

Polimorfizmy genów kodujących receptory adrenergiczne typu β_1 (*ADRB1*) i β_2 (*ADRB2*) w nadciśnieniu tętniczym towarzyszącym otyłości

Polymorphisms of the β_1 (*ADRB1*) and β_2 (*ADRB2*) adrenergic receptor genes in essential hypertension accompanying obesity

Summary

Background The blood pressure level is determined by cardiac output and peripheral resistance both of which are regulated by the sympathetic nervous system. Presence of Ser49Gly polymorphism at beta₁-adrenergic receptor gene (*ADRB1*) locus and Arg16Gly polymorphism at beta₂-adrenergic receptor gene (*ADRB2*) locus are supposed to have an impact on the adrenergic receptor functional status. The aim of this study was to evaluate whether these polymorphisms are associated with the hypertension in obese individuals.

Material and methods We recruited 207 patients with essential hypertension of whom 103 were obese and 104 have a normal BMI. Genotyping of the Ser49Gly polymorphisms was undertaken by PCR-RFLP, whereas the detection of Arg16Gly polymorphisms was performed by using the ARMS method.

Results The allele frequency of Gly49 (38% vs. 45%, $p = 0.50$) and Gly49Gly homozygotes (9% vs. 13%, $p = 0.50$) at beta₁-adrenergic receptor gene locus did not differ between obese and non-obese subjects with hypertension. The distribution of the allele Gly16 (66% vs. 53%, $p = 0.005$) and homozygotic genotype GG (49% vs. 29%, $p = 0.014$) at adrenoceptor beta₂ gene locus were significantly different in patients with BMI ≥ 30 kg/m² and hypertension compared to subjects with normal BMI and hypertension. Further statistic analysis demonstrated that the hy-

pertensive bearers of Gly16Gly genotype are of the increased risk of obesity (OR = 2.33; 95% CI: 1.30–4.17; $p = 0.0043$). Additional stratification divulged that presence of Gly16 variant constitute a risk of obesity in the hypertensive female subjects younger than 60 years old (OR = 3.01; 95% CI: 1.35–6.71; $p = 0.0073$). Analysis of haplotypes of these two genomic loci did not indicate the synergistic action in hypertension-associated obesity.

Conclusions The carrier status of Gly16 variant of the *ADRB2* gene may contribute to an increased risk of obesity in the hypertensive women younger than 60 years old.

key words: adrenergic receptor, genetic polymorphism, hypertension, obesity

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 3, pages 192–198.

Wstęp

Otyłość to choroba wynikająca z zaburzeń adaptacji organizmu i jego genomu do ciągle i szybko zmieniających się warunków życia, pracy i cywilizacji. Z danych epidemiologicznych wynika, że u około 50% społeczeństwa cywilizacji zachodniej stwierdza się nadwagę lub otyłość. Uwzględniając odsetek osób aktywnie przeciwdziałających otyłości, wynoszący około 25%, uzyskujemy ogólny wskaźnik tego problemu sięgający 75% całej populacji. Z polskich danych wynika, że odsetek osób ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 30 kg/m², mieści się w granicach 12–16%, a odsetek osób z BMI 25–29 kg/m² sięga aż 30–40% [1].

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Grzegorz Dzida
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych UM w Lublinie
ul. Staszica 16, 20–081 Lublin
tel./faks: (081) 532–77–17
e-mail: grzegorz.dzida@wp.pl



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

Otyłość często współlistnieje z nadciśnieniem tętniczym i jest kluczowym elementem zespołu metabolicznego. Za najważniejszy element tego zespołu, oprócz otyłości i nadciśnienia, uważa się insulinooporność z wtórną hiperinsulinemią. Zgromadzone dotychczas dane wskazują na ścisłą zależność między zespołem oporności na insulinę obecnym u pacjentów otyłych, aktywnością układu adrenergicznego a nadciśnieniem tętniczym. Obecnie trwa debata na temat źródła pierwotnej zmiany prowadzącej do kaskady zaburzeń, których końcowym efektem jest nadciśnienie tętnicze. Część autorów uważa, że otyłość jest pierwotną przyczyną zmniejszenia wrażliwości na insulinę, co prowadzi do nadciśnienia, inni zaś przyczyny tego zjawiska upatrują w zwiększonym napięciu układu współczulnego [2, 3].

Pierwotnego nadciśnienia tętniczego nie można rozpatrywać jako jednorodnej jednostki chorobowej, ale raczej traktować je jako zbiór niezbyt dobrze zdefiniowanych zespołów, których wspólnym mianownikiem jest stale podwyższona wartość ciśnienia tętniczego. Zespoły te obecnie przyjęło się określać mianem fenotypów pośrednich, będących ogniwem łączącym fenotyp końcowy (ciśnienie tętnicze) z ekspresją genową. Fenotyp pośredni jest zbiorem ekspresji kilku określonych alleli genów „kandydatów”, które w niekorzystnych warunkach środowiskowych będą prowadzić do trwałego podwyższenia ciśnienia tętniczego. Fenotypy pośrednie (np. sodowrażliwość, insulinooporność, wzmożona aktywność układu współczulnego) mogą występować łącznie, a efekty ich działania mogą się sumować [4].

Jednym z wielu czynników modyfikujących fenotyp pośredni, jakim jest wzmożona aktywność układu współczulnego, może być polimorfizm Ser49Gly w *locus* genu receptora adrenergicznego typu β_1 (*ADRB1*, *adrenergic receptor β_1*) i polimorfizm Arg16Gly w *locus* genu receptora adrenergicznego typu β_2 (*ADRB2*, *adrenergic receptor β_2*).

Gen receptora adrenergicznego β_1 znajduje się w ramieniu długim chromosomu 10. Jak dotąd w *locus* tego genu opisano dwa polimorfizmy: Ser49Gly i Arg389Gly [5]. Polimorfizm Ser49Gly znajduje się w części kodującej fragment N-końcowy receptora stanowiący jego zewnętrzną domenę, a polimorfizm Arg389Gly zlokalizowany jest w czwartej wewnątrzkomórkowej pętli sprzężonej z białkiem G [6].

Gen receptora adrenergicznego typu β_2 jest kodowany przez gen w ramieniu długim chromosomu 5 [6]. Do tej pory opisano cztery polimorfizmy genu *ADRB2*. Polimorfizmy Arg16Gly i Gln27Glu znajdują się w N-końcowej części receptora, stanowiącego jego domenę

zewnątrzkomórkową. Pozostałe polimorfizmy zostały zlokalizowane w części regulatorowej (Arg19Cys) oraz w części centralnej receptora (Thr164Ile) [7].

Przedmiotem niniejszej pracy jest polimorfizm Ser49Gly w *locus* genu *ADRB1* i polimorfizm Arg16Gly w *locus* genu *ADRB2*, wśród osób z nadciśnieniem tętniczym towarzyszącym otyłości. W literaturze naukowej polimorfizm Ser49Gly należy do najsłabiej zbadanych. Dotychczas wykazano jedynie jego związek z przyspieszoną spoczynkową akcją serca [8]. Wyniki badań na temat korelacji między nosicielstwem allele Gly16 genu *ADRB2* a nadciśnieniem tętniczym dostarczają sprzecznych informacji [9, 10].

Materiał i metody

Metody epidemiologiczne

Badaniem objęto 207 pacjentów z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym, w tym 103 osoby z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) oraz 104 osoby szczupłe (BMI < 25 kg/m²).

Na badanie uzyskano zgodę Komisji Etycznej przy Akademii Medycznej w Lublinie (nr KE-0254/135/98).

Wszystkie badane osoby należały do rasy białej i były mieszkańcami Lubelszczyzny. Pacjenci byli hospitalizowani w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Lublinie w latach 1999–2002 z różnych wskazań internistycznych.

Do grupy badanej zakwalifikowano osoby z utrwalonym nadciśnieniem tętniczym.

Za kryteria doboru chorych do badania uznano:

— utrwalony charakter nadciśnienia tętniczego co najmniej od roku;

— nadciśnienie w stopniu 2. i 3. (wg WHO/ISH 1999) [11];

— pierwotny charakter nadciśnienia ustalony na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego oraz rutynowych badań dodatkowych, których zestaw w uzasadnionych przypadkach był rozszerzany w celu wykluczenia nadciśnienia wtórnego;

— objawy kliniczne nadciśnienia przed 60. rokiem życia.

Grupę osób otyłych stanowili pacjenci z BMI większym lub równym 30 kg/m², w grupie kontrolnej znaleźli się pacjenci z prawidłowym BMI (< 25 kg/m²).

Spośród badanych osób część pacjentów stanowili chorzy na cukrzycę typu 2, rozpoznaną według aktualnie obowiązujących kryteriów [12].

Wśród badanych osób z nadciśnieniem część pacjentów podało dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego. Za dodatni wywiad rodzinny uznawano występowanie nadciśnienia tętniczego u co najmniej jednego z krewnych pierwszego

Tabela I. Charakterystyka badanej populacji**Table I.** Study groups characteristics

	Grupa badana	Grupa kontrolna
Liczba osób	103	104
Kobiety	65 63%	48 46%
Mężczyźni	38 37%	56 54%
Wiek w latach śr. ± SD	58,4 ± 10,5	60,6 ± 11,1
Kobiety	61,1 ± 9,4	58 ± 11,9
Mężczyźni	54 ± 10,8	62 ± 10,2*
BMI [kg/m ²] śr. ± SD	33,96 ± 4,5	23,5 ± 1,8*
Kobiety	34,53 ± 4,8	23,4 ± 1,8*
Mężczyźni	33,0 ± 3,7	23,54 ± 1,7*
Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego	72 70%	66 63,5%*
Cukrzyca typu 2	38 37%	17 16,3%*

*istotne statystycznie różnice między grupami $p < 0,05$

stopnia osoby badanej. Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli I.

Oznaczenia genetyczne

DNA genomu ludzkiego izolowano z leukocytów krwi obwodowej metodą opracowaną przez Madisen i wsp. [13].

Polimorfizm genu *ADRB1* wykrywano metodą PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction — Restriction Fragments Length Polymorphism*), wykorzystując starter sensowny: 5'-CCGGGCT-TCTGGGGTGTTC-3' oraz starter antysensowny: 5'-GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC-3' [14] (startery syntetyzowano w TIB-MOL-BIOL Poznań). Następnie produkt amplifikacji trawiono enzymem restrykcyjnym Eco 0109I (DraII) (*MBI-Fermentas*).

Do określenia polimorfizmu genu *ADRB2* wykorzystano metodę ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*), wykorzystując sekwencje startera sensownego dla allele A 5'-CTTCTTGCTGG-CACCCAATA-3', sensownego dla allele G 5'-CTTCTTGCTGGCACCCAATG-3' i antysensownego, który jest wspólny dla obu allele 5'-ACA-ATCCACACCATCAGAAT-3' [15] (startery syntetyzowano w TIB-MOL-BIOL Poznań).

Po rozdzielaniu elektroforetycznym w 1,5-procentowym żelu agarozowym z dodatkiem bromku etyldyny, genotypy określano w świetle UV o długości 366 nm.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 5.0. Do charakterystyki badanej populacji wykorzystano test *t*-Studenta. Częstości poli-

morficznych alleli i genotypów porównywano testem χ^2 Pearsona ze stopniem swobody uzależnionym od ilości porównywanych grup. Do określenia ilorazu szans (OR, *odds ratio*) oraz 95-procentowych przedziałów ufności (CI, *confidence interval*) użyto regresji logistycznej. Wykorzystano ją również, tworząc modele regresji do oceny przydatności polimorfizmów jako znaczników ryzyka nadciśnienia tętniczego w badanej populacji.

Za istotną statystycznie przyjęto wartość współczynnika poziomu prawdopodobieństwa statystycznego mniejszą niż 0,05 ($p < 0,05$).

Wyniki

Obliczono częstość występowania polimorficznych alleli i genotypów polimorfizmu Ser49Gly genu *ADRB1* w grupie osób z nadciśnieniem o BMI większym lub równym 30 kg/m² oraz w grupie kontrolnej. Zarówno osoby z nadciśnieniem, jak i grupa kontrolna pozostawały w równowadze Hardy'ego-Wienberga. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli II.

Analizując otrzymane wyniki, nie stwierdzono różnic w częstości występowania zarówno allele Gly49 (38% *vs.* 45%, $p = 0,50$), jak i homozygotycznego genotypu GG (9% *vs.* 13%, $p = 0,50$) w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i BMI ≥ 30 kg/m² w porównaniu z osobami z nadciśnieniem i prawidłowym BMI.

Nie udowodniono również w modelu regresji logistycznej istotnych różnic w częstości nosicielstwa allele Gly49 w badanych populacjach oraz w grupach w odniesieniu do płci.

Następnie analizowano częstości występowania polimorficznych alleli i genotypów polimorfizmu Arg16Gly genu *ADRB2* w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym o BMI ≥ 30 kg/m² w porównaniu z osobami z nadciśnieniem tętniczym o prawidłowym BMI. Zarówno grupa osób z nadciśnieniem, jak i grupa kontrolna pozostawały w równowadze Hardy'ego-Wienberga. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli III.

Stwierdzono znacznie częstsze występowanie allele Gly16 w grupie pacjentów z nadciśnieniem i otyłością niż w grupie osób szczupłych (66% *vs.* 53%, $p = 0,005$). Podobnie homozygotyczny genotyp GG występował częściej u osób z nadciśnieniem z BMI większym lub równym 30 kg/m² (49% *vs.* 29%, $p = 0,014$). Przeprowadzono analizę częstości alleli i genotypów w zależności od płci badanych osób. Stwierdzono znacznie częstsze występowanie genotypu GG u otyłych kobiet z nadciśnieniem (55% *vs.* 29%, $p = 0,016$); wyniki przedstawiono w tabeli IV.

W modelu regresji logistycznej nosicielstwo allele Gly16 nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem otyłości (AG + GG *vs.* AA; OR = 1,63; 95% CI:

Tabela II. Częstość występowania polimorficznych alleli i genotypów polimorfizmu Ser49Gly genu *ADRB1* w badanych grupach
Table II. *ADRB1* gene Ser49Gly polymorphic alleles and genotypes frequencies in study groups

Grupy badane	Allele		Genotypy		
	A	G	AA	AG	GG
Chorzy z nadciśnieniem i otyłością (n = 103)	123 (0,62)	83 (0,38)	29 (0,28)	65 (0,63)	9 (0,09)
Chorzy z nadciśnieniem i BMI < 25 kg/m ² (n = 104)	115 (0,55)	93 (0,45)	25 (0,24)	65 (0,63)	14 (0,13)
	$\chi^2 = 0,57; df = 1; p = 0,50$		$\chi^2 = 1,38; df = 2; p = 0,50$		

Tabela III. Częstość występowania polimorficznych alleli i genotypów polimorfizmu Arg16Gly genu *ADRB2* w badanych grupach
Table III. *ADRB2* gene Arg16Gly polymorphic allele and genotypes frequencies in study groups

Grupy badane	Allele		Genotypy		
	A	G	AA	AG	GG
Chorzy z nadciśnieniem i otyłością (n = 103)	69 (0,34)	137 (0,66)	16 (0,15)	37 (0,37)	50 (0,49)
Chorzy z nadciśnieniem i BMI < 25 kg/m ² (n = 104)	98 (0,47)	110 (0,53)	24 (0,23)	50 (0,48)	30 (0,29)
	$\chi^2 = 7,98; df = 1; p = 0,005$		$\chi^2 = 8,54; df = 2; p = 0,014$		

Tabela IV. Częstość występowania genotypów polimorfizmu Arg16Gly genu *ADRB2* w grupie kobiet
Table IV. *ADRB2* gene Arg16Gly genotypes distribution among women

Grupy badane	Genotypy		
	AA	AG	GG
Kobiety z nadciśnieniem i BMI \geq 30 kg/m ²	11 (0,17)	18 (0,28)	36 (0,55)
Kobiety z nadciśnieniem i BMI < 25 kg/m ²	10 (0,10)	24 (0,50)	14 (0,29)
	$\chi^2 = 8,2; df = 2; p = 0,016$		

0,8–3,30; $p = 0,17$), ale genotyp GG zwiększał ryzyko otyłości u badanych osób (GG *vs.* AA + AG; OR = 2,33; 95% CI: 1,30–4,17; $p = 0,0043$). Dalsza analiza wykazała, że związek ten dotyczy płci żeńskiej (GG *vs.* AA + AG; OR = 3,01; 95% CI: 1,35–6,71; $p = 0,0073$); u mężczyzn nie obserwowano takiej zależności (GG *vs.* AA + AG; OR = 1,46; 95% CI: 0,60–3,55; $p = 0,402$).

Dalsza analiza wykazała, że nosicielstwo wariantu Gly16 dotyczyło znacznie częściej kobiet otyłych z nadciśnieniem w młodszej grupie wiekowej. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli V.

W celu wykrycia ewentualnego synergistycznego wpływu przeprowadzono również analizę haplotypów wariantu Gly49 genu *ADRB1* i wariantu Gly16 genu *ADRB2*. Wyniki wskazują, że nosicielstwo allela Gly49 genu *ADRB1* nie zwiększa ryzyka występowania otyłości u nosicieli allela Gly16 genu *ADRB2* w ogólnej populacji (40% *vs.* 22%, $p = 0,006$), jak również u płci żeńskiej (OR = 2,33; 95% CI: 1,26–4,3; $p = 0,00565$).

Dyskusja

Zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i związane z tym zagrożenie dla zdrowia osiągnęły miano pandemii. W badaniach polskiej populacji w ramach programu NATPOL PLUS przeprowadzonych metodą reprezentacyjną wykazano, że u osób w wieku 18 lat lub starszych nadciśnienie tętnicze dotyczy 29% badanej populacji bez różnic w rozpowszechnieniu wśród kobiet i mężczyzn [16].

W badaniach etiopatogenezy nadciśnienia tętniczego zainteresowania badawcze skupiają się wokół: składowej współczulnej układu autonomicznego, systemu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) oraz gospodarki jonami sodowymi w nerkach. Duże zainteresowanie budzi również rola, jaką odgrywają insulinooporność oraz otyłość [17].

Udział genów w patogenezie nadciśnienia w zależności od populacji badanej szacowany jest na 15–20%, wskaźnik ten może jednak sięgać 65–70% w niektórych izolowanych populacjach. Dane te po-

Tabela V. Częstość nosicielstwa wariantu Gly16 (AG+GG) genu *ADRB2* w grupie kobiet w zależności od wieku**Table V.** Age-related frequencies of *ADRB2* Gly16 variant bearer status (AG+GG) among women

Grupa wiekowa	Kobiety z nadciśnieniem i BMI ≥ 30 kg/m ²		Kobiety z nadciśnieniem i BMI < 25 kg/m ²		OR; 95% CI; p
	AA	AG + GG	AA	AG + GG	
Wiek ≥ 60 lat	21 (0,51)	20 (0,49)	15 (0,65)	8 (0,35)	1,78; 0,61–5,23; p = 0,28
Wiek < 60 lat	8 (0,33)	16 (0,67)	19 (0,76)	6 (0,24)	6,33; 1,75–22,8; p = 0,005

twierdzą badania biometryczne, z których wynika, że u dziecka, którego obojga rodzice lub rodzeństwo chorowali na nadciśnienie pierwotne, istnieje 40–60-procentowe ryzyko zachorowania w wieku dorosłym. Ryzyko zapadalności wzrasta aż do 80%, jeśli mamy do czynienia z bliźniakami jednojajowymi [17]. Dodatkowo sugeruje się, że nadciśnienie u mężczyzn i kobiet, u osób z nadwagą lub otyłością, a także u osób szczupłych jest spowodowane współudziałem różnych zestawów genów [9].

Wpływ środowiska na ujawnienie się nadciśnienia został dobrze udokumentowany i oceniany jest na co najmniej 20% [17]. Za najistotniejszy czynnik prowadzący do ujawnienia się fenotypu nadciśnieniowego przyjmuje się otyłość. Poparte jest to obserwacjami, w których rosnącemu odsetkowi osób otyłych towarzyszy porównywalny wzrost częstości występowania nadciśnienia pierwotnego w tej grupie. Szerokie grono badaczy skłania się ku hipotezie, że w grupie osób predysponowanych genetycznie, pierwotnie występująca otyłość prowadzi do insulinooporności tkankowej, czego konsekwencją są nadciśnienie i towarzyszące temu zaburzenia metaboliczne [2]. Diametralnie odmienną teorię przedstawili Julius i wsp., którzy uważają, że zwiększona aktywność współczulna jest czynnikiem pierwotnym związanym zarówno z nadciśnieniem tętniczym, jak i opornością na insulinę, a być może także z otyłością [3].

W niniejszej pracy analizowano związek zmienności w dwóch *loci* genowych: genu *ADRB1* i genu *ADRB2* z nadciśnieniem tętniczym obecnym u osób otyłych.

Wyniki badań polimorfizmu Ser49Gly w *locus* genu *ADRB1* nie wskazały na jego asocjacje z otyłością w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym w populacji polskiej. Na brak związku tego polimorfizmu z nadciśnieniem pierwotnym i z otyłością wskazują również wyniki badań w grupie osób pochodzenia azjatyckiego przeprowadzonych przez Ranade i wsp. [8].

W wynikach badań polimorfizmu Arg16Gly w *locus* genu *ADRB2* zwraca uwagę większa czę-

stość nosicielstwa allele Gly16 wśród osób otyłych z nadciśnieniem niż w grupie kontrolnej (66% *vs.* 53%, p = 0,005). Dalsza analiza wykazała, że nosicielstwo genotypu Gly16Gly zwiększa ryzyko wystąpienia otyłości jedynie u kobiet (GG *vs.* AA + AG; OR = 2,33; 95% CI: 1,30–4,17; p = 0,0043). Ponadto stwierdzono, że zwiększone ryzyko otyłości u kobiet dotyczy nosicielek wariantu Gly16 z młodszej grupy wiekowej.

Godnym uwagi jest fakt, że podjęta analiza haplotypów nie wskazuje na występowanie synergistycznego efektu obu *loci* genomowych.

Rozpowszechnienie wariantu Gly16 cechuje się dużą zmiennością etniczną. Większą niż u przedstawicieli rasy białej częstość tego allele stwierdza się w populacjach rasy czarnej, mniejszą natomiast u osób rasy żółtej [18]. Dotychczas opublikowane wyniki badań dotyczące związków tego polimorfizmu z nadciśnieniem tętniczym dostarczają nieco sprzecznych informacji. Wyniki badań przeprowadzone z udziałem 284 mężczyzn w populacji szwedzkiej przez Rosmond i wsp. wykazały istotny związek polimorfizmu Arg16Gly zarówno z podwyższonym ciśnieniem skurczowym, jak i zwiększoną ilością wisceralnej tkanki tłuszczowej [19]. Odmiennie wyniki uzyskano w badaniach *Bergen Blood Pressure Study*, gdzie obecność allele A wiązała się z pozytywnym wywiadem rodzinnym nadciśnienia i wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego [15]. W badaniach niemieckich bliźniąt jedno- i dwujajowych Bushjahn i wsp. stwierdzili związek allele G z niższymi wartościami ciśnienia tętniczego i mniejszym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [10].

Zaobserwowany w niniejszej pracy związek nosicielstwa wariantu Gly16 z nadciśnieniem tętniczym i otyłością u kobiet przed 60. rokiem życia może być konsekwencją zmian hormonalnych i czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentek.

U otyłych kobiet w wyniku hiperinsulinemii i hiperleptynemii dochodzi do nadmiernej stymulacji receptorów adrenergicznych. U osób predyspono-

wanych genetycznie (nosiciele allele Gly16) prawdopodobnie doprowadza to do zmniejszonej syntezy receptorów adrenergicznych β_2 , a w konsekwencji do osłabienia reakcji rozkurczowej naczyń w odpowiedzi na noradrenalinę. Taką hipotezę wydają się potwierdzać wyniki prac Reihnsaus i wsp., którzy stwierdzili, że nosicielstwo wariantu Gly16 prowadzi do zwiększonej internalizacji receptorów β_2 -adrenergicznych w odpowiedzi na działanie leków β -mimetycznych w grupie chorych na astmę oskrzelową [20].

Zaburzeniom cyklu owulacyjnego obserwowanym u otyłych kobiet towarzyszy wzrost stężenia androgenów, insuliny, hormonu luteinizującego oraz spadek stężenia białek transportujących androgeny [21]. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, ale także u ludzi, wykazano, że hormony androgenne pobudzają układ RAA [22], będący kluczowym systemem w długoterminowej regulacji ciśnienia tętniczego.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko sercowo-naczyniowe u młodych kobiet są: palenie tytoniu [23], stosowanie środków antykoncepcyjnych [24] oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych [25].

Ujawnienie się fenotypu nadciśnieniowego u otyłych kobiet przed okresem menopauzalnym może być tłumaczone współistnieniem: hiperandrogenizmu prowadzącego do aktywacji układu RAA, czynnikami podwyższającymi ciśnienie (palenie tytoniu, środki antykoncepcyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne) i jednoczesnym nosicielstwem wariantu Gly16. Natomiast u kobiet w okresie pomenopauzalnym dochodzi do spiętrzenia się czynników rozwoju nadciśnienia, z których, podobnie jak to się dzieje u mężczyzn, kluczową rolę ogrywają zmiany strukturalne w ścianach naczyń tętniczych.

Nosicielstwo wariantu Gly16 genu *ADRB2* u kobiet z nadciśnieniem tętniczym towarzyszącym otyłości prawdopodobnie odgrywa rolę jedynie u osób w określonej grupie wiekowej i w określonych warunkach środowiskowych. Dlatego też powyższe wyniki powinny zostać potwierdzone w badaniach dotyczących większej populacji kobiet z dokładniejszą charakterystyką fenotypową obejmującą wpływ czynników sercowo-naczyniowych oraz zmian hormonalnych. Dodatkowo Altshuler i wsp. proponują, by pozytywne wyniki klasycznych badań związku zostały potwierdzone za pomocą tzw. *trios* z zastosowaniem testu nierównowagi transmisji (TDT, *transmission disequilibrium test*) [26], gdyż metoda ta jest pozbawiona ryzyka uzyskania wyników fałszywie dodatnich.

Wnioski

1. Polimorficzny wariant Gly16 genu receptora adrenergicznego β_2 (*ADRB2*) może mieć związek z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z otyłością u kobiet w grupie wiekowej poniżej 60. roku życia.

2. Nie wydaje się, aby polimorfizm Ser48Gly genu receptora adrenergicznego β_2 (*ADRB1*) był związany z otyłością towarzyszącą nadciśnieniu tętniczemu w badanej grupie.

Streszczenie

Wstęp Wartość ciśnienia tętniczego jest uwarunkowana rzutem minutowym serca i oporem naczyń obwodowych. Obydwa te czynniki są regulowane przez aktywność układu współczulnego. Przypuszcza się, że polimorfizmy Ser49Gly genu receptora adrenergicznego β_1 (*ADRB1*) oraz Arg16 Gly receptora adrenergicznego β_2 (*ADRB2*) są związane z aktywnością układu współczulnego. Celem pracy było określenie, czy wymienione polimorfizmy genetyczne wiążą się z nadciśnieniem tętniczym u osób otyłych.

Materiał i metody Badano 207 osób z nadciśnieniem tętniczym z polskiej populacji. Podzielono je na 2 grupy: 103 osoby otyłe i 104 osoby z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała. Polimorfizm Ser49Gly genu *ADRB1* wykrywano metodą PCR-RFLP, a polimorfizm Arg19 Gly genu *ADRB2* — metodą ARMS.

Wyniki Częstość występowania allele 49Gly oraz homozygotycznego genotypu GG w *locus* genu *ADRB1* nie różniła się istotnie między badanymi grupami. Dystrybucja allele Gly16 w *locus* genu *ADRB2* oraz homozygotycznego genotypu GG była istotnie wyższa u otyłych pacjentów z nadciśnieniem w porównaniu z grupą osób z nadciśnieniem i prawidłową masą ciała. Dalsza analiza statystyczna wykazała, że nosiciele genotypu Gly16Gly z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się większym ryzykiem otyłości. Szczegółowa analiza wykazała, że związek ten dotyczy głównie kobiet przed 60. rokiem życia. Badanie haplotypów nie potwierdziło synergistycznego związku dwóch badanych *loci* genowych z otyłością towarzyszącą nadciśnieniu tętniczemu.

Wnioski Nosicielstwo wariantu Gly16 genu *ADRB2* może mieć związek z otyłością współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym u kobiet przed 60. rokiem życia.
słowa kluczowe: receptor adrenergiczny, polimorfizm genetyczny, nadciśnienie tętnicze, otyłość
Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 3, strony 192–198.

Piśmiennictwo

1. Tatoń J. Patogeneza i klasyfikacja otyłości dla celów prewencji i leczenia. *Polska Medycyna Rodzinna* 2003; 5: 523–536.
2. Landsberg L. Aktywacja współczulna zależna od insuliny: rola w patogenezie nadciśnienia związanego z otyłością (czyli jak i dlaczego insulina wpływa na ciśnienie tętnicze). *J. Hypertens. Wydanie Polskie* 2002; 1 (4).
3. Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension a moving target. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 113S–120S.
4. Ciechanowicz A., Januszewicz A., Więcek A. (red.). *Aspekty genetyczne nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze* 2002; supl. A: A1–A120.
5. Hoehe M., Otterud B., Hsieh W. i wsp. Genetic mapping of adrenergic receptor genes. *Journal of Molecular Medicine* 1995; 73 (6): 299–306.
6. McGraw D., Forbes S., Kramer L. i wsp. Polymorphisms of the 5' leader cistron of the human β_2 -adrenergic receptor regulate receptor expression. *The American Society for Clinical Investigation* 1998; 102: 1927–1932.
7. Büscher R., Herrmann V., Insel P. PCR-based methods for indentifying genetic variations in human alpha-1b and beta-2 adrenergic receptors. *Mol. Gen. Metab.* 1998; 64: 266–270.
8. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H., Pei D., Hsiung C.A. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 935–942.
9. Dzida G. *Badania nad charakterystyką genetyczną polskiej populacji z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Lublinie, Lublin* 2002.
10. Busjahn A., Li G., Faulhaber H. i wsp. Beta-2 adrenergic receptor gene variations, blood pressure and heart size in normal twins. *Hypertension* 2000; 35: 555–558.
11. *International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.* *J. Hypertens.* 2003; 7: 151–183.
12. Goldstein B.J. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (supl.): 3G–10G.
13. Madisen L., Hoar D., Holroyd C. i wsp. DNA banking: the effects of storage of blood and isolated DNA on the integrity of DNA. *Am. J. Med. Genet.* 1987; 27: 379–390.
14. Maqbool A., Hall A., Ball S., Balmforth A. Common polymorphisms β_1 -adrenoceptor: identification and rapid screening assay. *Lancet* 1999; 353: 897.
15. Timmermann B., Mo R., Luft F. i wsp. Beta-2 adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: Bergen Blood Pressure Study. *Kidney Int.* 1998; 53: 1455–1460.
16. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym.* T. 2., Medycyna Praktyczna, Kraków 2003.
17. Bakris G.L., Mesah G.A. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol. Clin.* 2002; 20: 195–206.
18. Xie H., Stein C., Kim R. i wsp. Frequency of functionally important beta-2 adrenoceptor polymorphisms varies markedly among African-American, Caucasian and Chinese individuals. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 511–516.
19. Rosmond R., Ukkola O., Chagnon M., Bouchard C., Bjorn-torp P. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in relation to cardiovascular risk factors in men. *J. Int. Med.* 2000; 248 (3): 239–244.
20. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., Liggett S. Mutations in the gene encoding for the beta(2)-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Res. Cell. Molec. Biol.* 1993; 8: 334–339.
21. Parihar M. Obesity and infertility. *Rev. Gynaecol. Pract.* 2003; 3: 120–126.
22. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 672–677.
23. Vriz O., Nesbitt S., Krausse L. i wsp. Smoking is associated with higher cardiovascular risk in young women than in men: the Tecumseh Blood Pressure Study. *J. Hypertens.* 1997; 15: 127–134.
24. Lubianca J., Faccin C., Fuchs F. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003; 67: 19–24.
25. Frishman W. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89 (supl.): 18D–25D.
26. Altshuler D., Kruglyak L., Lander E. Genetic polymorphisms and disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1626.