

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/8000482>

Polymorphism of the ACE gene is associated with extent and severity of coronary disease

Article in *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* · January 2005

Source: PubMed

CITATIONS

11

READS

167

16 authors, including:



Maria Isabel Mendonca

Hospital Central do Funchal

72 PUBLICATIONS 260 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Ana Isabel Freitas

Universidade da Madeira

51 PUBLICATIONS 384 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Sônia Maria da Silva Gomes

Universidade Federal da Bahia

66 PUBLICATIONS 231 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Sonia Freitas

Serviço de Saúde da RAM, E.P.E.

58 PUBLICATIONS 135 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Atorvastatin [View project](#)



survival markers in stable outpatients with HFrEF on optimal therapy [View project](#)

O Polimorfismo do Gene da ECA está Associado com a Gravidade e Extensão da Doença Coronária [105]

ISABEL MENDONÇA, ISABEL A. FREITAS, CÉLIA A. SOUSA, SUSANA GOMES, PAULA FARIA, ANTÓNIO DRUMOND,
GRAÇA SILVA, JORGE J. ARAÚJO, SÓNIA FREITAS, ILÍDIO ORNELAS, GRAÇA ANDRADE, ANA P. COELHO,
P. MARQUES SILVA, ALMADA CARDOSO, ANTÓNIO A. BREHM, R. PALMA DOS REIS

Departamento de Cardiologia Médico-Cirúrgica do Hospital Central do Funchal,
Madeira, Portugal

Rev Port Cardiol 2004;23 (12): 1605-1611

RESUMO

Introdução: Os doentes com doença das artérias coronárias (DAC) apresentam extensão da doença e evolução muito variáveis, que muito vezes nos escapam e que ultrapassam os factores de risco tradicionais. As diferenças poderão, pelo menos em parte, ser explicáveis por polimorfismos genéticos menos favoráveis que lhe estejam associados.

Os polimorfismos do gene da ECA têm sido profusamente avaliados, embora se desconheça a ligação entre estes polimorfismos e a extensão da DAC.

Objectivo: Os autores pretendem avaliar se os polimorfismos do gene da enzima de conversão da Angiotensina I (ECA) constituem um marcador da extensão e gravidade da DAC.

Métodos: Estudo descritivo, em 296 doentes com história de enfarte do miocárdio ou doença coronária confirmada por coronariografia, com pelo menos 75 % de obstrução de um dos vasos coronários. A quantificação da gravidade e extensão, foi feita segundo o *score* de Leaman, de acordo com o número de artérias com redução do diâmetro superior a 75 %, e com o número de segmentos coronários afectados.

Os genótipos do ECA, foram tipados por amplificação por PCR e os produtos de amplificação separados por electroforese em gel de poliacrilamida.

ABSTRACT

Polymorphism of the ACE Gene is Associated with Extent and Severity of Coronary Disease

Background: The progression and extent of coronary heart disease (CHD) are extremely variable and in many instances independent of conventional risk factors.

The differences may be partly explained by less favorable genetic polymorphisms that are associated with them. The polymorphisms of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene have been thoroughly evaluated, but the connection between them and the extent of CHD is unknown.

Aims: Our study is aimed at determining whether any or all of the polymorphisms of the ACE gene are markers of the extent and severity of CHD.

Methods: This was a descriptive study of 296 patients with a history of myocardial infarction or with coronary disease confirmed by coronary angiography. The severity of CHD was quantified according to Leaman's score (based on the number of arteries with more than 75 % reduction in diameter and the number of affected coronary segments). The ACE genotypes were determined by specific polymerase chain reaction amplification and the segments were subjected to polyacrylamide gel electrophoresis. The mean

Este estudo está integrado no projecto de Investigação e de Desenvolvimento Tecnológico SAPIENS PROJECT 2001 (POCTI/MGI/2001) subsidiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia do Ministério da Ciência e Tecnologia.

This work (POCTI/MGI/2001) was supported by a grant from the Science and Technology Foundation of the Portuguese Ministry for Science and Technology (SAPIENS PROJECT 2001).

*Recebido para publicação: Agosto de 2004 • Aceite para publicação: Setembro de 2004
Received for publication: August 2004 • Accepted for publication: September 2004*

Calculou-se a média e desvio padrão dos *scores* coronários dos três polimorfismos e os valores foram comparados estatisticamente recorrendo ao teste T de Student para amostras independentes.

Resultados e Conclusão: O genotipo DD aparece neste estudo claramente ligado à extensão da DAC, com um alto grau de significância. A confirmar-se este conceito, poderá justificar-se fazer uma prevenção secundária particularmente cuidadosa nos doentes vasculares portadores deste genotipo.

Palavras-Chave

Doença coronária; Genes; Polimorfismo;

coronary score and standard deviation of the three polymorphisms were calculated and the values statistically compared using the Student's t test for independent samples.

Results: 296 patients with a mean age of 55.10.3 years, 234 male, were evaluated.

Conclusion: The study clearly shows that the DD genotype is linked to the extent of CHD, with a high level of significance. If this is confirmed, careful secondary prevention is indicated in patients with this genotype.

Key words

Coronary Disease; Gene; Polymorphism;

INTRODUÇÃO

A cascata do sistema renina angiotensina (SRA) inclui duas enzimas, uma renina, que actua sobre o angiotensinogénio, originando a angiotensina I e outra a enzima de conversão da angiotensina (ECA) que vai actuar sobre a angiotensina I, originando o peptídeo efector, a angiotensina II. Por sua vez, os efeitos da angiotensina II, são mediados por receptores celulares na superfície das células: receptores tipo I da angiotensina II (AGTR1) e receptores tipo II (AGTR2). Como sabemos este sistema, além de regulador do tônus vascular e pressão arterial, está também envolvido na disfunção endotelial e apoptose, peroxidação das lipoproteínas, produção de citoquinas pró inflamatórias, proliferação das células musculares lisas vasculares, síntese de matriz vascular, tudo mecanismos importantes na formação e progressão da aterosclerose⁽¹⁾.

Olhando o papel do SRA na fisiopatologia da aterosclerose e aos já estabelecidos benefícios dos inibidores da ECA na progressão da mesma⁽²⁾, têm aparecido alguns trabalhos de investigação, que relacionam as variantes genéticas que alteram a função deste sistema, com a doença coronária, designando-as como genes candidatos para doença coronária.

O polimorfismo que resulta da Inserção/Delecção é caracterizado pela presença (inserção-I) ou pela ausência (delecção-D) de uma sequência Alu de 287 pares de bases (pb) no intron 16, tem sido intensivamente estudado em relação ao risco de enfarte do miocárdio e doença coronária⁽³⁻⁴⁻⁵⁾.

INTRODUCTION

The renin-angiotensin system (RAS) cascade includes two enzymes: renin, which acts on angiotensinogen to produce angiotensin I, and angiotensin converting enzyme (ACE), which acts on angiotensin I to give rise to the effector peptide, angiotensin II. The effects of angiotensin II are in turn mediated by cell surface receptors: type I (AGTR1) and type II receptors (AGTR2). It is known that this system, besides regulating vascular tone and blood pressure, is also involved in endothelial dysfunction and apoptosis, lipoprotein peroxidation, pro-inflammatory cytokine production, vascular smooth muscle cell proliferation and vascular matrix synthesis, all important mechanisms in the development and progression of atherosclerosis⁽¹⁾.

Bearing in mind the role of the RAS in the pathophysiology of atherosclerosis and the demonstrated beneficial effects of ACE inhibitors on its progression⁽²⁾, studies have been conducted that relate genetic variants that influence the functioning of this system to coronary disease, indicating them as candidate genes for coronary heart disease (CHD).

The insertion/deletion polymorphism, characterized by the presence (Insertion – I) or absence (Deletion – D) of a 287-base pair (bp) alu sequence in intron 16, has been thoroughly studied in relation to risk for myocardial infarction and coronary disease^(3, 4, 5).

Plasma ACE levels in DD homozygotes are twice as high as in those with the II genotype⁽⁶⁾. A positive association between risk for CHD

Os níveis plasmáticos da ECA na Homozigotia DD, são duas vezes mais elevados, que os dos II homozigotos⁽⁶⁾. Uma associação positiva entre o risco de doença das artérias coronárias (DAC) e este polimorfismo, tem sido encontrado em diferentes estudos⁽⁷⁾, mas resultados opostos têm também demonstrado elevada frequência do alelo I⁽⁸⁾. Outros autores têm tentado relacionar o curso e severidade da doença coronária com o perfil genético do eixo do SRA e com os polimorfismos presentes no indivíduo⁽⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾, mas com resultados contraditórios.

OBJECTIVO

Os autores pretendem avaliar se os polimorfismos do gene da ECA, constituem um marcador de gravidade e extensão da doença coronária.

MÉTODOS

Estudo descritivo efectuado em 296 doentes com história de enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou DAC confirmada por coronariografia com pelo menos 75% de obstrução de um dos vasos coronários.

A quantificação da gravidade foi feita através da utilização do *score* de Leaman tendo em conta o número de artérias com redução de diâmetro superior a 75% e o segmento coronário afectado⁽¹²⁾. A segmentação utilizada foi a da American Heart Association (AHA) de 15 segmentos.

A todos os doentes eram registados dados demográficos e clínicos e os factores de risco tradicionais: idade, sexo, peso, altura, profissão, hábitos tabágicos, ingestão de álcool, actividade física, presença ou ausência de diabetes e hipertensão arterial (HTA) (sendo registadas três medições com aparelho automático – Welch Allyn). A HTA foi definida pela existência de uma pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de uma pressão diastólica ≥ 90 mmHg. Os doentes eram classificados como tendo HTA se referiam cumprir medicação antihipertensora ou apresentavam uma tensão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou uma pressão diastólica ≥ 90 mmHg⁽¹³⁾.

A diabetes era considerada caso fossem utilizados antidiabéticos orais, ou insulina ou o valor da glicémia basal fosse superior a 7,8 mmol/l ou 126 mg/dl⁽¹⁴⁾.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela fórmula peso/altura², sendo a obesi-

and this polymorphism has been found in various studies⁽⁷⁾, but other results have also demonstrated a high frequency of the I allele⁽⁸⁾. Other authors have attempted to relate the extent and severity of CHD to the genetic profile of the RAS axis and to the polymorphisms present in the individual^(9, 10, 11), but with conflicting results.

OBJECTIVE

The study is aimed at determining whether any or all of the polymorphisms of the ACE gene are markers of the extent and severity of CHD.

METHODS

This was a descriptive study of 296 patients with a history of myocardial infarction or with CHD confirmed by coronary angiography with more than 75% obstruction of one coronary vessel.

The severity of CHD was quantified according to Leaman's score, based on the number of coronary arteries with more than 75% reduction in diameter, and the segments affected⁽¹²⁾, using the American Heart Association's classification of 15 segments.

The patients' demographic and clinical characteristics were recorded: age, gender, weight, height, profession, smoking habits, alcohol consumption, physical exercise, presence or absence of diabetes and hypertension (HT) (three measurements with a Welch Allyn automatic system). HT was defined as systolic blood pressure of 140 mmHg and/or diastolic blood pressure of 90 mmHg. Patients who reported taking antihypertensive medication were also classified as having HT⁽¹³⁾.

Diabetes was considered to be present in patients taking oral antidiabetics or insulin and in those with fasting glycemia of over 7.8 mmol/l or 126 mg/dl⁽¹⁴⁾.

Body mass index (BMI) was calculated by weight/height², with obesity defined as a BMI of more than 30⁽¹⁵⁾.

Patients who smoked or had ceased less than five years previously were considered smokers.

Dyslipidemia was defined as total cholesterol of 5.2 mmol/l or 200 mg/dl, LDL-C of 3.4 mmol/l or 130 mg/dl, HDL-C of 40 mg/dl, and triglycerides of 1.5 mmol/l or 150 mg/dl, as well

dade definida como um índice de massa corporal superior a 30 kg/m²(15).

O indivíduo foi considerado fumador, se fumava ou tinha menos de cinco anos de abstenção tabágica.

A dislipidemia foi definida pela existência de um valor de colesterol total 5,2 mmol/l ou 200 mg/dl, colesterol LDL 3,4 mmol/l ou 130 mg/dl, HDL 40 mg/dl e triglicérides 1,5 mmol/l ou 150 mg/dl, ou se o indivíduo fazia medicação anti-dislipidémica(16).

Todos os indivíduos deram o seu consentimento informado e o protocolo do estudo teve a aprovação da Comissão de Ética do nosso Hospital.

Metodologia genética

O ADN foi purificado a partir de linfócitos do sangue periférico usando o método da digestão por proteinase K, extracção fenólica e precipitação com etanol.

O polimorfismo I/D da ECA foi testado usando 2 pares de *primers* (Hernandez et al). Da amplificação com o primeiro par, resultam produtos de PCR com 319 pb e 597 pb para os alelos D e I.

Todas as amostras que apresentavam uma amplificação exclusiva do alelo D, portanto potencialmente tipados como DD, foram sujeitos a uma segunda amplificação com um segundo par de *primers*, que serviu para demarcar os indivíduos DD dos ID.

Todos os produtos de PCR foram submetidos a electroforese em gel de poliacrilamida com revelação a prata.

Para o polimorfismo I/D do gene ECA foram utilizados os seguintes *primers*: *forward* 5' – GCC CTG CAG GTG TCT GCA GCA TGT -3' e *reverse* 5' – GGA TGG CTCTCC CCG CCT TGT CTC -3'. Cerca de 100 ng de ADN de cada indivíduo foram submetidas a 40 ciclos de 1 minuto a 94°C, 1 minuto a 62°C e 1 minuto a 72°C.

Os produtos de amplificação, 597 pb no caso do alelo I (inserção) e 319 pb no caso do alelo D (delecção) foram identificados por electroforese em gel de poliacrilamida T9C5.

Devido à preferencial amplificação do alelo D, todas as amostras que apresentavam o genótipo DD foram re-amplificadas com *primers* específicos para a inserção: *forward* 5' – TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC -3 e *reverse* 5' – TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA -3'

as being considered present in individuals taking lipid-lowering medication(16).

All subjects gave their informed consent and the study protocol was approved by the Ethics Committee of our hospital.

Genetic analysis

DNA was purified from peripheral blood lymphocytes using proteinase K digestion, phenolic extraction and ethanol precipitation.

The ACE I/D polymorphism was tested using 2 primer pairs (Hernandez et al.). Amplification of the first pair resulted in polymerase chain reaction (PCR) products with 319 bp and 597 bp for the D and I alleles respectively.

All the samples presenting exclusive amplification of the D allele, and therefore potentially of type DD, were subjected to a second amplification using the second primer pair, which served to distinguish DD individuals from ID.

The segments were subjected to polyacrylamide gel electrophoresis with silver stain.

The following primers were used for the ACE gene I/D polymorphism: forward 5' – GCC CTG CAG GTG TCT GCA GCA TGT -3' and reverse 5' – GGA TGG CTCTCC CCG CCT TGT CTC -3'. Around 100 ng of DNA from each individual was subjected to 40 cycles of 1 minute at 94°C, 1 minute at 62°C and 1 minute at 72°C.

The amplification products, 597 bp in the case of the I (insertion) allele and 319 bp in the case of the D (deletion) allele were identified by T9C5 polyacrylamide gel electrophoresis.

Due to the preferential amplification of the D allele, all the samples presenting the DD genotype were re-amplified using primers specific for the insertion: forward 5' – TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC -3' and reverse 5' – TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA -3'.

Statistical analysis

Statistical analysis of the data was carried out using SPSS for Windows, version 11.0, Chicago, Illinois.

A value of p<0.05 was considered statistically significant.

All continuous variables are presented as means ± standard deviation. The mean coronary score and standard deviation of the three polymorphisms were calculated and compared using the Student's t test for independent samples.

Metodologia estatística

A análise dos dados foi feita através da utilização do *software* estatístico SPSS for Windows versão 11.0, Chicago, Illinois.

Considerou-se um valor $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Todas as variáveis contínuas são apresentadas com a respectiva média \pm desvio padrão (DP). As médias e desvios padrão dos *scores* coronários foram calculados e comparados nos diferentes polimorfismos, pelo teste t-student para amostras independentes.

RESULTADOS

A nossa população era constituída por 296 doentes coronários, com idade média cerca de 55 anos, cujas características podemos observar na *Quadro I*.

Ao estabelecermos as médias dos *scores* coronários dos três polimorfismos estudados, verificamos que a média dos *scores* dos 122 doentes com o genótipo DD, era de $12,5 \pm 7,7$, enquanto que no genótipo ID, 137 doentes era de $8,7 \pm 5,3$ e no genótipo II, 37 doentes era de $7,4 \pm 5,1$ (*Quadro II*)

Quadro I

População com doença coronária
 Características clínicas e demográficas da população

Variáveis	Doentes Coronários (n = 296)
Idade (média \pm desvio padrão)	55,1 \pm 10,3
Sexo masculino (%)	234 (79,1 %)
Obesidade (%)	85 (28,7 %)
Alcool (%)	103 (34,8 %)
Tabagismo (%)	139 (47 %)
Hipertensão arterial (%)	173 (58,4 %)
Dislipidemia (%)	156 (52,7 %)
Diabetes (%)	64 (21,6 %)
AVC prévio (%)	17 (5,7 %)
EM prévio (%)	42 (14,2 %)
DVP (%)	16 (5,4 %)
História familiar de DAC (%)	115 (38,9 %)

AVC: Acidente Vascular Cerebral; EM: Enfarte do Miocárdio; DVP: Doença Vascular Periférica; DAC: Doença das Artérias Coronárias.

Quadro II

Scores coronários nos três genótipos

Polimorfismos	(n = 296)	Score coronário	Significância Valor de P
ECA			
DD	122 (41,2%)	12,5 \pm 7,7	
ID	137 (46,3%)	8,7 \pm 5,3	$p < 0,0001$ (DD vs ID)
II	37 (12,5%)	7,4 \pm 5,1	$p < 0,0001$ (DD vs II)

ECA: Enzima de Conversão da Angiotensina; DD: Deleção em homocigotia; ID: Heterocigotia, Inserção e Deleção; II: Inserção em homocigotia.

RESULTS

The study population consisted of 296 coronary patients, with a mean age of 55, whose characteristics can be seen in *Table 1*.

After determining the mean coronary scores of the three polymorphisms under study, we found that the mean score of the 122 patients with the DD genotype was 12.5 ± 7.7 , while it was 8.7 ± 5.3 in the 137 patients with the ID genotype, and 7.4 ± 5.1 in the 37 patients with the II genotype (*Table 2*).

The DD genotype presented significantly higher coronary scores than the ID ($p < 0.0001$) and the II ($p < 0.0001$).

DISCUSSION

Since Cambien's study⁽³⁾ mentioned above, which showed an association between the ACE gene I/D polymorphism and the risk for myocardial infarction, other studies have linked this and other genetic variants of the RAS to cardiovascular disease.

In a previous case-control study, our group

Table I

Population with coronary heart disease
 Demographic and clinical characteristic of the population

Variables	CHD patients (n = 296)
Age (mean \pm standard deviation)	55.1 \pm 10.3
Male (%)	234 (79.1 %)
Obesity (%)	85 (28.7 %)
Alcohol (%)	103 (34.8 %)
Smoking (%)	139 (47 %)
Hypertension (%)	173 (58.4 %)
Dyslipidemia (%)	156 (52.7 %)
Diabetes (%)	64 (21.6 %)
Previous stroke (%)	17 (5.7 %)
Previous MI (%)	42 (14.2 %)
PVD (%)	16 (5.4 %)
Family history of CHD (%)	115 (38.9 %)

MI: Myocardial infarction; PVD: Peripheral vascular disease; CHD: Coronary heart disease.

Table II

Coronary scores of the three genotypes

Polymorphism	(n = 296)	Coronary score	Significance p
ECA			
DD	122 (41.2%)	12.5 \pm 7.7	
ID	137 (46.3%)	8.7 \pm 5.3	$p < 0.0001$ (DD vs ID)
II	37 (12.5%)	7.4 \pm 5.1	$p < 0.0001$ (DD vs II)

ACE: Angiotensin converting enzyme; DD: Homozygotic deletion; ID: Heterozygotic, insertion and deletion; II: Homozygotic insertion.

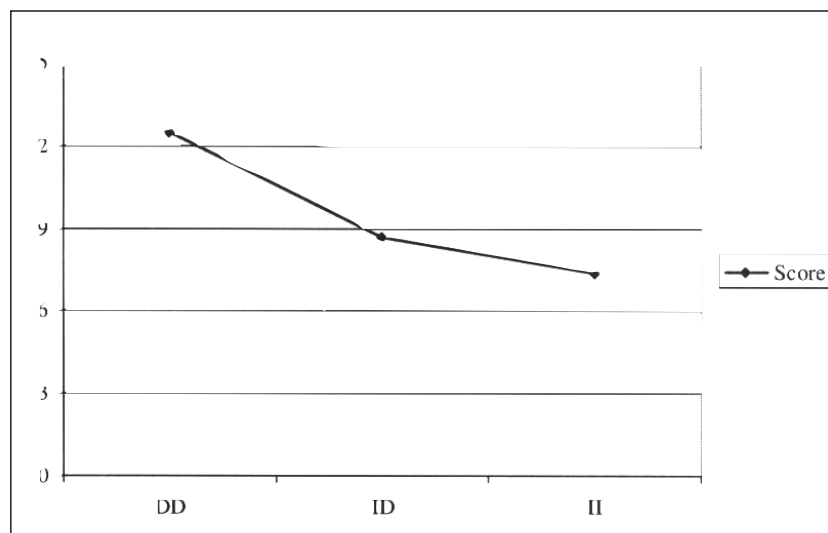


Fig. 1 Polimorfismo da ECA I/D e score Coronário.

Fig. 1 I/D polymorphism of the ACE gene and coronary score.

O genótipo DD apresentou um *score* coronário significativamente mais elevado que o ID ($p < 0,0001$) e que o II ($p < 0,0001$).

DISCUSSÃO

Desde o já referido estudo de Cambien⁽³⁾, que mostrou uma associação entre o gene do ECA I/D e risco de Enfarte do Miocárdio, outros estudos apareceram relacionando este e outras variantes genéticas do SRA, com doença cardiovascular.

Em estudo anterior, caso/controlo, o nosso grupo demonstrou que o genótipo DD aparecia claramente ligado à doença das artérias coronárias, com um alto grau de significância, (41,2% nos casos, *vs* 28,1% nos controlos, *odds ratio* 1,79, intervalo de confiança de 95% de 1,31 a 2,45, $p < 0,0001$).

É nosso propósito no presente estudo, associar a mesma variante polimórfica, à severidade e extensão da doença coronária.

Actualmente existe evidência de que o genótipo polimórfico DD da ECA, está associado a aumento da concentração da ECA no plasma⁽⁶⁾ e se nos lembrarmos da interferência desta enzima na cascata do SRA, originando a Angiotensina II, envolvida na disfunção endotelial e apoptose, peroxidação lipoproteica, produção de citocinas pró-inflamatórias, proliferação das células musculares lisas vasculares, síntese de matriz vascular etc, (tudo mecanismos importantes na formação e progressão da aterosclerose), compreenderemos que a uma maior concentração da ECA no plasma, poderá corresponder uma maior extensão da doença coronária aterosclerótica.

demonstrated that the DD genotype appeared to have a clear link with coronary artery disease, with a high level of significance (41.2% of cases *vs*. 28.1% of controls, *odds ratio* 1.79, 95% confidence interval 1.31 to 2.45, $p < 0.0001$).

Our aim in the present study was to associate the same polymorphism with the extent and severity of coronary heart disease.

There is evidence that the DD genotype of the ACE gene is associated with increased plasma ACE levels⁽⁶⁾. Bearing in mind the role of this enzyme in the RAS cascade by producing angiotensin II, which is involved in endothelial dysfunction and apoptosis, lipoprotein peroxidation, pro-inflammatory cytokine production, vascular smooth muscle cell proliferation and vascular matrix synthesis (all important mechanisms in the development and progression of atherosclerosis), it is clear that higher plasma ACE concentrations may reflect more extensive atherosclerotic coronary disease.

Atherosclerosis is a multifactorial and multi-gene disease, whose pathophysiology involves interaction between genes and the environment.

The results of this study, which show a significant association between the DD polymorphism of the ACE gene and higher coronary scores, demonstrate that the DD variant may not only contribute to the onset of this pathology, but also influence the extent and severity of the disease.

CONCLUSIONS

The study clearly shows that the DD ge-

A doença aterosclerótica é uma doença multifactorial e multigénica, cuja fisiopatologia envolve interacções entre os genes e o ambiente.

Os resultados deste estudo, mostrando uma associação tão significativa entre o polimorfismo DD da ECA e os maiores *scores* coronários, demonstram que a variação DD da ECA, poderá não só contribuir para o início desta patologia, mas influenciar a progressão e severidade desta doença.

CONCLUSÕES

O genotipo DD aparece neste estudo claramente ligado à extensão da doença das artérias coronárias, com um alto grau de significância, sendo factor de risco quanto à severidade da mesma. O genotipo ID e II são protectores $p < 0,0001$ (DD *vs* ID) e $p < 0,0001$ (DD *vs* II).

A confirmar-se este conceito, poderá justificar-se fazer uma prevenção secundária particularmente cuidadosa nos doentes vasculares portadores deste genotipo.

notype is connected to the extent of CHD, with a high level of significance, and is a risk factor in terms of its severity. The ID and II genotypes are protective, $p < 0.0001$ (DD *vs*. ID) and $p < 0.0001$ (DD *vs*. II).

If this is confirmed, careful secondary prevention is particularly indicated in patients with this genotype.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ISABEL MENDONÇA
Departamento de Cardiologia Médico-Cirúrgica
Hospital Central do Funchal
Rua Luís de Camões
9050-514 FUNCHAL, PORTUGAL
dep.card@srs.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Weiss D, Sorescu D, Tailor WR. Angiotensin II and Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;87:25C-32C.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndrome. *Circulation* 2001;104:365-72.
3. Cambien F, Lecerf L, Poirier O, Cambou JP, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk for myocardial infarction. *Nature*, 1992; 356:641-44.
4. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:708-12.
5. Staessen A, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997;15: 1579-92.
6. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Human Genet* 1992;51:197-205.
7. Keaveney B, MacKenzie C, Parish S, et al. Large-scale test of hypothesized association between the angiotensin converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls, International studies of infarct survival (Isis) collaborators. *Lancet* 2000;355:434-42
8. Lindpainter K, Pfeffer M A, Kreuz R, Stampfer M J, Grodstein F, La Motte F, et al. A prospective evaluation of an angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1995;332:706-11.
9. Nicolli G, Iacoviello L, Cianflone D, et al. Coronary risk factors: New perspectives. *Int. Journal Epidemiol* 2001;31: 476-8
10. Ye S, Dhillon S, Seear R, Dunleavy L, Simpson, et al. Epistatic interaction between variation in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type I receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. *Heart* 2003 Oct; 89(10):1195-9.
11. Gardman A, Stricker J, Hume J, Nguyen QD, Katz N, Phillip Tilmans, H, Hehrlein FW. Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphism associate at the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999 Aug 145;(2):309-14.
12. Jaroslave A Hubacec, Jan Pitha, Ivana Podrapska, Jan Sochman, Vera Adamkova Vera Lamska Rudolf Poledne. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene in myocardial infarction survivors. *Med Sci Monit* 2000;6(3):503-6.
13. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, et al. Coronary atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981;63:285-92.
14. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
15. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997: 1183-97.
16. WHO: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO/NUT/98.1. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1998.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).