessel wall movement contour. This method showed good accuracy and could prove useful in those subjects in whom applanation tonometry is not applicable or inaccurate. Pulse pressure assessed with applanation tonometry (both absolute values and calibrated values) was compared to invasively detected pressure. Pulse pressure derived from the calibrated applanation tonometry was then compared to pulse pressure derived from the calibrated vessel wall movement contour. This study

showed that pulse pressures assessed with applanation tonometry, when calibrated with mean and diastolic blood pressure, correlated very well with invasively measured pulse pressures ($r=0.92$). Calibrated pulse pressures assessed with applanation tonometry were on average 1.8 ± 5.2 mmHg higher than invasively detected pulse pressure values. Calibrated pulse pressures assessed with vessel wall movement contours were on average 3.4 ± 6.9 mmHg lower than calibrated pulse pressure values assessed with applanation tonometry.

In chapter four the genetic influence on compliance and distensibility of the common carotid and femoral artery is presented. The combination of the *ACE I/D* and α -adducin *Gly460Trp* polymorphism had an effect at the muscular femoral artery, whereas the combination of the *ACE I/D* and aldosterone synthase *C-344T* polymorphism had an effect at the common carotid artery. Our hypothesis was that the different composition of the wall of large arteries plays a role in the differential effect of these polymorphisms.

Chapter five describes the effect of three genes on systemic vascular resistance index and cardiac index. This study showed that the combination of the *ACE I/D* and α -adducin *Gly460Trp* polymorphism may distinguish between volume-dependent and non-volume dependent hypertension. Our conclusion was based on the finding that *ACE DD* homozygotes, in the absence of the *460Trp* allele for α -adducin, had a higher systemic vascular resistance and a lower cardiac index. In these subjects vasoconstriction of the resistance arteries rather than chronic sodium retention and circulatory volume expansion may play a role in the pathogenesis of hypertension.

Intima-media thickness is regarded by many investigators as a risk factor for cardiovascular diseases like stroke and myocardial infarction. To investigate whether the three candidate genes had an influence on intima-media thickness, 380, randomly selected subjects, were studied as presented in chapter six. The main finding of this study was that only in the muscular femoral artery, the intima-media thickness increased with the number of *ACE D* alleles. This increase was only noted in those subjects who also carried the α -adducin *460Trp* or aldosterone synthase *-344T* alleles. These findings suggest that these three polymorphisms act on a cellular level with a major role of their effect on sodium handling. Our study leaves the question unanswered whether the observed effect on femoral intima-media thickness represents an adaptive mechanism of the arterial wall to an increased circulating volume or a direct effect mediated by changes in the ion fluxes across the cell membrane of vascular smooth muscle cells.

Our findings on all three intermediate phenotypes are put in context in chapter seven. Our main rationale for investigating combination of genes instead of single genes is discussed. Furthermore our hypothesis on the action of the different combinations of polymorphisms at a cellular level is presented. Our

main hypothesis is that the effect of all three genes on sodium channels or exchangers will increase intracellular sodium. This may lead to an increase in intracellular free calcium which in turn may explain the increased vascular tone and hypertrophy of vascular smooth muscle cells. Based on our present findings we believe that multiple genes are involved in the pathogenesis of so-called essential hypertension.

Laboratory experiments are necessary to elucidate the role of extracellular sodium and intracellular free calcium in vascular smooth muscle cells in explaining the observed structural and functional effects at the level of large arteries. Carriers of the risk conferring genotypes will also contribute to a better insight in the pathogenesis of cardiovascular risk.

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een bevolkingsstudie, de FLEMENGHO studie (Flemish Study on Genes, Environment and Health Outcomes). In een eerder onderzochte groep van deze populatie werden vaatwandeigenschappen (distensibiliteit en compliantie) van de slagaders in de hals, de lies en de arm bepaald met betrekking tot bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, roken, suikerziekte, insulineresistentie, overgewicht en leeftijd.

De huidige studie onderzoekt of genetische achtergrond een rol speelt in de functie en structuur van grote slagaders en in de systemische vaatweerstand.

Hoofdstuk 1 beschrijft in een kort overzicht de relatie tussen vaatwandeigenschappen en traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

Allereerst worden mutaties in één gen die hart- en vaatziekten veroorzaken besproken. Deze zogeheten monogenetische ziekten vormen een bron van kennis over de regulatie van bloeddruk; daarnaast zijn ze de speerpunten van de zoektocht naar kandidaat genen verantwoordelijk voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten.

De momenteel meest in de belangstelling staande kandidaat genen die mogelijk een rol spelen in het ontstaan van essentiële hypertensie worden daarna besproken.

Drie polymorfismen, het angiotensin convertend enzyme *I/D*, α -adducin *Gly460Trp* en aldosterone synthase *C-344T* passeren de revue, alsmede de hypothese die ten grondslag lag aan de keuze voor deze drie genen. In de FLEMENGHO studie bleken de drie genen gerelateerd te zijn aan de incidentie en prevalentie van hypertensie en aan de nierfunctie. Verder bevat hoofdstuk 1 een beschrijving van systemische vaatweerstand, compliantie en distensibiliteit van de grote slagaders en intima-media dikte als intermediaire fenotypes in relatie tot mogelijke kandidaat genen, zoals tot op heden beschreven in de literatuur.

Hoofdstuk 2 beschrijft de studie opzet en methoden. De drie polymorfismen van het *ACE*, α -adducin en aldosterone synthase gen werden bepaald in 442 personen en onderzocht in relatie tot vaatwandeigenschappen en systemische vasculaire weerstand. De hart- en vaatmetingen werden verricht op een niet-invasieve manier. De vaatwandeigenschappen werden bepaald met behulp van applanatie tonometrie in combinatie met een wall-track systeem gebaseerd op echografie. Het hartminuutvolume werd bepaald door middel van echo-Doppler technieken.

Hoofdstuk 3 beschrijft een nieuwe methode voor het bepalen van de lokale polsdruk met gebruikmaking van de contour van de beweging van de vaawand. Deze methode blijkt accuraat en zou van belang kunnen zijn voor die personen waarbij applanatie tonometrie niet uitvoerbaar is of

onbetrouwbaar. De polsdrukken gemeten met de applanatie tonometer (zowel absolute als gecalibreerde waarden) werden vergeleken met de invasief gemeten drukken. Vervolgens werd de gecalibreerde polsdruk, gemeten met de applanatie tonometer, vergeleken met de op dezelfde wijze gecalibreerde polsdruk berekend met behulp van de contour van de vaatwandbeweging. Deze studie toonde aan dat de polsdruk verkregen met behulp van applanatie tonometrie, indien gecalibreerd met de diastole en gemiddelde druk, goed correleerde met de invasief verkregen polsdruk ($r=0.92$). De gecalibreerde polsdrukken waren gemiddeld 1.8 ± 5.2 mmHg hoger dan de invasief gemeten polsdrukken. De gecalibreerde polsdrukken berekend aan de hand van de contour van de vaatwandbeweging waren gemiddeld 3.4 ± 6.9 mmHg lager dan de gecalibreerde polsdrukken verkregen met applanatie tonometrie.

In hoofdstuk 4 wordt de genetische invloed op de distensibiliteit en compliantie van de halsslagader en de liesslagader behandeld. De combinatie van het angiotensin convertie enzyme polymorfisme en het α -adducin polymorfisme bleek een effect te hebben op de musculaire liesslagader, terwijl de combinatie van het angiotensin convertie enzyme polymorfisme en het aldosterone synthase polymorfisme een effect had op de elastische halsslagader. Onze hypothese op basis van deze resultaten was dat de verschillende opbouw van de vaatwand van de beide slagaders een rol speelt in het lokaal verschillende effect van deze polymorfismen.

Hoofdstuk 5 beschrijft het effect van de drie polymorfismen op systemische vasculaire weerstand index en hartminuutvolume index. Deze studie toonde aan dat de combinatie van het angiotensin convertie enzyme polymorfisme en het α -adducin polymorfisme een onderscheid zou kunnen maken tussen volume afhankelijke- en volume onafhankelijke hoge bloeddruk. Deze conclusie werd gebaseerd op het feit dat personen met het angiotensin convertie enzyme *DD* genotype waarbij het α -adducin gemuteerde *460Trp* allel ontbrak, een hogere systemische vasculaire weerstand index en een lagere hartminuutvolume index hadden. Bij deze personen zou het samentrekken van de weerstandsvaten een belangrijker rol kunnen spelen dan toename van het circulerend volume door chronische zoutretentie in het ontstaan van hoge bloeddruk.

Intima-media dikte wordt door vele onderzoekers gezien als een risicofactor voor hart – en vaatziekten zoals een hersen- of hartinfarct. Om te onderzoeken of de drie genen de intima-media dikte beïnvloeden werden 380 personen onderzocht en de resultaten van deze studie worden gepresenteerd in hoofdstuk 6. Het belangrijkste resultaat van deze studie was dat alleen in de musculaire liesslagader, de intima-media dikte toenam met het aantal *D* allelen van het angiotensin convertie enzyme polymorfisme. Deze toename werd echter alleen gezien bij die personen die het gemuteerde *-344T* allel van het aldosterone synthase of het gemuteerde *460Trp* allel van het α -adducin gen hadden. Deze bevindingen suggereren dat de drie polymorfismen invloed

uitoefenen op het celniveau met een overwegend effect op de zouthuishouding. Onze studie laat de vraag echter onbeantwoord of de toename van de intima-media dikte een aanpassingsfenomeen is op het toegenomen circulerend volume of dat het effect teweeg gebracht wordt door veranderingen in de ionstromen over de celmembraan van de gladde spiercellen.

Onze bevindingen aangaande de drie fenotypes worden in perspectief geplaatst in hoofdstuk 7. Onze belangrijkste beweegredenen om met name combinaties van polymorfismen en niet enkele polymorfismen te bestuderen wordt besproken. Daarnaast wordt onze hypothese betreffende het effect op een cellulair niveau tengevolge van de combinaties van de drie polymorfismen toegelicht. Onze hypothese is dat het effect van alle drie de genen op de zouthuishouding zal leiden tot een verhoogd zoutgehalte in de cel. Dit kan leiden tot een toename van het vrije calciumgehalte in de cel, wat op zijn beurt de toegenomen vaatwandspanning en hypertrofie van de gladde spiercellen kan verklaren. Gebaseerd op deze bevindingen zijn wij van mening dat meerdere genen betrokken zijn in de pathogenese van de zogenaamde essentiële hoge bloeddruk.

Om de rol van de zouthuishouding en intracellulair calcium in gladde spiercellen te verhelderen zullen laboratoriumexperimenten nodig zijn. Hierdoor zouden de gevonden structurele en functionele effecten op grote slagaders mogelijk verklaard kunnen worden. Onderzoek van personen met de risicoverhogende allelen zal tevens bijdragen tot een beter inzicht in het ontstaan van hoge bloeddruk.