

Czy istnieje związek pomiędzy polimorfizmem insercyjno-delecyjnym genu *ACE* a rozwojem nadciśnienia tętniczego u chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (ADPKD)?

Relation between I/D *ACE* gene polymorphism and autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) — does it exist?

Summary

Background Hypertension occurs in approximately 60% of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) patients. ADPKD increases the risk of premature cardiovascular disease and sudden death. The aim of our study was analysis of a possible genetic modifier, the ACE I/D polymorphism, and its influence on hypertension development in ADPKD patients.

Material and methods Fifty five ADPKD patients (24 men, 31 women, mean age 49.56 ± 8.56 years) were included in the study. Patients were divided into 3 groups: group I — 18 patients (4 men, 14 women, mean age 32.0 ± 14.0 years) at first stage of chronic kidney disease assessed by K/DOQI, II group — 13 patients (5 men, 8 women, mean age 53.0 ± 11.0 years) at 3–4 stage of chronic kidney disease assessed by K/DOQI, III group — 24 patients (14 men, 10 women, mean age 57.0 ± 9.0 years) with chronic kidney failure, treated hemodialysis. Control group consisted of with 30 healthy volunteers (12 men, 18 women, mean age 45.3 ± 11.6 years). In all patients 24-hour blood pressure monitoring (ABPM),

echocardiography (ECHO) and laboratory investigations were done. Blood was collected for determination of the ACE I/D polymorphism.

Results The frequency of the DD alleles in ADPKD patients with chronic renal failure (crf) (III group) was 25% and was significantly higher ($\chi^2 = 4.217$, $p = 0.04$) compared to group I patients (5.5%) and group II patients (7.7%).

Conclusions In ADPKD patients with DD genotype blood pressure values were significantly higher compared to patients with ID and II genotype. We found no association between ACE polymorphism and hypertension in our ADPKD patients.

key words: hypertension, I/D ACE gene polymorphism, autosomal dominant polycystic kidney disease

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 6, pages 505–514.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Maria Wanic-Kossowska
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze obecne u około 60% chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*) jest czynnikiem prognostycznie złym, ponieważ przyspiesza progresję niewydolności nerek i zwiększa śmiertelność z przyczyn sercowo-naczy-

niowych [1]. Bardzo często nadciśnienie tętnicze jest pierwszym objawem ADPKD i pojawia się dużo wcześniej — aż u około 70% pacjentów przed ujawnieniem się choroby nerek [2]. Schrier i wsp. [3] podają, że nadciśnienie tętnicze występuje wcześniej i częściej u mężczyzn chorujących na ADPKD, bo aż w 71% przypadków, natomiast u kobiet pojawia nieco później i stwierdza się je w 46% przypadków. W populacji chorych bez ADPKD samoistne nadciśnienie tętnicze obserwuje się u 31% mężczyzn i 13% kobiet [4]. U chorych z ADPKD, u których rozwinęła się niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze stwierdza się o wiele częściej, bo u około 70–80% osób, co jest porównywalne z populacją chorych z niewydolnością nerek, lecz bez ADPKD [5, 6].

Chapman i wsp. [7] oraz Baret i wsp. [8] wykazali, że u pacjentów z ADPKD nawet prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego są wyższe od średnich wartości u osób zdrowych. Według wielu badaczy pozytywny wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego ma niekorzystny wpływ na przebieg ADPKD [1, 2]. Autorzy wskazują na występowanie gwałtownego postępu choroby i szeregu niekorzystnych objawów towarzyszących ADPKD u tych chorych, u których na nadciśnienie tętnicze chorowali rodzice, a nie stwierdzano u nich ADPKD. Zdaniem autorów genetyczna predyspozycja do pierwotnego nadciśnienia wiąże się z wcześniejszą obecnością objawów ADPKD oraz poważniejszym przebiegiem choroby. Marcelli i wsp. [9], analizując wyniki swoich badań dotyczących występowania nadciśnienia u chorych z ADPKD i bez ADPKD, wykazali zależność między obecnością nadciśnienia tętniczego a szybkim rozwojem niewydolności nerek jedynie u pacjentów z ADPKD.

Analiza 24-godzinne go zapisu ciśnienia tętniczego przeprowadzona u chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu ADPKD i bez ADPKD wskazuje na brak istotnej redukcji wartości nocnego ciśnienia tętniczego u osób z ADPKD [10]. Zdaniem autorów obserwacja ta może tłumaczyć częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych wśród osób z ADPKD w postaci przerostu lewej komory, nagłego zatrzymania krążenia oraz udaru mózgu.

Seeman i wsp. [10] oraz Wang i wsp. [11] stwierdzili, że u pacjentów z ADPKD występuje ścisły związek między obecnością nadciśnienia tętniczego a wielkością nerek, zwiększeniem stężenia w surowicy endoteliny 1, przedsionkowego peptydu natriuretycznego, pobudzeniem układu sympatycznego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Zwiększona aktywność układu RAA powoduje nasilone uwalnianie angiotensyny II, co z jednej strony zwiększa opór naczyniowy, a z drugiej strony, przez stymulację komórek nabłonkowych w cewce

proksymalnej, wpływa na rozwój cyst. Neuman i wsp. [12] uważają, że za występowanie nadciśnienia tętniczego u chorych z ADPKD odpowiada zwiększona aktywność układu współczulnego, co zdaniem autorów jest główną przyczyną zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień dotyczących badań polimorfizmu insercyjno-delecyjnego (I/D) genu enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz wpływu poszczególnych genotypów na rozwój nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek i występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z ADPKD [13–15]. Zdania różnych autorów [13–16] dotyczące związku polimorfizmu I/D genu ACE z przebiegiem ADPKD są rozbieżne. Część z nich uważa, że u pacjentów z ADPKD będących homozygotami DD dla delecyjnego allelu genu ACE istnieje większe ryzyko rozwoju niewydolności nerek w młodszym wieku [17, 18]. Persu i wsp. [19] przeanalizowali przebieg choroby i polimorfizm genu ACE u 191 chorych z ADPKD i nie wykazali żadnej zależności w całej badanej populacji, natomiast u 97 mężczyzn obecność genotypu DD powodowała, że o 5 lat wcześniej pojawiła się u nich niewydolność nerek. Autorzy sugerują, że niekorzystny efekt istnienia genotypu DD wiąże się z płcią. Badania polimorfizmu genu ACE wykazały ponadto, że allel delecyjny wiąże się z większym ryzykiem rozwoju niewydolności nerek u chorych na cukrzycę, nefropatią IgA i stwardnieniem naczyń nerkowych.

Istnieją również doniesienia, które podważają wpływ polimorfizmu ACE na przebieg ADPKD [13, 14]. Van Dijk i wsp. [20] uważają, że polimorfizm genu ACE nie wpływa na przebieg ADPKD — decydujące znaczenie ma jedynie typ genetyczny, a więc obecność genu PKD1 lub PKD2. Zdaniem autorów polimorfizm genu ACE powoduje rozwój nadciśnienia tętniczego i wiąże się ze stężeniem ACE w surowicy. U homozygot DD stężenie ACE jest najwyższe, podczas gdy u homozygot II najniższe.

Uwzględniając fakt, że nadmierna aktywność układu RAA jest głównym czynnikiem patogenetycznym nadciśnienia tętniczego i związanych z nim powikłań sercowo-naczyniowych inhibitory konwertazy angiotensyny są lekami szczególnie polecanymi w terapii chorych z ADPKD. Uważa się, że preparaty z tej grupy wpływają nie tylko na zachowanie się ciśnienia tętniczego, ale zmniejszają również białkomocz, hamują tempo wzrostu torbieli i przyczyniają się do zwolnienia progresji niewydolności nerek [19]. Niestety istnieją też doniesienia, w których wykazano, że leki z tej grupy nie mają żadnego wpływu na hamowanie progresji niewydolności nerek u chorych z ADPKD [20].

Tabela I. Charakterystyka i wyniki badań laboratoryjnych u 55 chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek
Table I. Clinical data and laboratory results in 55 patients with autosomal dominant polycystic kidney disease

Parametry	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Liczba ogółem	18	13	24
Wiek (lata)	32,1 ± 14,5	53,5 ± 11,3	57,0 ± 9,5
Mocznik [mg/dl]	29,7 ± 6,6	92,3 ± 36,2*	185,8 ± 29,1*
Kreatynina [mg/dl]	1,0 ± 0,2	2,8 ± 1,8*	8,1 ± 1,3*
Klirens kreatyniny [ml/min]	106 ± 27	43 ± 21*	11 ± 3*
Kwas moczowy [mg/dl]	5,3 ± 1,1	7,0 ± 1,7	7,7 ± 1,2
Hemoglobina [g/dl]	13,3 ± 1,3	13,5 ± 1,3	11,4 ± 1,1*
Hematokryt (%)	40,7 ± 3,1	41,1 ± 3,6	35,3 ± 3,5*

*p < 0,05 vs. grupa kontrolna

Celem niniejszej pracy była ocena związku między polimorfizmem I/D genu ACE a występowaniem nadciśnienia tętniczego u pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek.

Materiał i metody

Badania wykonywano w Klinice Nefrologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w Zakładzie Biochemii i Biologii Molekularnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie oraz na Oddziale Dziennym Diagnostyki Kardiologicznej w Poznaniu Starym Mieście. Na wykonanie badań uzyskano zezwolenie Terenowej Komisji Etycznej, a chorzy wyrazili na nie zgodę. Badaniami objęto 55 pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek. Badana grupa obejmowała 24 mężczyzn i 31 kobiet. Średni wiek chorych wynosił 49,56 ± 8,56 roku. Okres badań i obserwacji wynosił 60 miesięcy. Autosomalnie dominującą wielotorbielowatość nerek rozpoznawano na podstawie obrazu ultrasonograficznego nerek zgodnie z klasyfikacją Ravina [21].

Osoby uczestniczące w badaniu podzielono na trzy grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby nerek:

— grupa I — 18 chorych z ADPKD — 4 mężczyzn i 14 kobiet, średnia wieku 32,1 ± 14,5 roku, bez cech upośledzenia funkcji nerek, czyli w 1. stadium przewlekłej choroby nerek według K/DOQI (tab. I);

— grupa II — 13 chorych z ADPKD — 5 mężczyzn i 8 kobiet, średnia wieku 53,5 ± 11,3 roku, w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek według K/DOQI, których nie leczono za pomocą dializy (tab. I);

— grupa III — 24 chorych z ADPKD — 14 mężczyzn i 10 kobiet, średnia wieku 57,0 ± 9,5 roku, ze schyłkową niewydolnością nerek, w 5. stadium przewlekłej choroby nerek według K/DOQI, poddanych hemodializom (tab. I).

U każdego pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek (grupa III) hemodializy odbywały się 3 razy w tygodniu przez średnio 5 godzin przez okres co najmniej 6 miesięcy. W czasie obserwacji zabiegi przeprowadzono systematycznie, zawsze w tych samych warunkach, czyli w ten sam dzień i o tej samej godzinie. Hemodializy wykonywano w sposób typowy, przy użyciu jednorazowych dializatorów kapilarnych firmy Fresenius z błoną poliakrylnitrylową wypełnionych solą fizjologiczną. Wszystkim chorym na przedramieniu utworzono przetokę tętniczo-żylną typu Brescia. Przepływ płynu dializacyjnego wynosił średnio 500 ml/min, a przepływ krwi — średnio 200 ml/min. Stosowano jeden rodzaj płynu dializacyjnego z buforem wodorowęglanowym o stężeniu wodorowęglanów 35 mEq/l.

U wszystkich chorych wykonano następujące badania: 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), badanie echokardiograficzne (ECHO) oraz podstawowe badania laboratoryjne. W surowicy oznaczono stężenie mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, cholesterolu i hemoglobiny. Zmierzono wartość hematokrytu oraz wyliczono klirens kreatyniny ze wzoru Cocrofta-Gaulta [22].

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników w średnim wieku 45,3 ± 11,6 roku, u których przeprowadzono takie same badania jak w grupie badanych chorych.

Analiza genetyczna

U 55 chorych z ADPKD oznaczono polimorfizm insercyjno-delecyjny genu ACE. DNA izolowano z leukocytów krwi obwodowej za pomocą zestawu do

izolacji DNA firmy Epicentre Technologies, Stany Zjednoczone (Master Pure TM Genomic DNA Purification Kit, nr kat. MG71100). W celu oceny polimorfizmu I/D genu ACE zastosowano do amplifikacji DNA metodę polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR). Próbkę DNA (o stężeniu 40 ng/ μ l) były amplifikowane za pomocą PCR w roztworze o końcowej objętości 20 μ l zawierającym: 4 pM każdego z pary primerów, 2,5 mM każdego z trifosforanów dezoksyrybonukleotydów (dATP, dTTP, dGTP, dCTP), 2 μ l buforu do PCR (końcowe stężenie magnezu: 1,5 mM MgCl₂, 10 mM TRIS pH 8,3, 50 mM KCl) i 0,5 jednostki polimerazy Taq (MBI Fermentas).

Jako primer sensowny (ACE-1) i jako primer antysensowny (ACE-2) zastosowano odpowiednio pary oligonukleotydów: 5'-GCCCTGCAGGTGTCTGCAGCARGT-3' i 5'-GGATGGCTCTCCCCGCTTGTCTC-3' (TIB Molbiol). Produktami PCR z tymi primerami są fragmenty DNA: dla allelu D fragment o długości 319 par zasad, a dla allelu I fragment o długości 597 par zasad (79). Ze względu na zjawisko preferencyjnej amplifikacji krótszych fragmentów DNA (allelu D) oraz ryzyko niedoszacowania częstości występowania genotypu ID, próbki DNA od osób wstępnie określonych jako homozygoty DD weryfikowano poprzez wykonanie drugiej PCR z parą primerów: 5'-TGGGACCACAGCGCCCGC-CACTAC-3' jako primerem sensownym (ACE-3) i 5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCATAA-3' jako primerem antysensownym (ACE-4). Primery ACE-3 i ACE-4 są swoiste dla allelu I (79). Produkt PCR o długości 395 par zasad był dowodem obecności genotypu ID, brak powyższego produktu potwierdzał obecność genotypu DD. Amplifikację przeprowadzono w termocyklerze Mastercycler gradient (Eppendorf) w następujących warunkach: wstępna denaturacja w temperaturze 94°C przez 5 min, następnie 35 cykli: denaturacja w temperaturze 94°C przez 15 s, wiązanie primerów (tzw. *annealing*) przez 30 s w temperaturze 58°C — dla primerów ACE-1, ACE-2, a dla primerów ACE-3 i ACE-4 w temperaturze 64°C, wydłużanie łańcucha w temperaturze 72°C przez 30 s. Polimerazową reakcję łańcuchową kończyło 8-minutowe wydłużanie łańcucha w temperaturze 72°C. Końcowe produkty amplifikacji były następnie rozdzielane przez elektroforezę w 2-procentowym żelu agarozowym, wybarwianym bromkiem etydyny. W celu dokumentacji wyników wykonywano zdjęcia żeli w świetle UV. Oceniono rozkład genotypów i alleli zależnych od polimorfizmu I/D genu ACE u 55 badanych chorych i porównywano z odpowiednimi rozkładami 100 osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku.

Analiza statystyczna

Wyniki podano w postaci średniej arytmetycznej oraz odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*). W celu sprawdzenia normalności rozkładu zmiennych zastosowano test Shapiro-Wilka [23]. Ocenę zależności między badanymi wskaźnikami przeprowadzono za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona (dla prób o rozkładzie normalnym) oraz współczynnika korelacji Spearmana (dla prób o rozkładzie innym niż normalny) [23]. Do porównania danych zastosowano test *t*-Studenta dla prób niezależnych (dla danych o rozkładzie normalnym) lub test Manna-Whitneya (dla zmiennych niepowiązanych o rozkładzie innym niż normalny).

Przy ocenie polimorfizmu insercyjno-delecyjnego genu ACE częstość rozkładu genotypów i alleli w grupie chorych z ADPKD oraz w grupie osób zdrowych porównywano za pomocą testu χ^2 . Do oceny korelacji między parametrami klinicznymi i biochemicznymi a odpowiednim genotypem zależnym od polimorfizmu I/D genu ACE wykorzystano test ANOVA rang Kruskala-Wallisa [23]. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto wartość *p* mniejszą od 0,05.

Wyniki

Wśród 55 chorych z ADPKD naciśnienie tętnicze występowało u 33 badanych (60%) — u pacjentów z grupy I u 7 (39%) osób, z grupy II — u 8 (62%), a z grupy III — u 18 (75%) chorych.

Wartości dobowego, dziennego, nocnego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, różnicę dziennonocną dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, ciśnienie tętna oraz wartości średniego ciśnienia tętniczego uzyskane w grupie I przedstawiono w tabeli II, w grupie II — w tabeli III, a w grupie III — w tabeli IV.

Wśród 55 chorych z ADPKD u 35 (64%) występował istotny statystycznie przerost lewej komory. U pacjentów z grupy I przerost lewej komory stwierdzono u 7 (39%) chorych, w grupie II u 12 (92%), a w grupie III u 16 (67%) osób. Wyniki parametrów anatomicznych lewej komory oraz wybrane parametry jej funkcji skurczowo-rozkurczowej przedstawiono w tabeli V. Uzyskano następujące korelacje:

— dla grupy I:

- między grubością przegrody międzykomorowej (IVS) a średnią wartością ciśnienia skurczowego — $r = 0,500$ ($p < 0,001$) oraz średnią wartością ciśnienia rozkurczowego — $r = 0,470$ ($p < 0,05$),

Tabela II. Wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u 18 chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (grupa I)

Table II. 24-hour blood pressure monitoring in 18 autosomal dominant polycystic kidney disease patients (group I)

Parametry	Uzyskane wartości	
	Grupa badana (n = 18)	Grupa kontrolna (n = 30)
SBP średnie [mm Hg]	126,0 ± 11,0*	116,5 ± 7,7
DBP średnie [mm Hg]	81,0 ± 10,0*	69,2 ± 5,2
SBP dzienne [mm Hg]	129,0 ± 11,0*	120,3 ± 8,0
DBP dzienne [mm Hg]	84,1 ± 13,8*	73,8 ± 6,7
SBP nocne [mm Hg]	114,0 ± 11,0*	108,1 ± 8,3
DBP nocne [mm Hg]	70,0 ± 10,0*	61,1 ± 6,2
Zmienność SBP (%)	11,8 ± 4,2	< 10
Zmienność DBP (%)	16,7 ± 8,4	< 10
Cięśnienie tętna [mm Hg]	45,0 ± 1,1	47,3 ± 23,5
Średnie ciśnienie tętnicze [mm Hg]	96,0 ± 10,1*	84,9 ± 11,3

*p < 0,05; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela III. Wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u 13 chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (grupa II)

Table III. 24-hour blood pressure monitoring in 13 autosomal dominant polycystic kidney disease patients (group II)

Parametry	Uzyskane wartości	
	Grupa badana (n = 13)	Grupa kontrolna (n = 30)
SBP średnie [mm Hg]	130,0 ± 14,0*	116,5 ± 7,7
DBP średnie [mm Hg]	82,0 ± 10,0*	69,2 ± 5,2
SBP dzienne [mm Hg]	140,0 ± 21,0*	120,3 ± 8,0
DBP dzienne [mm Hg]	87,0 ± 12,0*	73,8 ± 6,7
SBP nocne [mm Hg]	119,0 ± 15,0*	108,1 ± 8,3
DBP nocne [mm Hg]	71,0 ± 10,0*	61,1 ± 6,2
Zmienność SBP (%)	13,6 ± 3,7	< 10
Zmienność DBP (%)	13,4 ± 5,9	< 10
Cięśnienie tętna [mm Hg]	48,0 ± 4,1	47,3 ± 23,5
Średnie ciśnienie tętnicze [mm Hg]	98,0 ± 4,1*	84,9 ± 11,3

*p < 0,05; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

• między masą lewej komory (LVM) a średnią wartością ciśnienia skurczowego — $r = 0,580$ ($p < 0,001$), skurczowego ciśnienia dziennego — $r = 0,540$ ($p < 0,001$) oraz skurczowego ciśnienia nocnego — $r = 0,610$ ($p < 0,001$),

Tabela IV. Wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego u 24 chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (grupa III)

Table IV. 24-hour blood pressure monitoring in 24 autosomal dominant polycystic kidney disease patients (group III)

Parametry	Uzyskane wartości	
	Grupa badana (n = 24)	Grupa kontrolna (n = 30)
SBP średnie [mm Hg]	134,0 ± 16,0*	116,5 ± 7,7
DBP średnie [mm Hg]	81,9 ± 9,9*	69,2 ± 5,2
SBP dzienne [mm Hg]	139,0 ± 17,0*	120,3 ± 8,0
DBP dzienne [mm Hg]	85,1 ± 12,0*	73,8 ± 6,7
SBP nocne [mm Hg]	125,0 ± 19,1*	108,1 ± 8,3
DBP nocne [mm Hg]	76,1 ± 11,1*	61,1 ± 6,2
Zmienność SBP (%)	8,1 ± 3,9*	< 10
Zmienność DBP (%)	8,3 ± 3,9*	< 10
Cięśnienie tętna [mm Hg]	53,0 ± 7,1*	47,3 ± 23,5
Średnie ciśnienie tętnicze [mm Hg]	99,0 ± 4,8*	84,9 ± 11,3

*p < 0,05; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela V. Rozkład genotypów uwarunkowany polimorfizmem insercja/delecja genu ACE u 55 chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek

Table V. Genotype distribution conditioned insertion/deletion ACE gene polymorphism in 55 autosomal dominant polycystic kidney disease patients

Genotyp I/D ACE	Grupa I	Grupa II	Grupa III
II	33,0%	38,0%	16,0%
ID	61,5%	54,3%	59,0%
DD	5,5%	7,7%	25,0%

• wiekiem chorych a grubością przegrody międzykomorowej (IVS) — $r = 0,510$ ($p < 0,001$) oraz wartością RWT — $r = 0,490$ ($p < 0,05$),

• między masą lewej komory (LVM) a stężeniem mocznika — $r = 0,470$ ($p < 0,05$);

— dla grupy II:

• między grubością IVS a wartością skurczowego ciśnienia dziennego — $r = 0,560$ ($p < 0,001$),

• między wartością względnej grubości ścian lewej komory (RWT) a wartością skurczowego ciśnienia dziennego — $r = 0,670$ ($p < 0,001$) oraz skurczowego ciśnienia nocnego — $r = 0,560$ ($p < 0,001$);

— dla grupy III:

• między wiekiem chorych a: klirensem kreatyniny — $r = -0,530$ ($p < 0,001$), grubością tylnej ściany lewej komory (PWT) — $r = 0,440$ ($p < 0,05$), gru-

nością przegrody międzykomorowej — $r = 0,570$ ($p < 0,001$), skurczową objętością lewej komory (LVESV) — $r = 0,420$ ($p < 0,05$), wartością RWT — $r = 0,430$ ($p < 0,05$), masą lewej komory — $r = 0,430$ ($p < 0,05$) oraz wartością LVFS — $r = -0,470$ ($p < 0,05$),

- między frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) a stężeniem kreatyniny — $r = -0,450$ ($p < 0,05$),

- między wartością czasu rozkurczu izowolumentycznego (IVRT) a klirensiem kreatyniny — $r = -0,510$ ($p < 0,001$),

- między masą lewej komory (LVM) a stężeniem mocznika — $r = 0,420$ ($p < 0,05$),

- między grubością IVS a średnią wartością: ciśnienia skurczowego — $r = 0,470$ ($p < 0,05$), ciśnienia rozkurczowego — $r = 0,480$ ($p < 0,05$), ciśnienia skurczowego dziennego — $r = 0,550$ ($p < 0,001$), ciśnienia rozkurczowego dziennego — $r = 0,460$ ($p < 0,05$) oraz ciśnienia rozkurczowego nocnego — $r = 0,440$ ($p < 0,05$),

- między RWT a średnią wartością: ciśnienia skurczowego — $r = 0,450$ ($p < 0,05$), ciśnienia skurczowego dziennego — $r = 0,570$ ($p < 0,001$) oraz ciśnienia rozkurczowego dziennego — $r = 0,440$ ($p < 0,05$),

- między LVEF a średnią wartością: ciśnienia skurczowego — $r = -0,570$ ($p < 0,001$), ciśnienia rozkurczowego — $r = -0,510$ ($p < 0,001$), ciśnienia skurczowego dziennego — $r = -0,440$ ($p < 0,05$), ciśnienia skurczowego nocnego — $r = -0,470$ ($p < 0,05$) oraz ciśnienia rozkurczowego nocnego — $r = -0,550$ ($p < 0,001$).

Wyniki analizy genetycznej

Rozkład genotypów uwarunkowany polimorfizmem I/D genu ACE w całej badanej grupie chorych z ADPKD był następujący: u 8 osób (14%) występował genotyp DD, u 15 (27%) — genotyp II, a u 32 pacjentów (59%) — genotyp ID.

Rozkład genotypów uwarunkowany polimorfizmem I/D genu ACE w poszczególnych grupach przedstawiał się następująco:

- wśród 18 osób bez cech upośledzenia funkcji nerek (grupa I) u 1 chorej stwierdzono genotyp DD (5,5%), u 6 pacjentów — genotyp II (33,0%), zaś u pozostałych 11 chorych — genotyp ID (61,5%) (tab. V);

- wśród 13 osób w stadium 3.–4. choroby nerek (grupa II) u 1 chorej stwierdzono genotyp DD (7,7%), u 5 pacjentów — genotyp II (38,0%), zaś u pozostałych 7 chorych — genotyp ID (54,3%) (tab. V);

- wśród 24 osób ze schyłkową niewydolnością nerek (grupa III) u 6 chorych stwierdzono genotyp DD (25%), u 4 pacjentów — genotyp II (16%), zaś u pozostałych 14 chorych — genotyp ID (59%) (tab. V).

Osoby z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek (grupa III) charakteryzowały się zwiększoną częstością występowania genotypu DD w porównaniu z pacjentami z grupy I oraz z grupy II ($\chi^2 = 4,217$; $p = 0,04$).

U chorych z ADPKD z genotypem DD stwierdzono istotnie statystycznie ($p < 0,003$) większą grubość tylnej ściany lewej komory (PWT) i przegrody międzykomorowej (IVS) ($p < 0,009$) oraz istotnie statystycznie ($p < 0,02$) większą masę lewej komory w porównaniu z pacjentami z genotypem II i ID.

U chorych z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek (grupa III), będących homozygotami DD, zanotowano istotnie statystycznie większą wartość RWT ($p < 0,007$), istotnie statystycznie ($p < 0,006$) większą masę lewej komory serca, istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) większą grubość PWT oraz IVS, a także istotnie statystycznie ($p < 0,01$) wydłużenie czasu IVRT, istotnie statystycznie ($p < 0,01$) skrócenie fali E, istotnie statystycznie ($p < 0,002$) wydłużenie fali A, istotnie statystycznie ($p < 0,03$) zmniejszenie wartości $pNN_{50\%}$ oraz istotnie statystycznie ($p < 0,01$) mniejszą wartość hematokrytu i stężenia hemoglobiny ($p < 0,02$) oraz istotnie statystycznie ($p < 0,03$) wyższe stężenie kreatyniny niż u pacjentów z grupy III z genotypem II i ID.

Dyskusja

Nadcisnienie tętnicze jest często pierwszym klinicznym objawem ADPKD, co wiąże się z jego odmienną etiologią. Istnieją hipotezy, które zakładają, że główną przyczyną nadciśnienia tętniczego jest ucisk spowodowany przez powiększające się torbiele, co powoduje niedokrwienie sąsiadujących z torbielą kłębuszków nerkowych, aktywację układu RAA i w konsekwencji wzrost ciśnienia. W większości publikacji wykazano zwiększoną aktywność reninową osocza wśród chorych z ADPKD [24]. Autorzy tłumaczą, że zjawisko to może być spowodowane miejscowym wydzielaniem reniny przez śródbłonek tętniczek bezpośrednio przyległych do torbieli. Aktywacja angiotensyny II powoduje zwiększenie oporu obwodowego, który zdaniem Ramunni i wsp. [25] u chorych z ADPKD jest jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego i innych powikłań, takich jak przerost lewej komory, szybki rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub redukcja klirensu kreatyniny.

Wyniki badań autorów niniejszej pracy są zgodne z obserwacjami tych badaczy, którzy wykazali obecność nadciśnienia tętniczego u pacjentów z ADPKD w różnych stadiach choroby nerek [1–3, 5–7].

Na podstawie 24-godzinnego pomiaru ciśnienia stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze występowało u 33 (60%) osób z ADPKD niezależnie od stopnia choroby nerek. Szczegółowa analiza wykazała, że nadciśnienie tętnicze zanotowano u 18 (72%) chorych z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek, u 8 (66%) pacjentów w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek oraz u 7 (40%) osób bez cech upośledzenia funkcji nerek. Wśród 18 chorych ze schyłkową niewydolnością nerek nadciśnienie tętnicze występowało średnio 5 lat przed rozpoczęciem programu hemodializ, zaś u 6 pacjentów z tej grupy nadciśnienie było pierwszym objawem choroby nerek. Ponadto nadciśnienie tętnicze występowało również u jednego z rodziców, u którego stwierdzono lub podejrzewano ADPKD.

Schier i wsp. [3] stworzyli hipotezę, że nadciśnienie tętnicze u chorych z ADPKD wiąże się z obecnością nadciśnienia u rodziców niezależnie od rozpoznania u nich autosomalnie dominującej torbielowatości nerek. Jeżeli jedno z rodziców miało nadciśnienie tętnicze, to — zdaniem autorów — występowało ono częściej u męskich potomków — aż w 80% przypadków. U kobiet z ADPKD nadciśnienie stwierdzano istotnie częściej (w 69% przypadków), o ile występowało ono u rodzica bez ADPKD. Wśród kobiet z ADPKD, których rodzice nie byli obciążeni ani torbielowatością nerek ani nadciśnieniem tętniczym, nadciśnienie zanotowano u 53% pacjentek. Ponadto autorzy sugerują, że jeżeli jedno z rodziców bez nadciśnienia tętniczego miało ADPKD, to najprawdopodobniej była to matka. Zależności między obecnością nadciśnienia tętniczego u rodziców z ADPKD i ich potomków wskazują na prawdopodobny wpływ określonego rodzaju mutacji genu PKD w danej rodzinie, nie zaś na efekt działania genów modyfikujących. Stwierdzana równocześnie obecność nadciśnienia tętniczego u rodziców bez ADPKD, szczególnie u kobiet, pozwala przypuszczać, że geny modyfikujące odgrywają jednak pewną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego u chorych na ADPKD.

W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy w grupie chorych w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek nadciśnienie tętnicze było dominującym objawem schorzenia. U 8 osób nadciśnienie wystąpiło średnio 3 lata przed rozpoznaniem ADPKD. Wśród pacjentów z niewydolnością nerek nadciśnienie tętnicze i ADPKD obecne było co najmniej u jednego z rodziców. Podczas obserwacji u 3 chorych, mimo stałego stosowania złożonej terapii hipotensyjnej, nastąpiło pogorszenie funkcji nerek, więc osoby te rozpoczęły leczenie nerkozastępcze.

Wśród pacjentów z ADPKD bez cech upośledzenia funkcji nerek stwierdzone u 7 osób nadciśnienie

tętnicze było pierwszym objawem choroby. Wywiad rodzinny wskazywał, że nadciśnienie występowało w rodzinach wspomnianych 7 chorych. Brakuje jednak danych pozwalających jednoznacznie stwierdzić, że obecność nadciśnienia wiązała się z ADPKD.

Wyniki ABPM uzyskane przez autorów niniejszej pracy są zgodne z obserwacjami innych badaczy [2, 26, 27] i wskazują na brak fizjologicznej nocnej redukcji ciśnienia tętniczego u 20 (80%) chorych z ADPKD ze schyłkową niewydolnością nerek, u 7 (50%) pacjentów w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek oraz u 4 (38%) osób bez cech upośledzenia funkcji nerek. W niniejszej pracy, podobnie jak w badaniach innych autorów [28], nocna redukcja ciśnienia tętniczego była najsłabiej wyrażona u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Li Kam Wa i wsp. [2] na podstawie wyników ABPM uzyskanych u chorych z ADPKD ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym oraz u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem wykazali, że nocna redukcja ciśnienia była słabiej wyrażona u osób z ADPKD. Istnieją również doniesienia wskazujące, że nocny spadek ciśnienia tętniczego jest najsłabszy u pacjentów z ADPKD niezależnie od stopnia choroby nerek w porównaniu z innymi schorzeniami nerek współistniejącymi z nadciśnieniem tętniczym [29–31].

Obserwowane zjawisko *non-dipping* jest wywołane między innymi wzrostem aktywności układu współczulnego. Pobudzenie aktywności układu współczulnego powoduje przerost kardiomiocytów, komórek śródmiąższowych oraz działa mitogennie w stosunku do komórek mięśni gładkich ścian naczyń wieńcowych [11, 32, 33].

Na podstawie wyników wielu badań udowodniono, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokimi wartościami ciśnienia nocnego (tzw. *non-dippers*) obserwuje się dużą masę lewej komory i wysokie ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Na powyższe powikłania są szczególnie narażeni pacjenci z ADPKD, u których nadciśnienie tętnicze nierzadko pojawia się dużo wcześniej przed wystąpieniem choroby nerek i bardzo często nie powoduje objawów [34].

Uzyskane w niniejszej pracy korelacje pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego a masą lewej komory sugerują, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem bezpośrednio wpływającym na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych wśród osób z ADPKD niezależnie od stopnia choroby nerek.

W ostatnich latach ukazało się wiele doniesień wskazujących na rolę polimorfizmu insercja/delecja (I/D) genu kodującego ACE. Wyniki badań różnych autorów nie są zgodne, ponieważ tylko część z nich potwierdziła wpływ genotypu DD ACE na postęp

niewydolności nerek i większą częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych [14, 16, 19]. Istnieją również prace, w których podważono wpływ polimorfizmu ACE na przebieg ADPKD oraz zakwestionowano istnienie związku z wyższą śmiertelnością chorych wynikającą z obecności powikłań sercowo-naczyniowych [13, 17, 20].

Częstość występowania genotypu DD wśród badanych chorych wynosiła 14% (8 osób). U 15 pacjentów (27%) występował genotyp II, a u 32 (59%) genotyp ID. Wśród dializowanych chorych z ADPKD u 6 (25%) osób stwierdzono genotyp DD, u 4 (16%) — genotyp II, a u 14 pacjentów (59%) — genotyp ID. Podobne obserwacje poczynili Uemaso i wsp. [15], analizując częstość występowania poszczególnych alleli u dializowanych osób z ADPKD.

Nadcisnienie tętnicze występowało u 18 (75%) dializowanych chorych z ADPKD. W tej grupie wszyscy pacjenci z genotypem DD mieli nadciśnienie tętnicze. Wśród osób bez cech upośledzenia funkcji nerek nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 7 (38%), w tym u chorej z genotypem DD wartości ciśnienia tętniczego były najwyższe. W grupie pacjentów będących w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 8 (61%) chorych, w tym u jedynej w tej grupie z genotypem DD, w której wartości ciśnienia tętniczego były najwyższe. W przeciwieństwie do wyników uzyskanych w innych badaniach [20] autorzy niniejszej pracy stwierdzili obecność nadciśnienia tętniczego u wszystkich chorych z genotypem DD. Nie uzyskano natomiast zależności między obecnością genotypu DD a wartościami ciśnienia tętniczego. Ta obserwacja może pośrednio potwierdzać sugestię, że u pacjentów z ADPKD nie tylko nadciśnienie tętnicze wpływa na przerost lewej komory.

Wyniki niniejszych badań potwierdzają stanowisko tych autorów, którzy zakładają wpływ obecności genotypu DD na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych wśród chorych z ADPKD [19]. W cytowanych pracach wykazano, że u mężczyzn z ADPKD genotyp DD bardziej wpływa na szybkość progresji choroby nerek niż genotypy II i ID. Niewydolność nerek w przypadku obecności allelu DD występowała średnio o 5 lat wcześniej niż w przypadku genotypów II czy ID. Zdaniem autorów niekorzystny wpływ genotypu DD wiąże się z większym tkankowym stężeniem ACE oraz wyższym stężeniem angiotensyny II w surowicy badanych chorych. W badaniu *Framingham* obejmującym 3095 osób uzyskano podobne wyniki, które wykazały, że obecność genotypu DD wiąże się z większymi wartościami ciśnienia rozkurczowego jedynie u mężczyzn. W kolejnych badaniach udowodniono, że

wpływ polimorfizmu ACE na zachowanie się ciśnienia tętniczego w pewnym stopniu zależy od płci chorego. Fischer i wsp. [35] tłumaczą to modulującym działaniem estrogenów na stężenie angiotensyny II przez jej receptor AT₁ u kobiet. Zdaniem niektórych autorów [36, 37] polimorfizm G460W α -adducyny potęguje niekorzystny wpływ obecności genotypu DD na sodowrażliwość i rozwój nadciśnienia tętniczego. Wpływ ten polega prawdopodobnie na zwiększeniu cewkowej reabsorpcji sodu na drodze pobudzenia pompy sodowo-potasowej, czego efektem jest wzrost ciśnienia tętniczego, zwiększenie objętości cyst i pogorszenie funkcji nerek.

Reasumując, powikłania sercowo-naczyniowe, szybki rozwój niewydolności nerek oraz nadciśnienie tętnicze u chorych z ADPKD tylko częściowo zależą od polimorfizmów genetycznych. W części przypadków zmiany w układzie sercowo-naczyniowym i nerkach są nasilane lub wywoływane przez zaburzenia hormonalne. Dlatego też szybka diagnostyka, wdrożenie leczenia nefroprotektoryjnego oraz hipotensyjnego może spowolnić postęp choroby i zmniejszyć ryzyko wystąpienia groźnych dla życia powikłań.

Wnioski

1. Brak fizjologicznej nocnej redukcji ciśnienia tętniczego dotyczy 57% osób z ADPKD niezależnie od stadium choroby nerek i jest najsilniej wyrażony u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

2. Wykazane zależności między wartościami ciśnienia tętniczego a parametrami przerostu lewej komory u osób z ADPKD niezależnie od stadium choroby nerek potwierdzają niekorzystną rolę nadciśnienia tętniczego w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

3. U pacjentów z ADPKD i genotypem DD wartości ciśnienia tętniczego są istotnie statystycznie większe niż u chorych z genotypem II i ID.

Streszczenie

Wstęp Nadciśnienie tętnicze występuje u około 60% chorych z autosomalnie dominującą wielotorbielowością nerek (ADPKD) i jest czynnikiem prognostycznie złym, ponieważ przyspiesza progresję choroby nerek i zwiększa śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień dotyczących wpływu polimorfizmu na rozwój nadciśnienia tętniczego, niewydolności

nerek i występowania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z ADPKD. Celem niniejszej pracy była ocena związku pomiędzy polimorfizmem insercyjno-delecyjnym (I/D) genu ACE a występowaniem nadciśnienia tętniczego u chorych z ADPKD.

Materiał i metody Badaniem objęto 55 osób z ADPKD (24 mężczyzn, 31 kobiet, średnia wieku $49,56 \pm 8,56$ roku), których podzielono na trzy grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby nerek: grupa I — 18 pacjentów (4 mężczyzn, 14 kobiet, średnia wieku $32,0 \pm 14,0$ lat) w 1. stadium przewlekłej choroby nerek według K/DOQI, grupa II — 13 chorych (5 mężczyzn, 8 kobiet, średnia wieku $53,0 \pm 11,0$ lat) w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek według K/DOQI, nieleczonych za pomocą dializ, grupa III — 24 osoby (14 mężczyzn, 10 kobiet, średnia wieku $57,0 \pm 9,0$ lat) w 5. stadium przewlekłej choroby nerek według K/DOQI, poddane hemodializom. U wszystkich pacjentów wykonano 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM), badanie echokardiograficzne (ECHO) oraz podstawowe badania laboratoryjne, a także oznaczono polimorfizm I/D genu ACE. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników (12 mężczyzn, 18 kobiet, średnia wieku $45,3 \pm 11,6$ roku), u których przeprowadzono ABPM i badanie ECHO, podstawowe badania laboratoryjne oraz oznaczono polimorfizm I/D genu ACE.

Wyniki U chorych z ADPKD i schyłkową niewydolnością nerek (grupa III) allel D występował znacznie częściej niż u pacjentów z grupy I i grupy II ($\chi^2 = 4,217$; $p = 0,04$).

Wnioski U chorych z ADPKD i genotypem DD wartości ciśnienia tętniczego są istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z osobami z genotypem II i ID. Nie uzyskano zależności między obecnością genotypu DD a wartościami ciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, polimorfizm I/D genu ACE, autosomalnie dominująca wielotorbielowość nerek
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 6, strony 505–514.

Piśmiennictwo

- Schrier R., Mc Fann K., Johnson A. i wsp. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1733–1739.
- Li Kam Wa T.C., Macnicol A.M., Watson M.L. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2075–2080.
- Schrier R.W., Johnson A.M., McFann K., Chapman A. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2003; 64: 1792–1799.

- Burt V.L., Cutler J.A., Higgins M. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population: Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60–69.
- Ecder T., Schrier R.W. Hypertension in ADPKD: Early occurrence and unique aspects. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 194–200.
- Lopez-Gomez J.M., Verde E., Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 92–98.
- Chapman A.B., Johnson A.M., Rainquet R. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1997; (supl. 61): 71–73.
- Barret R.L., Foley R., Morgan J. Differences in hormonal and renal vascular responses between normotensive patient with autosomal polycystic kidney disease and unaffected family members. *Kidney Int.* 1994; 46: 1118–1123.
- Marcelli D., Locatelli F., Alberti D. Hypertension as a factor in chronic renal insufficiency progression in polycystic kidney disease. The Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10 (supl. 6): 15.
- Seeman T., Sikut M., Konrad M., Vondrichova H., Janda J., Schrier K. Blood pressure and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 11: 592.
- Wang D., Iversen J., Wilcox C.S., Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2003; 64: 1381–1388.
- Neuman J., Ligtenberg G., Klein I.H., Blankestijn P.J. Pathogenesis and treatment of hypertension in polycystic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 517–521.
- Schiavello T., Burke V., Bogdanova N., Jasik P. i wsp. Angiotensin-converting enzyme activity and the ACE Alu polymorphism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2323–2327.
- Perrez-Oller L., Torra R., Badenas C., Milla M., Darnell A. Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 273–278.
- Uemaso J., Nakaoka K., Kawasaki H. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and clinical features in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Life Sci.* 1997; 60: 2139–2144.
- Babooalal K.R.D., Ravine D., Daniels J. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1997; 52: 607–613.
- Lee K.B., Kim U.K., Lee C.C. Association of the ACE gene polymorphism with the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Korean Med. Sci.* 2000; 15: 431–435.
- Konoshita T., Miyagi K., Onoe T. Effect of ACE gene polymorphism on age and renal death in polycystic kidney disease in Japan. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 113–118.
- Persu A., El-Khattabi Q., Messiaen T., Pirson Y., Chauveau D., Devuyst O. Influence of ACE (I/D) and G460W polymorphism of alfa-adducin in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2032–2038.
- van Dijk M.A., Breuning M.H., Peters D.J.M., Chang P.C. The ACE insertion/deletion polymorphism has no influence

on progression of renal function loss in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 836–839.

21. Ravine D., Gibson R.N., Walker G.E. i wsp. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal polycystic kidney disease. *Lancet* 1994; 343: 824–827.

22. Cockcroft D.W., Gault M.B. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

23. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska, Kraków 1998.

24. Ecker T., Schrier R.W. Hypertension and left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004; 2: 369–374.

25. Ramunni A., Saracino A., Esposito T., Salianni M.T., Coratelli P. Renal vascular resistance of renin-angiotensin system in the pathogenesis of early hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 221–225.

26. Covic A., Mititiuc I., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D.J. The reproducibility of the circadian BP rhythm in treated hypertensive patients with polycystic kidney disease and mild chronic renal impairment a prospective ABPM study. *J. Nephrol.* 2002; 15: 497–506.

27. Amar J., Vernier I., Rossignol E. i wsp. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 57: 2485–2491.

28. Covic A., Goldsmith D.J., Covic M. Reduced diurnal BP rhythm as an independent risk factor for progressive LV dilatation in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 617–623.

29. Valero F.A., Martinez-Vea A., Bardaji A. i wsp. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1020–1026.

30. Portoluppi F., Montanari L., Massari M., Di Chiara V Capanna M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 20–26.

31. Peixoto A.J., Santos S.F., Mendes R.B. i wsp. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 983–990.

32. Schlaich M.P., Kaye D.M., Lambert E., Sommerville M. i wsp. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 560–565.

33. Klein I.H., Ligtenberg G., Oley P.L. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2427–2433.

34. Perrone R.D. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int.* 1997; 51: 2022–2036.

35. Fischer M., Baessler A., Schnkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 672–677.

36. Wang J.G., Staessen J.A., Tizzoni L., Brandt E. Renal function in relation to three candidate genes. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 1158–1168.

37. Barlassina C., Schork N.J., Manunta P. Synergistic effect of *alpha-adducin* and *ACE* genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion. *Kidney Int.* 2000; 57: 1083–1090.