

Amar A Sethi, cand med, klinisk biokjemisk avd, Herlev Universitets Hospital

Anne Tybjærg-Hansen, dr med, klinisk biokjemisk avd, Rigshospitalet, København

Marie-Louise Moes Grønhold, cand med, PhD, karkirurgisk afd, Rigshospitalet, København

Rolf Steffensen, cand med, medicinsk afd, Hillerød Hospital

Peter Schnohr, cand med, Østerbroundersøgelsen, Bispebjerg Universitets Hospital

Børge G Nordestgaard, dr med, klinisk biokjemisk avd, Herlev Universitets Hospital (*brno@herlevhosp.kbhamt.dk*)

Sex delstudier från Østerbrostudien (The Copenhagen City Heart Study)

Angiotensinogenmutationer och risk för ischemi i hjärta och hjärna

■ Angiotensinogen, som är ett viktigt protein i renin-angiotensinsystemet, påverkar den vaskulära tonusen, natriumreabsorptionen i njurarna och blodtrycket [1]. Stort intresse väcktes för mutationer i den gen som kodar för angiotensinogen när den ena av två aminosyrautbytande mutationer, Met235Thr men inte Thr174Met, associerades med förhöjd koncentration av angiotensinogen i plasma [2], förhöjt blodtryck [2], ischemisk hjärtsjukdom [3] och ischemisk cerebrovaskulär sjukdom [4]. Tidigare studier [3, 4], som funnit ett samband mellan M235T och risk för ischemisk kardiovaskulär sjukdom, har bara omfattat sammanlagt 106 respektive 2 250 deltagare, varför de observerade resultaten kan vara tillfälliga fynd och inte visa på reella samband.

I Østerbrostudien med ca 9 000 deltagare har vi tidigare visat att kvinnor, som har homozygot uppsättning av genen som kodar för M235T, har 10 procent högre koncentration av angiotensinogen i plasma och en högre risk för förhöjt blodtryck än icke-bärare [5]. Dessa fynd föranledde oss att undersöka om angiotensinogenmutationer påverkar risken för ischemisk hjärtsjukdom, myokardinfarkt eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom, eftersom förhöjt blodtryck är en av de viktigaste riskfaktorerna för dessa sjukdomar [6].

Vi testade hypotesen att M235T eller T174M, var för sig eller i kombination, har samband med ischemisk hjärtsjukdom, myokardinfarkt eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom i sex olika fall-kontrollstudier. Personer som inte hade ischemisk hjärtsjukdom, myokardinfarkt eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom (n=7 975) blev selekterade från Østerbrostudien som kontroller och jämförda med andra deltagare från samma studie, som antingen hade ischemisk hjärtsjukdom (n=866), myokardinfarkt (n=519) eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom (n=489) (Figur 1). En annan patientgrupp, som hänvisats till samma sjukhus (Rigshospitalet) med ischemisk hjärtsjukdom (n=973), myokardinfarkt (n=493) eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom (n=434),

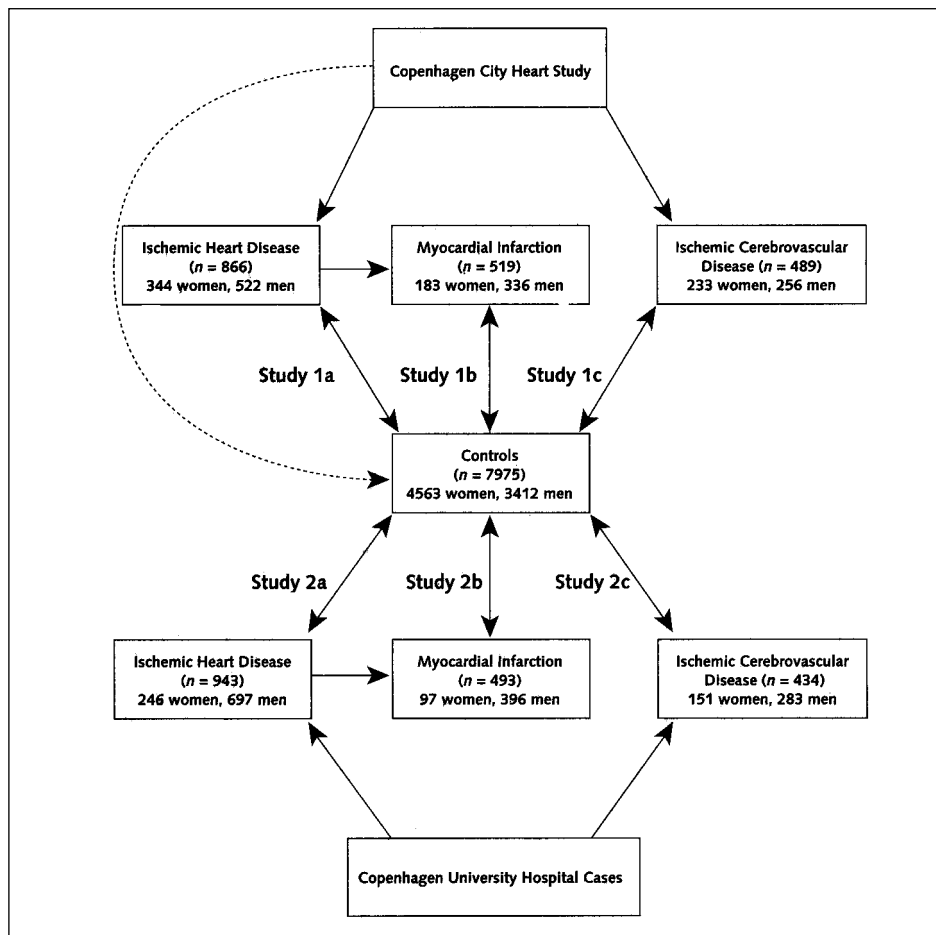
blev också jämförd med kontrollerna från Østerbrostudien. I varje fall-kontrollstudie undersöktes M235T- och T174M-genotyperna var för sig, kombinerade och i tre olika statistiska utformningar:

1. ålderskorrigerad,
2. multifaktoriellt korrigerad (korrigerad för konventionella kardiovaskulära riskfaktorer), samt
3. matchad design (varje fall matchades med tre kontroller för ålder, rökning, hypertoni och kolesterolnivå).

De relativa allelfrekvenserna för 235T och 174M i den danska befolkningen var 0,41 respektive 0,12. Genotyperna hade inget samband med ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom när mutationerna undersöktes var för sig eller i kombination, varken hos kvinnor eller män. Kvinnor med blandad heterozygot uppsättning av genen (235MT/174TM) hade nedsatt risk för ischemisk hjärtsjukdom jämfört med icke-bärare i den ålderskorrigerade analysen i studie 2a, men inte i den multifaktoriella eller i den matchade analysen. Det fanns heller inga sådana skillnader hos män eller i studie 1a.

Kvinnor med dubbel homozygot uppsättning av genen (235TT/174MM) hade jämfört med icke-bärare en ökad risk för myokardinfarkt i den matchade analysen i studie 2b, men inte i den ålders- eller i den multifaktoriellt korrigerade analysen. Inte heller här sågs några skillnader hos män eller i studie 1b. När man jämförde testpersoner med enkel homozygot uppsättning av genen (234TT/174TT) med icke-bärare sågs ökad risk för myokardinfarkt hos män i den multifaktoriella och i den matchade analysen i studie 2b, men inte i den ålderskorrigerade analysen hos kvinnor eller i studie 1b. Samma män hade också nedsatt risk för ischemisk cerebrovaskulär sjukdom i studie 2c i de ålders- och multifaktoriellt korrigerade analyserna, men detta sågs inte i den matchade analysen och inte heller hos kvinnor eller i studie 1c.

De signifikanta fynden som nämns ovan kan vara slump-



Figur 1. Studiedesign (från *Annals of Internal Medicine* 2001;134:941-54).

artade, eftersom associationerna aldrig blev konfirmerade i andra ekvivalenta studier (dvs både i studierna 2a och 1a, 2b och 1b eller 2c och 1c), inte fanns hos båda könen och heller inte observerades i alla tre analyserna (den ålderskorrigerade, den multifaktoriellt korrigerade och den matchade).

Även om resultaten inte konsekvent visar ett samband mellan angiotensinogenmutationer och ischemisk kardiovaskulär sjukdom kan det inte uteslutas att ett samband existerar hos vissa individer. Efter omfattande analyser bestående av interaktionstest, med vilka man undersöker huruvida genotypernas samband med ischemisk kardiovaskulär sjukdom beror på de konventionella kardiovaskulära riskfaktorernas nivå, fann vi ingen signifikant interaktion. Det kan dock inte uteslutas att det existerar ett samband mellan genotyp och ischemisk kardiovaskulär sjukdom i en annan patientgrupp, som vi inte har undersökt.

Renin-angiotensinsystemet ökar blodtrycket via natriumreabsorption och den direkta vasokonstriktion som medieras av angiotensin II. M235T har tidigare associerats med förhöjda koncentrationer av angiotensinogen och hypertoni i några studier men har aldrig satts i samband med plasmakoncentrationen av angiotensin II. Våra resultat kan betyda att även om M235T kanske har samband med hypertoni är detta samband för svagt för att visa en association mellan M235T och ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Vid genotypning av 10 705 individer kan några få felklassificeringar inte uteslutas, men eftersom genotypfrekvenserna var i jämvikt enligt Hardy-Weinbergs lag, och eftersom genotypningen och inmatningen i databasen kontrollerades av två av varandra oberoende forskare, anser vi att felklassificering av genotyperna är ett mindre problem.

Vår konklusion är att i sex stora fall-kontrollstudier var

M235T- och T174M-mutationerna i den gen som kodar för angiotensinogen inte konsekvent associerade med ökad (eller minskad) risk för ischemisk hjärtsjukdom, myokardinfarkt eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom hos vare sig kvinnor eller män. De signifikanta fynden kan bero på slumpen.

*

Stöd har erhållits från Den danske hjerteforening, Det danske forskningsråd, Københavns Universitet, Landsforeningen for bekæmpelse af kredsløbssygdomme, Beckett fonden, Købmand Frands Køhler Nielsen og Hustrus fond og Kong Christian den 10'endes fond. Marianne Lodahl har bidragit med teknisk assistans.

Referenser

1. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.
2. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
3. Katsuya T, Koike G, Yee TW, Sharpe N, Jackson R, Norton R, et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995;345:1600-3.
4. Nakata Y, Katsuya T, Rakugi H, Takami S, Sato N, Kamide K, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular disease. *Am J Hypertens* 1997;10:1391-5.
5. 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* 2001;37:875-81.
6. Sethi AA, Tybjaerg-Hansen A, Gronholdt ML, Steffensen R, Schnohr P, Nordestgaard BG. Angiotensinogen mutations and risk for ischemic heart disease, myocardial infarction, and ischemic cerebrovascular disease. Six case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Ann Intern Med* 2001;134(10):941-54.