

Functional correlates of the a-adducin polymorphism

Citation for published version (APA):

Beeks, E. (2007). Functional correlates of the a-adducin polymorphism. Maastricht: Datawysse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2007

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

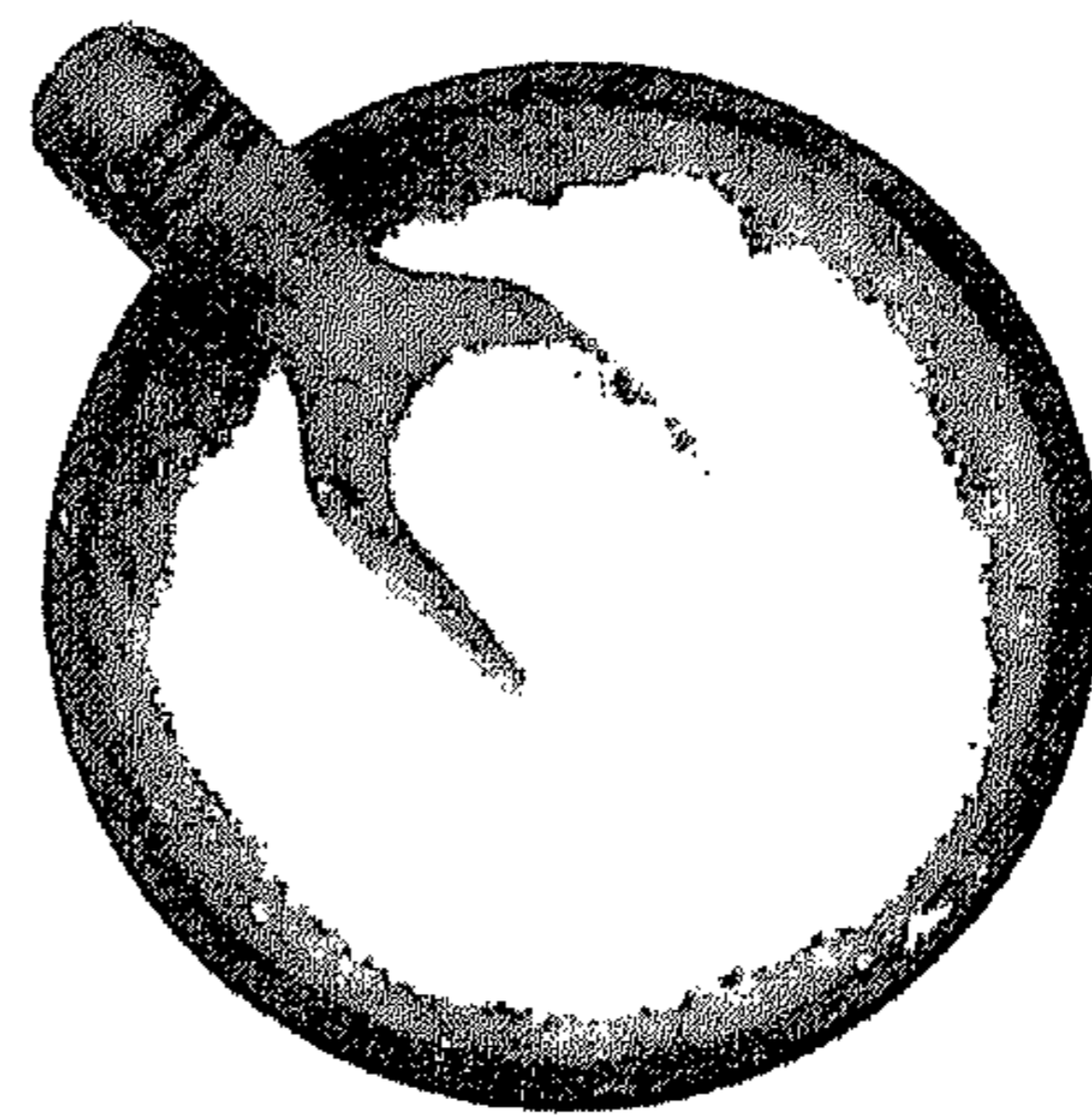
Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



This thesis describes the relationship between the 460Trp allele of the α -adducin polymorphism and factors related to sodium-sensitive hypertension. Besides blood pressure, the effects of variants of the α -adducin Gly460Trp polymorphism on renal hemodynamics, the renin-angiotensin system and atrial natriuretic peptide have been assessed. Furthermore, long-term changes in renal hemodynamics were determined, and two sodium sensitivity tests were compared.

Chapter 2 provides a systematic review on the relationships between genetic polymorphisms and salt sensitivity of blood pressure. Twenty-three studies fulfilled the inclusion criteria, and were used for this review. Because the selected studies showed substantial heterogeneity in method of salt sensitivity testing, it was not possible to pool the data. To avoid the lack of standardization in salt sensitivity testing, uniformity in study design in this type of studies should be propagated. Considering the α -adducin polymorphism, the 460Trp variant is likely to be associated with a sodium-sensitive form of hypertension, while on the other hand the polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and the -344C/T variant of the aldosterone synthase gene are not associated with such a phenotype.

The long-term changes in renal hemodynamics, glomerular filtration and neurohormones in patients with essential hypertension are described in chapter 3. In this study, patients with uncomplicated essential hypertension were examined 24 years after their first investigation in the period 1971-1981. Blood pressure, renal hemodynamics and neurohormones had been measured at baseline and were assessed again at the follow-up visit under identical circumstances. This study indicates that in uncomplicated hypertension that has been adequately treated; untreated blood pressure may remain remarkably stable over a prolonged period of time, despite a significant decline in renal function. Furthermore, the renin system is suppressed with aging, irrespective of hemodynamic factors.

The association between the 460Trp variant of the α -adducin Gly460Trp polymorphism and blood pressure in patients with familial combined hyperlipidemia (FCHL) features in chapter 4. A previous study has shown that in a genome scan for FCHL, a locus contributing to systolic blood pressure (SBP) was identified on chromosome 4, containing the α -adducin gene. Seventy-nine patients with FCHL and 121 controls were included. The α -adducin Gly460Trp polymorphism showed a significant association with FCHL and the number of subjects carrying a 460Trp allele was significantly higher in FCHL patients compared with controls. In FCHL patients carrying at

least one 460Trp allele, SBP was significantly higher compared with patients homozygous for the 460Gly allele.

Despite the fact that several studies have described an association between the 460Trp allele of the α -adducin polymorphism and blood pressure, it is unknown whether the 460Trp allele has any effect on renal function. As the kidney plays an important role in blood pressure regulation, the effect of the 460Trp allele on renal hemodynamics was investigated in chapter 5. After a low sodium diet of 55 mmol sodium per day, effective renal plasma flow (ERPF) and glomerular filtration rate (GFR) were lower in patients homozygous for the 460Trp allele as compared to patients with the Gly460Gly genotype. Levels of atrial natriuretic peptide (ANP) were significantly higher in patients with the Trp460Trp genotype as compared to patients with the Gly460Gly genotype. This study showed that the Trp460Trp genotype is associated with a reduced ERPF and a reduced GFR as compared to the wild-type variant.

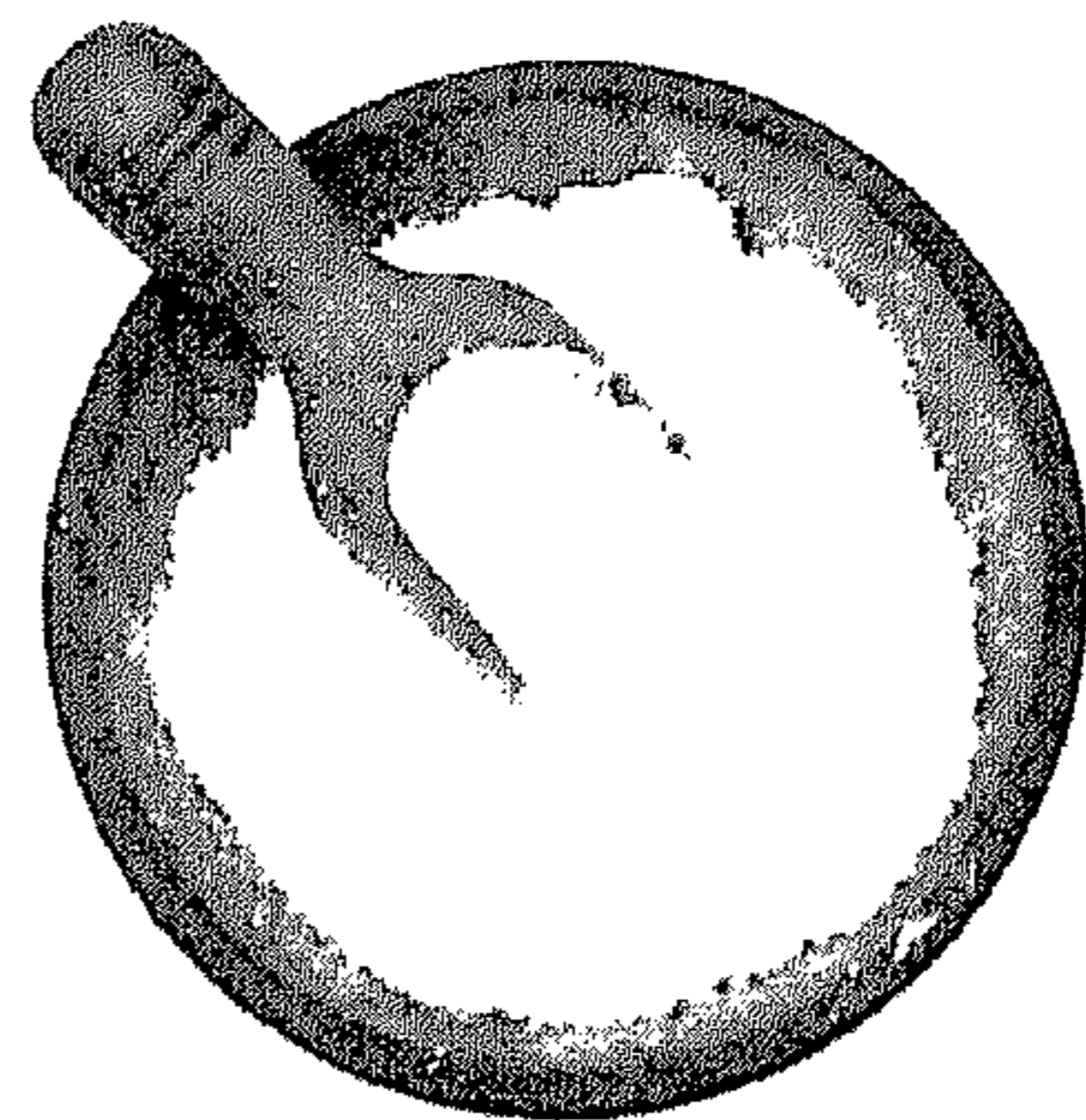
In chapter 6, blood pressure and neurohormonal responses to two types of sodium loading tests were compared. These two tests comprised of a hypertonic saline infusion and dietary sodium intervention and were performed in both hypertensive and normotensive subjects. In the whole group, the two tests show no agreement due to large variations in blood pressure responses even though only a small mean difference in systolic blood pressure between the two types of sodium loading was found. After dietary sodium loading, changes in diastolic pressure in hypertensives were opposite to those after saline infusion. The decrease in active renin (APRC) and aldosterone were larger after the acute saline infusion than after dietary sodium loading. In general, normotensives showed greater responses in blood pressure and neurohormones than hypertensives, whereas saline infusion induced a more substantial suppression of the renin-angiotensin system. These differences should be taken into account when testing for salt sensitivity among different groups. Although about the same amount of sodium is given to the subjects in each protocol, the responses of blood pressure are different between these two methods. Different regulatory mechanisms could be involved in the blood pressure response to rapid salt loading and the more physiologic dietary intervention.

The differences between the three genotype groups of the α -adducin Gly460Trp polymorphism to the two methods of sodium loading as described above, were evaluated in chapter 7 and 8. When the hypertonic saline load is considered (chapter 7), the rise in systolic blood pressure was not different between the three genotype groups of α -adducin. The increase in ANP was greater in subjects with the Trp460Trp genotype than in the 460Gly allele

carriers, while the falls in APCR and aldosterone were similar. One and two hours after infusion, cumulative urinary sodium excretion was higher in subjects with the Trp460Trp genotype as compared to the Gly460Trp group. Therefore, subjects with the Trp460Trp genotype respond to acute saline loading with a faster excretion of sodium (hypernatruuresis), possibly mediated by an excessive rise in ANP.

Following dietary sodium loading (chapter 8), neither the changes in SBP nor those in neurohormones differed between the three genotype groups. Changes in diastolic blood pressure (DBP) after sodium loading were significantly less in subjects with the Trp460Trp compared with subjects with Gly460Gly genotypes. When DBP and ANP were plotted against 24-hour urinary sodium excretion, the regression lines of the Trp460Trp group were different from the Gly460Gly group, indicating that subjects with the Trp460Trp genotype could be more volume overloaded than the others. This could be important in counteracting a salt-induced elevation of blood pressure.

Samenvatting



Dit proefschrift beschrijft de relatie tussen het 460Trp allel van het α -adducine polymorfisme en factoren die gerelateerd zijn aan zoutgevoelige hypertensie. Naast bloeddruk werden ook de effecten van varianten van het α -adducine polymorfisme op renale hemodynamica, het renine-angiotensine systeem en atriaal natriuretisch peptide bepaald. Verder zijn de lange termijn veranderingen van renale hemodynamica onderzocht, en werden twee testen van zoutgevoeligheid met elkaar vergeleken.

Hoofdstuk 2 bestaat uit een systematisch overzichtsartikel over de relatie tussen genetische polymorfismen en zoutgevoelige hoge bloeddruk. Drieëntwintig studies voldeden aan onze inclusiecriteria. De onderzochte studies verschilden onderling sterk met betrekking tot de methoden voor het testen van zoutgevoeligheid, hierdoor was het niet mogelijk om de gegevens samen te voegen. Uniformiteit in onderzoeksopzet is bij dit type onderzoek gewenst, zodat studies onderling vergeleken kunnen worden. Van het α -adducine polymorfisme was de 460Trp variant het meest waarschijnlijk gerelateerd aan een zoutgevoelige vorm van hypertensie. Uit de gegevens van de overige studies bleek dat het polymorfisme van het angiotensine II type 1 receptor gen en de -344C/T variant van het aldosterone synthase gen niet gerelateerd waren met dit fenotype.

De lange termijn veranderingen in renale hemodynamica en neurohormonen worden beschreven in hoofdstuk 3. In dit onderzoek werden patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie 24 jaar na een eerste onderzoek (in de periode van 1971 tot 1981) opnieuw bestudeerd. Hierbij werden bloeddruk, renale plasma doorstroming, glomerulaire filtratiesnelheid en neurohormonen bepaald. Dit onderzoek laat zien dat in patiënten met ongecompliceerde hypertensie welke adequaat behandeld is, de onbehandelde bloeddruk beduidend stabiel is over een langere periode, ondanks een significante afname in nierfunctie. Daarnaast blijkt dat het renine systeem op oudere leeftijd onderdrukt is, ongeacht hemodynamische factoren.

De associatie tussen de 460Trp variant van het α -adducine Gly460Trp polymorfisme en bloeddruk in patiënten met familiair gecombineerde hyperlipidemie (FCH) is onderzocht in hoofdstuk 4. Eerdere studies hebben in een genoom scan een locus op chromosoom 4 laten zien welke bijdraagt aan de hoogte van de systolische bloeddruk. Dit locus bevat het α -adducine gen. In de huidige studie bleek dat het α -adducine Gly460Trp polymorfisme geassocieerd is met FCH, waarbij het aantal personen met het 460Trp allel significant hoger was in patiënten, vergeleken met controlepersonen. In patiënten met FCH die minimaal één 460Trp allel bezitten, was de systolische

bloeddruk significant hoger vergeleken met patiënten die het Gly460Gly genotype bezitten.

Ondanks het feit dat verschillende onderzoekers een associatie hebben beschreven tussen het 460Trp allel van het α -adducine polymorfisme en bloeddruk, is het onbekend of het 460Trp allel een effect heeft op de nierfunctie. Aangezien de nieren een belangrijke rol spelen bij de regulatie van de bloeddruk, is het effect van het 460Trp allel op renale hemodynamica onderzocht in hoofdstuk 5. Na een laag zout dieet van 55 mmol natrium per dag, bleken de effectieve renale plasmastroom en de glomerulaire filtratiesnelheid lager te zijn in patiënten die homozygoot waren voor het 460Trp allel dan in degenen met het Gly460Gly genotype. Het atriaal natriuretisch peptide was significant hoger in patiënten met het Trp460Trp genotype, vergeleken met patiënten met het Gly460Gly genotype. Deze studie laat zien dat het Trp460Trp genotype geassocieerd is met een verminderde effectieve renale plasmastroom en afname in glomerulaire filtratiesnelheid, vergeleken met de wild-type variant.

In hoofdstuk 6 worden de reactie van bloeddruk en neurohormonen op twee verschillende typen van zoutbelastingstesten vergeleken. De volgende testen werden gebruikt: een hypertone zoutinfusie en een dieetinterventie. Deze testen werden uitgevoerd in zowel hypertensieve als normotensieve personen. Wanneer de groep als geheel wordt beschouwd, blijken de resultaten van de twee testen niet goed met elkaar overeen te komen, ook al was het gemiddelde verschil in systolische bloeddruk tussen de twee testen gering. Na zouttoediening via het dieet was de verandering in diastolische bloeddruk tegengesteld aan die na de zoutinfusie. De daling in actief renine en aldosteron waren groter na acute zoutinfusie dan na het dieet. Globaal laten de normotensieven een sterkere reactie in bloeddruk en neurohormonen zien dan hypertensieven, zoutinfusie liet een sterkere suppressie van het renine-angiotensine systeem zien. Deze verschillen dienen in overweging te worden genomen wanneer men test op zoutgevoeligheid in verschillende groepen. Ondanks dat ongeveer dezelfde hoeveelheid zout is toegediend bij beide methoden, is toch de reactie van de bloeddruk verschillend. Dit kan veroorzaakt worden doordat verschillende regulatiemechanismen betrokken zijn bij een acute danwel bij een chronische en meer fysiologische zoutbelasting.

In hoofdstuk 7 en 8 worden de verschillen tussen de drie genotype groepen van het α -adducine Gly460Trp polymorfisme onderzocht met behulp van de twee bovengenoemde methoden van zoutgevoeligheidstesten. Na een hypertone zoutinfusie (hoofdstuk 7) verschilt de verandering in systolische

bloeddruk niet tussen de drie genotypen: alle groepen vertoonden een toename. Na zoutinfusie steeg het atriaal natriuretisch peptide sterker in personen met het Trp460Trp genotype dan in dragers van het 460Gly allel, terwijl de dalingen in actief renine en aldosteron gelijk waren tussen de drie genotype groepen. Eén en twee uren na infusie was de cumulatieve urinaire natriumuitscheiding groter in personen met het Trp460Trp genotype, vergeleken met de Gly570Trp groep. Personen met het Trp460Trp genotype laten derhalve een vorm van hypernatriurese zien, welke mogelijk veroorzaakt wordt door de sterkere toename in atriaal natriuretisch peptide.

Na een toename van de hoeveelheid zout in het dieet (hoofdstuk 8) zijn de veranderingen in systolische bloeddruk en neurohormonen niet verschillend tussen de drie genotype groepen. De verandering in diastolische bloeddruk is echter significant geringer in personen met het Trp40Trp genotype vergeleken met het Gly460Gly genotype. Wanneer diastolische bloeddruk of atriaal natriuretisch peptide en 24-uurs zoutexcretie in de urine tegen elkaar uit worden gezet in een grafiek, dan blijken de regressielijnen voor de Trp460Trp groep verschillend te zijn dan die van de Gly460Gly groep. Dit kan impliceren dat personen met het Trp460Trp genotype op voorhand al een groter extracellulair volume hebben dan de anderen. Dat zou een belangrijke rol kunnen spelen in het tegenwerken van een zoutgeïnduceerde verhoging van de bloeddruk.