

## Polymorphisms of adrenoreceptors are not associated with an increased risk of adverse event in heart failure: A MERIT-HF substudy

Prof. Dr. Bahar Boydak

*İlerlemiş sempatik aktivasyonu kalp yetmezliğinin (HF) gelişmesinde merkezi bir role sahiptir. Her ikisinin de sempatik işlev üzerinde ayrı ayrı etkiye sahip oldukları bilinen  $\alpha_2c$ -adrenoseptördeki (Del322-325) polimorfik oluşumla,  $\beta_1$ -adrenoseptördeki (Arg389) polimorfik oluşumdan  $\alpha_2c$ -adrenoseptördeki oluşumun tamamen kendi başına mı yoksa  $\beta_1$ -adrenoseptördeki polimorfik oluşumla birlikte mi HF'deki zararlı oluşum riski artışıyla ilişkili olduğu bu çalışmayla belirlemeye çalışıldı. Çalışma sonucunda;  $\alpha_2c$  (Del322-325) polimorfizmi ne kendi başına ne de  $\beta_1$  (Arg389) allele ile birlikte HF'de zararlı oluşum riski artışına sahip olmadığı görüldü.*

$\alpha_2c$  adrenoseptördeki polimorfik oluşumların,  $\beta_1$  adrenoseptörle birlikte ya da yalnız başına, CHF gelişiminde risk faktörü olduğu ya da olumsuz bir CHF prognozuna işaret ettiği düşünülmüştür.

CHF, kalp durmalarında doğrudan etkili olduğu düşünülen süregelen bir sempatik dürtüye yol açan kardiyak veride bir düşünüşle karakterizedir.

Bizler bu çalışmamızda daha önceden genetik olarak  $\beta_1$  Arg389Gly olarak tiplenmiş Metoprolol CR/XL Konjestif Kalp yetmezliğini Önleme (MERIT-HF) çalışmasına katılan bir grup Birleşik Krallık ve Hollanda vatandaşı üzerinde,  $\alpha_2c$  Del322-325 allelin, gerek yalnız başına gerekse  $\beta_1$  Arg389Gly allele ile sinerji içinde, HF konusunda zararlı sonuçlar doğurma açısından (her türlü ölüm veya hastahaneye yatma gibi) klinik açıdan önemini araştırdık.<sup>8</sup>

### Metod ve sonuçlar:

Randomize Metoprolol CR/XL Konjestif Kalp Yetmezliğini Önleme çalışmasına katılan toplam 526 hasta her iki adrenoseptör polimorfizmi açısından genetik tiplenebilir. Tutulmuşlardır.

Seçilen hasta grubundaki özellikler: Tablo I, Tablo III, Tablo IV de gösterilmektedir

**Table 1.** Baseline Characteristics in the Event and Nonevent Groups

Baseline	Event	No Event	
Characteristic	n = 136	n = 390	P Value
Mean age (SD)	66.5 (8.7)	66.5 (8.6)	.962
Sex (% male)	113 (83.1)	304 (77.9)	.203
Current smoker (%)	17 (12.5)	65 (16.7)	.642
History of MI (%)	81 (59.6)	195 (50.0)	.055
LVEF (SD)	0.26 (0.08)	0.27 (0.07)	.015
NYHA Class II (%)	44 (32.04)	194 (49.7)	
NYHA Class III (%)	85 (62.5)	186 (47.7)	.001
NYHA Class IV (%)	7 (5.1)	LO (2.6)	
Mean HR mm Hg (SD)	82.6 (11.5)	82.4 (9.7)	.850
Mean SBP mm Hg (SD)	1318 (215)	1316 (17.4)	.932
Mean DBP mm Hg (SD)	78.0 (9.1)	780 (8.7)	.927
Ischemic CHF (%)	105 (77.2)	269 (69.0)	.068

**Table 3.** Baseline Characteristics According to  $\alpha_2c$ -AR Genotype

Baseline	ins/ins	ins/del + del/del	P
Characteristic	n = 454	n = 72	Value
Mean age (SD)	66.4 (86)	66.9 (8.8)	.696
Sex (% male)	357 (78.6)	60 (83.3)	.361
Current smoker	72 (15.9)	10 (13.9)	.638
History of MI	242 (53.3)	34 (47.2)	.337
LVEF (SD)	0.27 (0.07)	0.27 (0.07)	.551

NYHA Class II	201 (44.3)	37 (51.1)	
NYHA Class III	239 (52.6)	32 (44.4)	.421
NYHA Class IV	14 (3.1)	3 (4.2)	
Mean HR mm Hg (SD)	82.8 (10.4)	80.5 (8.5)	.080
Mean SBP mm Hg (SD)	131.6 (18.8)	132.0 (16.5)	.852
Mean DBP mm Hg (SD)	78.0 (8.8)	78.5 (8.5)	.617
Ischemic CHF	331 (72.9)	43 (59.7)	.022

Bu alt çalışmada MERIT-HF çalışmasına kayıtlı kronik kalp yetmezliği hastaları (NYHA II-IV sınıfı) kullanılmıştır. 600 DNA örneğinden 541'i  $\alpha_{2c}$  Del322-325 allele gen tipi olarak belirlenmiştir. Gen tiplendirmesi yapılmayan örnekler ya bozuk polimeraz zincirleme reaksiyonları ya da tiplendirmeleri güvenilir bir şekilde yapılamadığı için analizlere dahil edilmemişlerdir. Olumsuz etki görülen ve görülmeyen gruplar arasında  $\alpha_{2c}$  genetik tiplendirmesinin dağılımının benzer olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, iskemik konjestif HF ( $P = .022$ ) olanlarda Del322-325 allele dağılımında düşüklük gözlemlenmiştir. Hem  $\alpha_{2c}$  Del322-325 hem de  $\beta_1$  Arg389 allelelere sahip olan hastaların daha yüksek olgu riskine sahip olmadıkları görülmüştür. Yanıltıcı değişkenler ve  $\beta_1$  Arg389Gly dikkate alındığında,  $\alpha_{2c}$  Del322-325 için ins/del + del/del ihtimali %95 CI 0.49-1.63,  $P = .715$ -0.89 bulunmuştur. Aynı şekilde,  $\alpha_{2c}$  Del322-325 polimorfizmi ve yanıltıcı değişkenler dikkate alındığında,  $\beta_1$  Arg389Gly polimorfizmi için Arg/Arg ya da Arg/Gly olma ve herhangi bir vaka olasılığı %95 CI 0.52-2.17,  $P = .864$  ile 1.13 olarak bulunmuştur.

#### Sonuç:

$\alpha_{2c}$  andrenoseptördeki polimorfik oluşumların,  $\beta_1$ -andrenoseptörle birlikte ya da yalnızbaşına, CHF gelişiminde risk faktörü olduğu ya da olumsuz bir CHF prognozuna işaret ettiği düşünülmüştür. Ancak, daha önceki analizler ırk farklarına odaklanmış ve tartışmalı sonuçlar rapor edilmiştir. Bizler burada  $\alpha_{2c}$  Del322-325 polimorfizminin yalnız başına veya  $\beta_1$  Arg389Gly allele birlikte, HF oluşumunda olumsuz bir etki riski ortaya çıkmasıyla ilişkili olmadığını belirtiyoruz. Tam tersine,  $\alpha_{2c}$  Del322-325 allelelin, iskemik kalp rahatsızlığından HF'li hastalarda CHF gelişimine karşı koruma sağladığı bile söylenebilir.

Özet olarak,  $\alpha_{2c}$ - ve  $\beta_1$ -andrenoseptör polimorfik oluşumlarının, MERIT-HF çalışmasındaki Birleşik Krallık ve Hollanda vatandaşlarından oluşan bir gruptaki HF hastalarında ortaya çıkan zararlı vakalar (ölüm/hastahaneye yatma) açısından risk etmenleri olarak rolünü araştırdık. Bu çalışmanın temel bulgusu, ne  $\alpha_{2c}$  Del322-325 polimorfik oluşumunun ve ne de  $\alpha_{2c}$  Del322-325 ve  $\beta_1$ Arg389 allele kombinasyonunun HF'in klinik sonuç parametreleri (her türlü ölüm veya hastahaneye yatma) üzerinde gözlemlenebilir herhangi bir etkisinin olmadığıdır. Alt grup analizi de  $\alpha_{2c}$  Del322-325 allelelin iskemik CHF açısından koruyucu bir özelliğinin olabileceğine işaret etmektedir.