

## Artículo original

## Aterosclerosis coronaria en pacientes hipertensos: el papel de la variabilidad genética del fibrinógeno



Nikolaos Papageorgiou<sup>a,b</sup>, Alexandros Briasoulis<sup>a,d</sup>, Georgios Hatzis<sup>a</sup>, Emmanuel Androulakis<sup>a,e</sup>, Maria Kozanitou<sup>a</sup>, Antigoni Miliou<sup>a</sup>, Marietta Charakida<sup>c</sup>, Effimia Zacharia<sup>a</sup>, Spyridon Papaioannou<sup>a</sup>, Ioannis Paroutoglou<sup>a</sup>, Gerasimos Siasos<sup>a</sup>, Zoi Pallantza<sup>a</sup> y Dimitris Tousoulis<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> 1st Cardiology Department, Athens University Medical School, Hippokration Hospital, Atenas, Grecia

<sup>b</sup> Barts Heart Centre, St. Bartholomew's Hospital, Londres, Reino Unido

<sup>c</sup> Department of Cardiovascular Imaging, King's College, Londres, Reino Unido

<sup>d</sup> Cardiovascular Institute, Wayne State University, Detroit, Estados Unidos

<sup>e</sup> Department of Cardiology, John Radcliffe, Oxford University Hospital, Oxford, Reino Unido

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2015

Aceptado el 17 de mayo de 2016

On-line el 21 de agosto de 2016

## Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Fibrinógeno

Hipertensión

Polimorfismos

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se examina si los polimorfismos rs180070 y rs2070011 del gen del fibrinógeno podrían afectar al riesgo de enfermedad coronaria de los pacientes hipertensos al modificar el proceso inflamatorio y la coagulación.

**Métodos:** Se practicó una angiografía coronaria a causa de síntomas de angina estable a 744 participantes, de los que 332 tenían hipertensión.

**Resultados:** La presencia del alelo A (rs180070) se asoció a cifras de fibrinógeno significativamente elevadas en los pacientes hipertensos ( $p = 0,05$ ). En el análisis multivariable, la homocigosis para A (rs180070) ( $\beta = 0,257 \pm 18,6$ ;  $p < 0,001$ ), pero no la presencia de hipertensión ( $\beta = 0,05 \pm 11,9$ ;  $p = 0,29$ ), fue un factor independiente predictivo de la concentración de fibrinógeno. En los pacientes hipertensos, la concentración de fibrinógeno  $> 443$  mg/dl (odds ratio = 3,50; intervalo de confianza del 95%, 1,14-10,90;  $p = 0,029$ ), pero no la homocigosis para A (odds ratio = 3,00; intervalo de confianza del 95%, 0,78-11,90;  $p = 0,110$ ), fueron un factor independiente predictivo de enfermedad coronaria. Además, los valores de interleucina 6 fueron más altos en los individuos homocigotos para el polimorfismo rs180070 que en todos los demás genotipos ( $p = 0,046$ ). De hecho, este genotipo fue el único factor independiente predictivo de la concentración de interleucina 6 en el análisis ajustado ( $\beta = 0,151 \pm 0,642$ ;  $p = 0,032$ ). También se asoció a cifras de dímero D superiores en la hipertensión en comparación con los portadores del alelo G ( $p = 0,048$ ).

**Conclusiones:** La presencia de homocigosis para A (rs180070) se asocia a un aumento de las concentraciones de mediadores inflamatorios y mayor incidencia de enfermedad coronaria angiográfica. Tiene importancia que el fibrinógeno es un factor independiente predictivo de la presencia angiográfica de enfermedad coronaria en los pacientes hipertensos.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Coronary Artery Atherosclerosis in Hypertensive Patients: The Role of Fibrinogen Genetic Variability

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** We examined whether the rs180070 and rs2070011 polymorphisms of the fibrinogen gene could affect the risk of coronary artery disease in hypertensive patients by modifying the inflammatory process and coagulation.

**Methods:** A total of 744 participants underwent coronary angiography due to symptoms of stable angina, while hypertension was present in 332 patients.

**Results:** The presence of the A allele (rs180070) was associated with significantly high levels of fibrinogen in hypertensive patients ( $P = .05$ ). On multivariate analysis, A homozygosity (rs180070) ( $\beta = 0.257 \pm 18.6$ ;  $P < .001$ ), but not hypertension status ( $\beta = 0.05 \pm 11.9$ ;  $P = .29$ ) was an independent predictor of fibrinogen levels. In hypertensive patients, higher fibrinogen levels  $> 443$  mg/dL (odds ratio = 3.50; 95% confidence interval, 1.14-10.90;  $P = .029$ ), but not A homozygosity (odds ratio = 3.00; 95% confidence interval, 0.78-11.90;  $P = .110$ ) were independent predictors of the presence of coronary artery disease. Moreover, interleukin-6 levels were higher in A homozygotes for the rs180070 polymorphism compared with all other genotypes ( $P = .046$ ). Indeed, this genotype was the only adjusted independent predictor of interleukin-6

## Keywords:

Coronary artery disease

Fibrinogen

Hypertension

Polymorphisms

\* Autor para correspondencia: Athens University Medical School, Hippokration Hospital, Vasilisis Sofias 114, 115 28 Atenas, Grecia.  
Correo electrónico: drtousoulis@hotmail.com (D. Tousoulis).

levels ( $\beta = 0.151 \pm 0.642$ ;  $P = .032$ ). It was also associated with higher D-dimer levels in hypertension compared with G allele carriers ( $P = .048$ ).

**Conclusions:** The presence of A homozygosity (rs180070) is associated with increased levels of inflammatory mediators and a higher incidence of angiographic coronary artery disease. Importantly, fibrinogen is an independent predictor of the angiographic presence of coronary artery disease in hypertensive patients.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria

HT: hipertensión

IL-6: interleucina 6

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible

## INTRODUCCIÓN

Actualmente se reconoce claramente el papel que desempeñan las vías inflamatorias y trombóticas en la progresión de la aterosclerosis<sup>1,2</sup>. Además, la hipertensión (HT) es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que la inflamación vascular tiene un papel crucial en todas las fases de la aterosclerosis. En concreto, en presencia de factores de riesgo como la HT, la inflamación vascular se acentúa y se asocia a las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria (EC)<sup>3,4</sup>.

De entre los demás biomarcadores, el fibrinógeno tiene un perfil de marcador doble. Interviene en la respuesta inflamatoria, con lo que constituye un biomarcador inflamatorio, y también en las vías de la coagulación dando lugar a disfunción endotelial y aterosclerosis<sup>2,5</sup>. Además, en estudios previos se ha descrito una asociación independiente de la concentración plasmática de fibrinógeno con el riesgo de EC<sup>2,5</sup>. Los pacientes con síndromes coronarios agudos presentan generalmente cifras de fibrinógeno más altas que los pacientes con EC estable o los controles sanos<sup>6</sup>, mientras que en algunas ocasiones el fibrinógeno parece tener más efecto en el riesgo de EC que los factores de riesgo clásicos, como la HT<sup>7</sup>.

La evidencia reciente resalta el posible papel de la variabilidad genética del fibrinógeno en el riesgo de EC, pero los datos existentes son controvertidos. Así pues, los estudios previos señalaban un posible efecto regulador de los polimorfismos genéticos, como el rs180070 y el rs2070011, en los valores de fibrinógeno y el riesgo de EC, mientras que otros estudios no respaldan esta posibilidad<sup>8-10</sup>. Además, la interacción farmacológica entre los factores de riesgo cardiovascular y los polimorfismos del fibrinógeno no se ha esclarecido todavía por completo.

El objetivo del presente estudio es examinar la asociación de los polimorfismos de nucleótido único del fibrinógeno con la presencia de una EC obstructiva en los pacientes hipertensos. Además, se investigó si esta interacción puede dar lugar a un aumento de la incidencia de EC angiográfica a través de sus efectos en el proceso inflamatorio y la coagulación.

## MÉTODOS

### Población del estudio

Formaron la población en estudio 744 participantes caucásicos ingresados en un periodo de 3 años en nuestro hospital para una

angiografía coronaria a causa de síntomas de angina de pecho estable. El diagnóstico de EC se estableció angiográficamente en presencia de una estenosis > 50% en al menos 1 de las 3 arterias coronarias principales o sus ramas mayores. Según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología, se consideró que los participantes eran hipertensos si tenían la presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o la diastólica  $\geq 90$  mmHg en 2 ocasiones diferentes o estaban en tratamiento en ese momento con fármacos antihipertensivos<sup>11</sup>. Se consideró que los participantes tenían hiperlipemia si se detectaba una concentración de colesterol total  $\geq 220$  mg/dl en los análisis de bioquímica o estaban en tratamiento con medicación hipolipemiente<sup>12</sup>. Asimismo se consideró que los participantes tenían diabetes mellitus si la glucosa plasmática en ayunas era  $\geq 126$  mg/dl, la glucosa plasmática sin ayuno era  $\geq 200$  mg/dl, la glucohemoglobina A<sub>1c</sub> era > 7% o estaban en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes<sup>13</sup>. Se definió como fumadores actuales a los participantes que habían fumado entre 1 y 10 cigarrillos/día durante al menos el último año<sup>14</sup>. Los criterios de exclusión fueron la existencia de cualquier enfermedad inflamatoria o infecciosa, enfermedad hepática o renal, cáncer, insuficiencia cardíaca definida como fracción de eyección < 45% o antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Para evitar posibles influencias de las técnicas de intervención, se obtuvieron muestras de sangre antes de la angiografía coronaria o de la intervención coronaria percutánea. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el protocolo del estudio se atuvo a lo establecido en las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 que se reflejaban en la autorización obtenida *a priori* por el comité de investigación humana del centro.

### Extracción del ADN y determinación del genotipo

Se extrajeron aproximadamente 5 ml de sangre en tubos con contenido de ácido etilendiaminotetraacético. Se extrajo el ADN genómico a partir de entre 2 y 5 ml de sangre total, utilizando métodos estándar (QIAamp DNA blood kit; Qiagen, West Sussex, Reino Unido). Para la detección del rs180070 (cadena beta) y el rs2070011 (cadena alfa), se utilizó un análisis de polimorfismo de restricción de longitud mediante reacción en cadena de la polimerasa. Con objeto de amplificar una parte del gen (mediante reacción en cadena de la polimerasa), se utilizaron los cebadores intrónicos de flanqueo anterógrado (5'-GAACATTTACCTTATGTGAATTAAGG-3') e inverso (5'-GAAGCTCCAAGAACCATCC-3') para el primer polimorfismo. Además, para el segundo polimorfismo se utilizaron los cebadores anterógrado (5'-TGCAACAGCTTATCGGAAGC-3') e inverso (5'-GTGGAATAAACACCAGAGAG-3'). Los productos resultantes se digirieron con las enzimas de restricción HaeIII y AclI respectivamente (resolución mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%). Los fragmentos digeridos se visualizaron tras la tinción con bromuro de etidio bajo luz ultravioleta. Para el control de calidad de la reacción en cadena de la polimerasa, se seleccionó aleatoriamente el 5% de las muestras y se determinó

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620686>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620686>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)