

<sup>1</sup>Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Polska

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Polska

<sup>3</sup>The Study Coordinating Centre, Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, Department of Molecular and Cardiovascular Research, University of Leuven, Leuven, Belgium

# Wpływ interakcji polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 na ciśnienie tętnicze oraz na parametry usztywnienia tętnic

## Influence of interaction between AGT G-6A, ACE D/I and AGTR1 A1166C gene polymorphisms on blood pressure and arterial stiffness

### Summary

**Background** In a population-based approach we investigated whether polymorphisms in the genes encoding AGT (G-6A), ACE (D/I) and AGTR1 (A1166C), alone or in combination, affected blood pressure and arterial stiffness parameters.

**Materials and methods** We randomly recruited 52 families (82 parents and 103 offspring). Peripheral pressures were derived from conventional (SBP<sub>p</sub>, systolic blood pressure, DBP<sub>p</sub>, diastolic blood pressure, PP<sub>p</sub>, pulse pressure) and 24h-ambulatory BP measurements (SBP<sub>A</sub>, DBP<sub>A</sub>, PP<sub>A</sub>), respectively. Central pressures (SBP<sub>C</sub>, DBP<sub>C</sub>, PP<sub>C</sub>), augmentation pressure (AG), peripheral (AIx<sub>p</sub>) and central (AIx<sub>C</sub>) augmentation indexes were assessed by pulse wave analysis. Polymorphisms of selected genes of the RAA system were detected in all participants.

**Results** In single gene analyzes, significant findings were revealed for ACE D/I polymorphism with respect to SBP<sub>A</sub>, SBP<sub>C</sub>, PP<sub>A</sub> and PP<sub>C</sub>. In further analyzes, the interactions between D/I ACE and A1166C AGTR1 gene polymorphisms

reached statistically significant values with regard to SBP<sub>p</sub> (p = 0.02), SBP<sub>A</sub> (p = 0.03), SBP<sub>C</sub> (p = 0.03), PP<sub>p</sub> (p = 0.008), PP<sub>A</sub> (p = 0.02) and PP<sub>C</sub> (p = 0.007). In the analyzed population, for AGTR1 C allele carriers, SBP<sub>C</sub> was 7.5 mm Hg (p = 0.0005), PP<sub>p</sub> 7.7 mm Hg (p = 0.003), PP<sub>A</sub> 3.0 mm Hg (p = 0.09) and PP<sub>C</sub> 8.4 mm Hg (p = 0.0007) higher for ACE II homozygotes in comparison to DD homozygotes. For AGTR1 C allele carriers, with respect to arterial wall stiffness parameters, AG was 3.7 mm Hg (p = 0.004), AIx<sub>p</sub> 7.1% (p = 0.07) and AIx<sub>C</sub> 5.7% (p = 0.03) higher for ACE II homozygotes, as compared to DD homozygotes.

**Conclusions** The interactions between D/I polymorphism of the ACE gene and A1166C polymorphism of the AGTR1 gene revealing joint negative effect of ACE I allele and AGTR1 C allele, with respect to blood pressure and arterial stiffness.

**key words:** D/I polymorphism, A1166C polymorphism, arterial pressure, arterial stiffness

*Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 2, pages 95–105.*

Adres do korespondencji: dr med. Marcin Cwynar  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ  
ul. Sniadeckich 10, 31-351 Kraków  
tel.: (012) 421-11-93; faks: (012) 423-10-80  
e-mail: marcincw@poczta.onet.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428-5851

### Wstęp

Pierwotne nadciśnienie tętnicze, występujące w populacji polskiej u 29% osób, jest chorobą o złożonej i wieloczynnikowej etiologii. Mimo że na bli-

sko 40% zmienności ciśnienia w populacji wpływa działanie produktów określonych genów, to niezwykle rzadko odpowiada za nie mutacja w zakresie pojedynczego genu. Zbliżony do normalnego rozkład ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej wskazuje na wieloczynnikowe uwarunkowanie pierwotnego nadciśnienia, gdzie dopiero łączne działanie czynników genetycznych oraz środowiskowych prowadzi do podwyższenia jego wartości [1, 2].

Potencjalne znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego może mieć polimorfizm w obrębie każdego z genów, tak zwanych „genów kandydatów”, których produkt białkowy bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego. Spośród wielu genów poddanych badaniom szczególny nacisk położono na związek polimorfizmów genów kodujących wybrane składowe układu renina–angiotensyna (AGT, angiotensynogen; ACE, enzym konwertujący angiotensynę I oraz AGTR1, receptor AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II) z predyspozycją do rozwoju nadciśnienia, zmian narządowych i chorób sercowo-naczyniowych oraz ze skutecznością ich prewencji i leczenia [1, 3].

Jednymi z najczęściej opisywanych polimorfizmów genu AGT (MIM 106150; chromosom 1–1q42–3) są polimorfizmy: M235T (polegający na substytucji metioniny przez treoninę w pozycji 235 łańcucha polipeptydowego AGT) [4] oraz G-6A (ściśle sprzężony z polimorfizmem M235T, polegający na zastąpieniu guaniny przez adeninę w allelu 235T, w regionie promotorowym, 6 nukleotydów od miejsca inicjacji transkrypcji) [5]. W wielu badaniach analizowano wpływ wymienionych polimorfizmów na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. W najnowszej metaanalizie obejmującej 45 267 osób, potwierdzono związek allelu 235T genu AGT z umiarkowanym wzrostem ryzyka rozwoju nadciśnienia u osób rasy białej i żółtej, lecz nie u osób rasy czarnej [6]. Jednakże w odniesieniu do polimorfizmu G-6A genu AGT w wielośrodowym badaniu NHLBI *Family Blood Pressure Program*, obejmującym rodziny z populacji ogólnej reprezentatywne dla różnych grup rasowych, nie potwierdzono powyższej asocjacji [7]. W dalszych badaniach, w *Copenhagen City Heart Study*, wykazano, że ryzyko rozwoju nadciśnienia związane z allelem 235T genu AGT zależy od płci żeńskiej [8], a w kolejnym badaniu Sethi i wsp. [9] potwierdzili, iż allel-6A polimorfizmu G-6A genu AGT wiąże się z ryzykiem rozwoju nadciśnienia jedynie w grupie kobiet, zwłaszcza w grupie postmenopauzalnej przyjmującej hormonalną terapię zastępczą. Związek omawianych polimorfizmów genu AGT z rozwojem zmian narządowych (obejmującym między innymi usztywnienie ścian dużych na-

czyń tętniczych) [10, 11] oraz z ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [12] również szeroko analizowano w wielu populacjach, otrzymując rozbieżne dane.

Główny nacisk w badaniach związku genu ACE (MIM 106180; chromosom 17–17q23) z predyspozycją do rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego, usztywnienia ścian dużych tętnic oraz z ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych położono na polimorfizm delecyjno/insercyjny (D/I), polegający na braku (allel D) lub obecności (allel I) sekwencji 287 par zasad w obrębie intronu 16 genu [13]. Mimo że polimorfizm D/I genu ACE był jednym z analizowanych najczęściej, uzyskane wyniki nie dostarczyły jednoznacznych wniosków. W łącznej analizie dostępnych badań (obejmującej 49 959 osób), Staessen i wsp. [14] nie stwierdzili zależności między polimorfizmem D/I genu ACE a nadciśnieniem tętniczym, co znalazło odzwierciedlenie w opracowaniu Agerholm-Larsen i wsp. [15], obejmującym osoby rasy białej. Również badania oceniające związek polimorfizmu D/I genu ACE ze wskaźnikami usztywnienia tętnic [16] oraz z ryzykiem sercowo-naczyniowym [12, 14] nie dostarczyły zbliżonych danych.

Następnym genem, kodującym kolejną składową układu renina–angiotensyna, jest polimorfizm genu AGTR1 (MIM 106165; chromosom 3–q21–q25), polegający na transwersji adeniny na cytozynę w pozycji 1166 (A1166C) w obrębie regionu nie podlegającego translacji na końcu 3' genu [17]. Rola polimorfizmu A1166C genu AGTR1, z dominującym niekorzystnym wpływem allelu C na rozwój nadciśnienia tętniczego, przebudowę naczyń oraz choroby układu krążenia, pozostaje także nadal nie w pełni wyjaśniona [12].

Celem pracy było ustalenie, na podstawie analizy asocjacji oraz analizy rodzin, związku polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 z wartościami ciśnienia tętniczego i z parametrami usztywnienia ścian tętnic, ocena wzajemnych zależności między analizowanymi polimorfizmami genetycznymi oraz analiza ich łącznego wpływu na parametry ciśnieniowe i usztywnienia tętnic.

## Materiał i metody

Pracę zrealizowano w ramach europejskiego projektu badawczego, dotyczącego uwarunkowań genetycznych nadciśnienia tętniczego — *European Project on Genes in Hypertension* (EPOGH) [18, 19].

Do badania włączono rodziny dwupokoleniowe (nuklearne), składające się z obojga lub tylko jedne-

go z rodziców oraz z jednego lub dwóch potomków, w wieku od 18 do 60 roku życia. Badaniem objęto 190 osób, tworzących strukturę 52 rodzin. Z analizy statystycznej wyłączono 5 osób: 2 osoby ze względu na niewłaściwie technicznie wykonane pomiary elastyczności ścian tętnic, 2 osoby wskutek niezgodności mendlowskiej w zakresie co najmniej jednego z badanych genotypów oraz 1 osobę w związku z brakiem oznaczenia ocenianych genotypów. Analizę statystyczną objęto więc grupę 185 osób, należących do 52 rodzin.

Wszyscy badani członkowie rodzin otrzymali do wypełnienia standardowy kwestionariusz epidemiologiczny. Na podstawie kwestionariusza dla każdego z badanych obliczono dzienne spożycie etanolu. Spożywanie alkoholu definiowano jako regularne, jeżeli dzienne spożycie było równe lub przekraczało 5 g czystego etanolu. Za regularnych palaczy tytoniu uznano osoby, które wypalały co najmniej jednego papierosa dziennie.

Pomiary ciśnienia tętniczego przeprowadzono sfigmomanometrem rtęciowym, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [20]. Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach tradycyjnych obliczono jako średnią z 5 pomiarów uzyskanych w warunkach domowych. Ciśnienie tętna ( $PP_p$ , *pulse pressure*) wyliczono jako różnicę średniego ciśnienia skurczowego ( $SBP_p$ , *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ( $DBP_p$ , *diastolic blood pressure*), natomiast średnie ciśnienie tętnicze ( $MBP_p$ , *mean blood pressure*) jako sumę  $DBP_p$  i  $1/3 PP_p$ . Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeżeli wartość ciśnienia tętniczego była  $\geq 140$  mm Hg dla  $SBP_p$  lub  $\geq 90$  mm Hg dla  $DBP_p$  i/lub jeżeli pacjent otrzymywał leki przeciwnadciśnieniowe.

Całodobowe automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wykonano z zastosowaniem aparatu SpaceLabs 90207 (Redmond, WA, Stany Zjednoczone). Pomiarów ciśnienia i tętna dokonywano co 15 minut w ciągu dnia (od 8.00 do 22.00) i co 30 minut w nocy (od 22.00 do 8.00). Na podstawie zapisów uzyskano uśrednione wartości ciśnienia skurczowego ( $SBP_A$ ), rozkurczowego ( $DBP_A$ ) oraz ciśnienia tętna ( $PP_A$ ) w ciągu całej doby.

Pomiary własności elastycznych naczyń tętniczych przeprowadzono po 15 minutach odpoczynku badanego w pozycji siedzącej, przy zastosowaniu modułu *Pulse Wave Analysis* (PWA) wchodzącego w skład aparatury SphygmoCor, wersja 6.31 (AtCor Medical Pty. Ltd., West Ryde, Nowa Południowa Walia, Australia). Zapisy kształtów fal tętna przeprowadzono w okresie 8-sekundowym, przy zastosowaniu techniki tonometrii aplanacyjnej. Pomiary wykonano na

tętnicy promieniowej dominującej kończyny górnej, przy użyciu jednoelementowego czujnika ciśnieniowego SPC-301 (Millar Instruments, Inc., Houston, Teksas, Stany Zjednoczone) [21]. Spośród otrzymanych wskaźników w analizach statystycznych uwzględniono wartości centralnych parametrów ciśnieniowych: ciśnienie skurczowe ( $SBP_C$ ), rozkurczowe ( $DBP_C$ ) i tętna ( $PP_C$ ) oraz parametry usztywnienia naczyń: wzmocnienie fali aortalnej (AG, *augmentation pressure*), wskaźniki obwodowego ( $AIx_p$ , *peripheral augmentation index*) i centralnego ( $AIx_c$ , *central augmentation index*) wzmocnienia fali. Wzmocnienie fali aortalnej (mm Hg) wyliczono jako różnicę między późnym a wczesnym szczytem skurczowym na ramieniu wstępującym aortalnej fali tętna. Wskaźnik obwodowego wzmocnienia fali (%) wyliczono jako iloraz między późnym a wczesnym szczytem skurczowym na ramieniu wstępującym promieniowej fali ciśnieniowej, natomiast  $AIx_c$  (%) jako iloraz AG i  $PP_C$ .

U badanych oznaczono stężenie glukozy i lipidów na czczo w surowicy krwi oraz aktywność reninową osocza. Analizowana populacja nie zawierała osób z rozpoznaniem cukrzycy. Dokonano także oznaczeń grupy krwi w układzie ABO i Rh, zakładając dziedziczenie mendlowskie, celem wykluczenia z analiz dzieci wychowywanych przez osoby niebędące ich biologicznymi rodzicami. Na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu określono dobowe wydalanie sodu.

Izolacji genomowego DNA z krwi obwodowej dokonano metodą enzymatyczną, za pomocą zestawu firmy QIAGEN (QIAamp DNA Blood Mini Kit). Detekcji polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 dokonano przy zastosowaniu przyjętych metod [22, 23].

Zarządzanie bazą danych i analizy statystyczne prowadzono posługując się oprogramowaniem SAS System, wersja 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Stany Zjednoczone). Zgodność rozkładów analizowanych genotypów z rozkładami przewidywanymi według prawa Hardy-Weinberga potwierdzono przy użyciu testu  $\chi^2$  Pearsona. Analizę asocjacji zmiennych z badanymi polimorfizmami genetycznymi przeprowadzono w populacji ogólnej oraz osobno dla każdej z grup pokoleniowych. Wybrane parametry ciśnienia oraz usztywnienia ścian naczyń porównywano w zależności od genotypów analizowanych polimorfizmów przy użyciu analizy wariancji. Następnie w modelu regresji wieloczynnikowej uwzględniono zmienne powiązane, wyznaczając dla trzech grup genotypowych wystandaryzowane średnie wartości oraz standardowy błąd pomiarowy badanego fenotypu. W związku ze strukturą analizo-

wanej populacji, składającej się z rodzin, a co za tym idzie bezpośrednio ze sobą spokrewnionych par rodzeństwa, w kolejnym modelu regresji wieloczynnikowej wzięto pod uwagę współczynniki korelacji badanego fenotypu między osobami spokrewnionymi (PROC GENMOD oprogramowania SAS) [24]. Wyniki uzyskane w analizie asocjacji w populacji potomków poddano weryfikacji w teście nierównowagi transmisji, w rozwinięciu i przystosowaniu do oceny zmiennych ciągłych (QTDT, *transmission disequilibrium test for quantitative traits*) [25].

W dalszej części analiz, w modelu regresji wieloczynnikowej (PROC GENMOD), oceniano wzajemne interakcje między czynnikami genetycznymi w odniesieniu do parametrów ciśnienia oraz usztywnienia ścian tętnic [24].

## Wyniki

Badana populacja objęła 185 osób pochodzących z 52 rodzin i zawierała 82 rodziców (33 ojców, 49 matek) oraz 103 ich potomków (47 synów, 56 córek). Średni wiek rodziców wynosił  $51,8 \pm 4,9$  roku, zaś potomków  $26,4 \pm 5,0$  roku. Dane dotyczące charakterystyki klinicznej oraz czynników stylu życia w badanej populacji, z uwzględnieniem podziału na grupy pokoleniowe i płeć, podano w tabelach I i II.

Rozkład częstości genotypów analizowanych polimorfizmów genów AGT, ACE i AGTR1 w badanej populacji był zgodny z rozkładem przewidywanym prawem Hardy-Weinberga: polimorfizm G-6A genu AGT —  $p = 0,52$ , polimorfizm D/I genu ACE —  $p = 0,57$  oraz polimorfizm A1166C genu AGTR1 —  $p = 0,89$ .

Osoby z prawidłowym ciśnieniem nie różniły się w istotny sposób od chorych z nadciśnieniem tętniczym pod względem częstości występowania alleli ( $p \geq 0,25$ ) i genotypów ( $p \geq 0,36$ ) badanych polimorfizmów genetycznych (tab. III). Podobnie nie stwierdzono różnic w rozkładzie analizowanych alleli między pokoleniami ( $p \geq 0,13$ ) oraz w zależności od płci ( $p \geq 0,21$ ). Również rozkład genotypów analizowanych polimorfizmów nie różnił się między pokoleniami ( $p \geq 0,10$ ) oraz płciami ( $p \geq 0,43$ ).

## Polimorfizm G-6A genu AGT

W populacji ogólnej oraz w grupach pokoleniowych nie stwierdzono istotnych różnic między osobami należącymi do poszczególnych grup genotypowych polimorfizmu G-6A genu AGT w odniesieniu do: SBP<sub>p</sub>, SBP<sub>A</sub> i SBP<sub>C</sub> ( $p \geq 0,21$ ); DBP<sub>p</sub>, DBP<sub>A</sub> i DBP<sub>C</sub> ( $p \geq 0,12$ ); PP<sub>p</sub>, PP<sub>A</sub> i PP<sub>C</sub> ( $p \geq 0,42$ ) oraz AG ( $p \geq 0,19$ ), AI<sub>xp</sub> ( $p \geq 0,09$ ) i AI<sub>xC</sub> ( $p \geq 0,08$ ).

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna i czynniki stylu życia w badanej populacji. Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne  $\pm$  SD lub jako liczba osób (odsetek)

**Table I.** Characteristics of the study participants. Values are arithmetic means  $\pm$  SD or percentage of subjects

	Ojcowie n = 33	Matki n = 49	Synowie n = 47	Córki n = 56	P <sub>pok</sub>
<b>Dane kliniczne</b>	52,4 $\pm$ 4,3	51,5 $\pm$ 5,3	25,8 $\pm$ 4,2	26,8 $\pm$ 5,6	< 0,0001
Wzrost [cm]	175,2 $\pm$ 5,0	162,2 $\pm$ 5,1†	179,2 $\pm$ 6,2	165,8 $\pm$ 5,6‡	0,005
Masa ciała [kg]	86,3 $\pm$ 13,5	74,4 $\pm$ 13,9‡	76,2 $\pm$ 10,2	62,7 $\pm$ 10,3‡	< 0,0001
Wskaźnik masy ciała (BMI [kg/m <sup>2</sup> ])	28,1 $\pm$ 4,2	28,4 $\pm$ 5,3	23,7 $\pm$ 2,7	23,7 $\pm$ 3,5	< 0,0001
Częstość akcji serca (uderzenia/min)	71,1 $\pm$ 11,8	73,2 $\pm$ 10,4	73,5 $\pm$ 12,7	76,4 $\pm$ 11,0	NS
SBP <sub>p</sub> [mm Hg]#	140,5 $\pm$ 17,1	135,7 $\pm$ 16,8	126,7 $\pm$ 9,51	119 $\pm$ 14,2†	< 0,0001
DBP <sub>p</sub> [mm Hg]#	88,0 $\pm$ 10,1	86,4 $\pm$ 9,3	78,2 $\pm$ 9,8	74,2 $\pm$ 12,1	< 0,0001
MBP <sub>p</sub> [mm Hg]#	105,5 $\pm$ 11,3	102,8 $\pm$ 11,1	94,4 $\pm$ 7,9	89,2 $\pm$ 12,2*	< 0,0001
PP <sub>p</sub> [mm Hg]#	52,6 $\pm$ 12,9	49,3 $\pm$ 11,6	48,4 $\pm$ 11,8	44,7 $\pm$ 8,7	0,01
Nadciśnienie tętnicze	23 (69,7%)	29 (59,2%)	9 (19,1%)	8 (14,3%)	< 0,0001
Leczenie przeciwnadciśnieniowe	11 (33,3%)	14 (28,6%)	2 (4,3%)	1 (1,8%)	< 0,0001
<b>Czynniki stylu życia</b>					
Palenie tytoniu	13 (39,4%)	13 (26,5%)	14 (29,8%)	9 (16,1%)	NS
Regularne spożycie alkoholu	14 (42,4%)	2 (4,1%)‡	21 (44,5%)	0‡	NS

# — średnia z 5 pomiarów ciśnienia tętniczego otrzymanych w trakcie jednej wizyty domowej; \* $p < 0,05$ ; † $p < 0,01$ ; ‡ $p < 0,001$  dla różnicy między płciami w obrębie pokolenia; P<sub>pok</sub> — p dla różnicy między pokoleniami

**Tabela II.** Ciśnienie tętnicze, sztywność tętnic oraz badania laboratoryjne w badanej populacji. Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne  $\pm$  SD oraz średnie geometryczne (95% CI)

**Table II.** Blood pressure, arterial stiffness and laboratory measurements of the study participants. Values are arithmetic means  $\pm$  SD or geometric means (95% CI)

	Ojcowie n = 33	Matki n = 49	Synowie n = 47	Córki n = 56	P <sub>pok</sub>
<b>24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego</b>					
SBP <sub>A</sub> [mm Hg]	125,7 $\pm$ 9,9	121,3 $\pm$ 12,3	122,6 $\pm$ 6,7	113,5 $\pm$ 7,6†	0,0003
DBP <sub>A</sub> [mm Hg]	77,7 $\pm$ 6,9	74,7 $\pm$ 8,1	70,1 $\pm$ 5,6	66,8 $\pm$ 6,1†	< 0,0001
PP <sub>A</sub> [mm Hg]	48,1 $\pm$ 5,3	46,6 $\pm$ 6,5	52,5 $\pm$ 5,0	46,8 $\pm$ 4,4†	0,01
<b>Analiza fali tętna</b>					
SBP <sub>C</sub> [mm Hg]	128,5 $\pm$ 15,0	127,0 $\pm$ 17,0	108,9 $\pm$ 8,7	104,3 $\pm$ 15,6	< 0,0001
DBP <sub>C</sub> [mm Hg]	89,0 $\pm$ 8,6	87,4 $\pm$ 9,8	79,7 $\pm$ 11,1	75,4 $\pm$ 13,1	< 0,0001
PP <sub>C</sub> [mm Hg]	39,5 $\pm$ 11,8	39,6 $\pm$ 11,6	29,2 $\pm$ 6,9	28,9 $\pm$ 6,6	< 0,0001
Alx <sub>P</sub> (%)	79,1 $\pm$ 16,0	88,8 $\pm$ 15,4†	49,2 $\pm$ 16,5	59,7 $\pm$ 16,9†	< 0,0001
Alx <sub>C</sub> (%)	22,0 $\pm$ 11,6	30,4 $\pm$ 11,0†	-0,45 $\pm$ 10,9	10,3 $\pm$ 13,4†	< 0,0001
<b>Dane biochemiczne</b>					
Aktywność reninowa osocza [ng/l/sek]	0,18 (0,12–0,26)	0,21 (0,16–0,27)	0,30 (0,23–0,39)	0,43 (0,35–0,52)*	< 0,0001
Dobowa zbiórka moczu — objętość [l]#	1,58 $\pm$ 0,45	1,44 $\pm$ 0,50	1,57 $\pm$ 0,56	1,38 $\pm$ 0,64	NS
Wydalenie Na <sup>+</sup> z moczem [mmol]	299,6 $\pm$ 94,3	211,2 $\pm$ 67,5†	275,5 $\pm$ 76,9	203,8 $\pm$ 64,7†	NS
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	5,0 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 1,1	4,4 $\pm$ 0,8	4,4 $\pm$ 0,8	< 0,0001
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	5,6 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 1,1	4,4 $\pm$ 0,8	4,7 $\pm$ 1,1	< 0,0001
Stężenie triglicerydów [mmol/l]	1,9 $\pm$ 1,2	1,6 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,5†	< 0,0001
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,3 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 0,8	2,6 $\pm$ 0,9	< 0,0001
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,4 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,4*	1,5 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3*	NS

\*p < 0,05; †p < 0,01; ‡p < 0,001 dla różnicy między płciami w obrębie pokolenia; P<sub>pok</sub> — p dla różnicy między pokoleniami; # — liczba osób z 24-godzinną zbiórką moczu wyniosła 181

### Polimorfizm D/I genu ACE

Analizy przeprowadzone między poszczególnymi genotypami wykazały istotnie niższe wartości SBP<sub>C</sub> w populacji ogólnej (114,3  $\pm$  0,8 *vs.* 117,7  $\pm$  1,2 mm Hg; p = 0,02), rodziców (124,7  $\pm$  1,6 *vs.* 130,3  $\pm$  2,1 mm Hg; p = 0,02) i dzieci (104,8  $\pm$  0,9 *vs.* 107,6  $\pm$  0,9 mm Hg; p = 0,03) oraz SBP<sub>A</sub> w grupie rodziców (120,0  $\pm$  1,5 *vs.* 124,0  $\pm$  1,9 mm Hg; p = 0,05), u osób z genotypem DD w porównaniu z osobami z genotypem II. W populacji ogólnej, wśród rodziców oraz ich potomków nie stwierdzono istotnych różnic między genotypami DD a II w odniesieniu do wartości SBP<sub>P</sub> (p  $\geq$  0,50).

W analizach dotyczących ciśnienia tętna, u osób z genotypem DD w porównaniu z osobami z genotypem II, wykazano istotnie niższe wartości PP<sub>C</sub> w populacji ogólnej (31,2  $\pm$  0,9 *vs.* 35,7  $\pm$  1,4 mm Hg; p = 0,009), rodziców (36,0  $\pm$  1,3 *vs.* 41,4  $\pm$  2,3 mm Hg; p = 0,05) i dzieci (27,0  $\pm$  1,2 *vs.* 30,8  $\pm$  1,2 mm Hg; p = 0,02) oraz PP<sub>A</sub> w podgrupie rodziców

(44,7  $\pm$  1,2 *vs.* 48,4  $\pm$  1,3 mm Hg; p = 0,03). W populacji ogólnej, wśród rodziców oraz ich potomków nie stwierdzono istotnych różnic między genotypami DD a II w odniesieniu do PP<sub>P</sub> (p  $\geq$  0,41).

Test nierównowagi transmisji dla zmiennych ciągłych (QTDT) potwierdził wyniki analizy asocjacji w pokoleniu potomków dla PP<sub>C</sub> ( $\beta$  = +2,53, p = 0,03) oraz graniczne dla SBP<sub>C</sub> ( $\beta$  = +1,30, p = 0,07) wskazując, iż transmisja allelu I wiązała się z wyższymi wartościami SBP<sub>C</sub> i PP<sub>C</sub>.

W dalszych analizach asocjacji przeprowadzonych w populacji ogólnej, wśród rodziców oraz ich potomków, nie stwierdzono istotnych różnic między osobami należącymi do poszczególnych grup genotypowych w zakresie polimorfizmu D/I genu ACE a wartościami ciśnień rozkurczowych: DBP<sub>P</sub> (p  $\geq$  0,38), DBP<sub>A</sub> (p  $\geq$  0,37) oraz DBP<sub>C</sub> (p  $\geq$  0,22) oraz parametrów usztywnienia tętnic: AG (p  $\geq$  0,10), Alx<sub>P</sub> (p  $\geq$  0,14) oraz Alx<sub>C</sub> (p  $\geq$  0,11).

**Tabela III.** Rozkład alleli i genotypów polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 w całej populacji oraz w grupach z prawidłowym ciśnieniem i z nadciśnieniem tętniczym. Dane przedstawiono jako liczbę osób oraz odsetek (%)

**Table III.** Allele and genotype frequencies of AGT G-6A, ACE D/I and AGTR1 A1166C gene polymorphism in the all population, hypertensive and normotensive subjects. Values indicate number and percentage of alleles and genotypes

Gen	Allele			Genotypy		
AGT G-6A		A	G	AA	AG	GG
	Ogółem	221 (59,7)	149 (40,3)	69 (37,3)	83 (44,9)	33 (17,8)
	Prawidłowe ciśnienie	139 (59,9)	93 (40,1)	45 (38,8)	49 (42,2)	22 (19,0)
	Nadciśnienie tętnicze	82 (59,4)	56 (40,6)	24 (34,8)	34 (49,3)	11 (15,9)
ACE D/I		D	I	DD	DI	II
	Ogółem	184 (49,7)	186 (50,3)	43 (23,2)	98 (53,0)	44 (23,8)
	Prawidłowe ciśnienie	110 (47,4)	122 (53,6)	23 (19,8)	64 (55,2)	29 (25,0)
	Nadciśnienie tętnicze	74 (53,6)	64 (46,4)	20 (29,0)	34 (49,3)	15 (21,7)
AGTR1 A1166C		A	C	AA	AC	CC
	Ogółem	291 (78,6)	79 (21,4)	114 (61,6)	63 (34,1)	8 (4,3)
	Prawidłowe ciśnienie	181 (78,0)	51 (22,0)	70 (60,3)	41 (35,4)	5 (4,3)
	Nadciśnienie tętnicze	110 (79,7)	28 (20,3)	44 (63,8)	22 (31,9)	3 (4,3)

### Polimorfizm A1166C genu AGTR1

W związku z częstością występowania homozygot CC polimorfizmu A1166C genu AGTR1, w badanej populacji wynoszącą 4,3%, zakładając recesywny model efektu fenotypowego, w analizach statystycznych porównywano wyniki uzyskane u homozygot AA z nosicielami allelu C.

W populacji ogólnej, wśród rodziców oraz dzieci nie stwierdzono istotnych różnic między homozygotami AA a nosicielami allelu C w odniesieniu do: SBP<sub>P</sub>, SBP<sub>A</sub> i SBP<sub>C</sub> ( $p \geq 0,14$ ); DBP<sub>P</sub>, DBP<sub>A</sub> i DBP<sub>C</sub> ( $p \geq 0,06$ ); PP<sub>P</sub>, PP<sub>A</sub> i PP<sub>C</sub> ( $p \geq 0,07$ ) oraz AG ( $p \geq 0,37$ ), AI<sub>xP</sub> ( $p \geq 0,22$ ) i AI<sub>xC</sub> ( $p \geq 0,41$ ).

### Zależności między polimorfizmami genetycznymi

W badanej grupie przeprowadzono analizy dotyczące wzajemnego wpływu polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 na parametry ciśnienia i usztywnienia ścian tętnic.

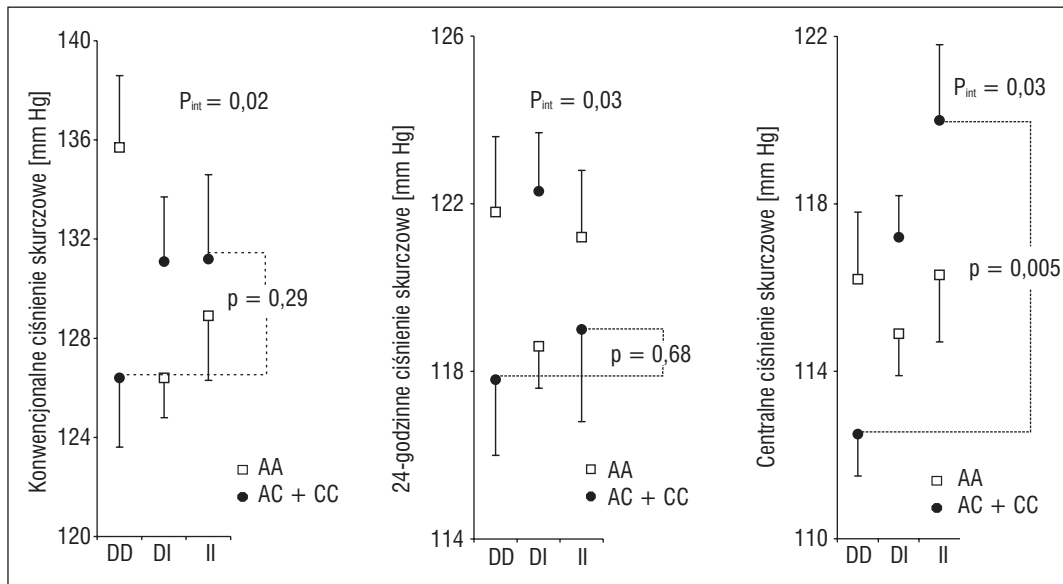
Interakcje między polimorfizmem G-6A genu AGT i D/I genu ACE nie wykazały istotności dla parametrów ciśnienia ( $p \geq 0,10$ ) oraz usztywnienia ścian tętnic ( $p \geq 0,11$ ). Podobnie nie obserwowano istotności dla interakcji między polimorfizmem G-6A genu AGT i A1166C genu AGTR1 w odniesieniu do parametrów ciśnienia ( $p \geq 0,20$ ) i usztywnienia tętnic ( $p \geq 0,09$ ).

W dalszej części pracy analizowano interakcje między polimorfizmami D/I genu ACE i A1166C

genu AGTR1 w odniesieniu do parametrów ciśnienia tętniczego i przebudowy naczyniowej. Polimorfizm D/I analizowano zakładając dominujący model dziedziczenia, natomiast polimorfizm A1166C — przyjmując recesywny model efektu fenotypowego. W przeprowadzonych analizach uzyskano istotne wartości interakcji między analizowanymi polimorfizmami w odniesieniu do SBP<sub>P</sub> ( $p = 0,02$ ), SBP<sub>A</sub> ( $p = 0,03$ ) oraz SBP<sub>C</sub> ( $p = 0,03$ ). Istotne wartości interakcji uzyskano także dla PP<sub>P</sub> ( $p = 0,008$ ), PP<sub>A</sub> ( $p = 0,02$ ) oraz PP<sub>C</sub> ( $p = 0,007$ ), podczas gdy wartości interakcji dla DBP<sub>P</sub>, DBP<sub>A</sub> i DBP<sub>C</sub> ( $p \geq 0,16$ ) oraz AG, AI<sub>xP</sub> i AI<sub>xC</sub> ( $p \geq 0,15$ ) nie osiągnęły istotności.

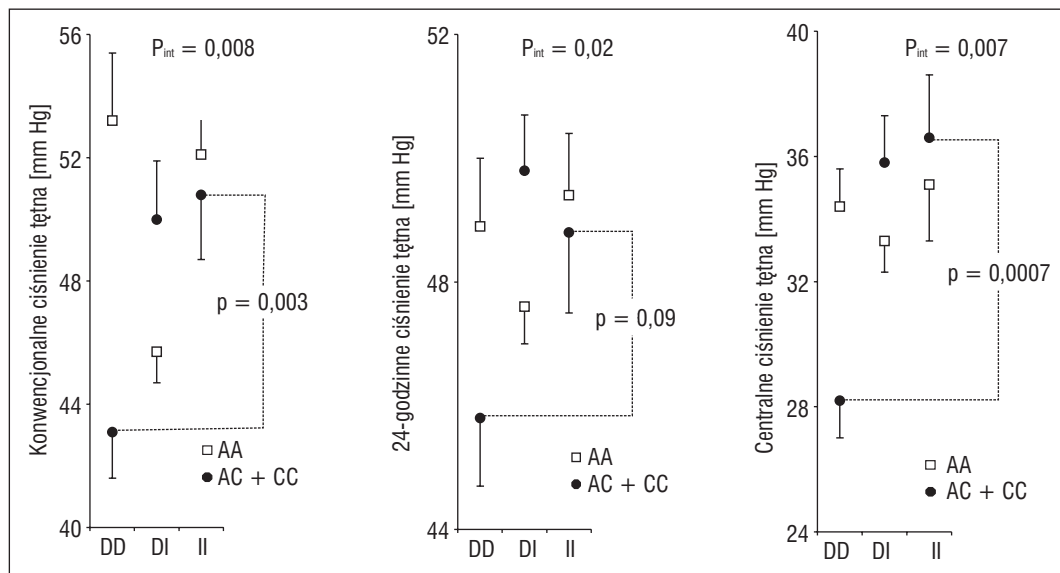
Na rycinie 1 przedstawiono rozkład SBP z pomiarów: konwencjonalnego, 24-godzinnego oraz centralnego, w zależności od genotypów DD, DI i II genu ACE oraz od nosicielstwa allelu C genu AGTR1. W analizowanej populacji, u nosicieli allelu C, SBP<sub>C</sub> było o 7,5 mm Hg (95% CI, od 5,2 mm Hg do 9,8 mm Hg;  $p = 0,0005$ ) wyższe u homozygot II w porównaniu z homozygotami DD. Dla SBP<sub>P</sub> ( $p = 0,29$ ) oraz SBP<sub>A</sub> ( $p = 0,68$ ) nie stwierdzono powyższej zależności.

Rozkład konwencjonalnego, 24-godzinnego oraz centralnego ciśnienia tętna, w zależności od genotypów DD, DI i II genu ACE oraz od nosicielstwa allelu C genu AGTR1, przedstawiono na rycinie 2. U nosicieli allelu C, PP<sub>P</sub> osiągnęło wartość o 7,7 mm Hg (95% CI, od 5,1 mm Hg do 10,3 mm Hg;  $p = 0,003$ ), PP<sub>A</sub> o 3,0 mm Hg (95% CI, od 1,3 mm Hg do 4,7 mm Hg;



**Rycina 1.** Parametry ciśnienia skurczowego w odniesieniu do polimorfizmów D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 w rodzinach nuklearnych.  $p_{int}$  — przedstawia interakcję między genotypami genu ACE oraz allelem C genu AGTR1

**Figure 1.** Systolic pressure parameters in relation to ACE D/I and AGTR1 A1166C polymorphism in nuclear families.  $p_{int}$  — for interaction between ACE genotypes and AGTR1 C allele



**Rycina 2.** Parametry ciśnienia tętna w odniesieniu do polimorfizmów D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 w rodzinach nuklearnych.  $p_{int}$  — przedstawia interakcję między genotypami genu ACE oraz allelem C genu AGTR1

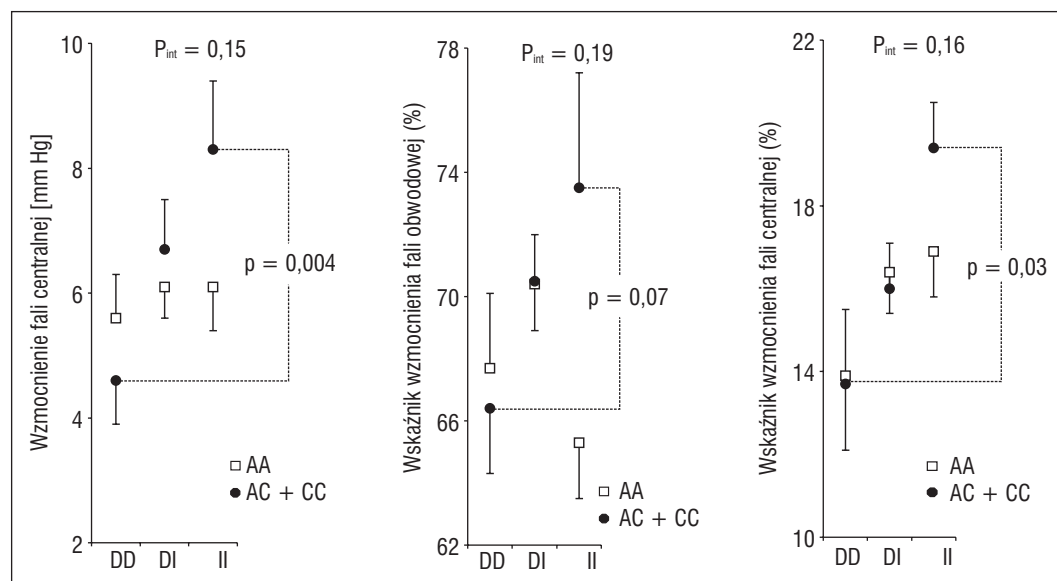
**Figure 2.** Pulse pressure parameters in relation to ACE D/I and AGTR1 A1166C polymorphism in nuclear families.  $p_{int}$  — for interaction between ACE genotypes and AGTR1 C allele

$p = 0,09$ ), natomiast  $PP_C$  o 8,4 mm Hg (95% CI, od 6,1 mm Hg do 10,7 mm Hg;  $p = 0,0007$ ) wyższą u homozygot II w porównaniu z homozygotami DD.

Na rycinie 3 przedstawiono rozkład parametrów usztywnienia tętna w zależności od genotypów DD, DI i II genu ACE oraz od nosicielstwa allelu C genu AGTR1. U nosicieli allelu C, AG było o 3,7 mm Hg

(95% CI, od 2,4 mm Hg do 5,0 mm Hg;  $p = 0,004$ ),  $AIx_p$  o 7,1% (95% CI, od 2,9% do 11,3%;  $p = 0,07$ ), natomiast  $AIx_C$  o 5,7% (95% CI, od 3,8% do 7,7%;  $p = 0,03$ ) wyższą u homozygot II w porównaniu z homozygotami DD.

W badanej populacji analizie poddano również interakcje między trzema ocenianymi polimorfizmami genetycznymi w odniesieniu do parametrów



**Rycina 3.** Parametry sztywności ścian tętnic w odniesieniu do polimorfizmów D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 w rodzinach nuklearnych.  $P_{int}$  — przedstawia interakcję między genotypami genu ACE oraz allelem C genu AGTR1

**Figure 3.** Arterial stiffness parameters in relation to ACE D/I and AGTR1 A1166C polymorphism in nuclear families.  $P_{int}$  — for interaction between ACE genotypes and AGTR1 C allele

ciśnienia i usztywnienia tętnic. Przeprowadzone badania nie wykazały istotnych interakcji zarówno dla parametrów ciśnienia ( $p \geq 0,09$ ), jak i dla parametrów usztywnienia tętnic ( $p \geq 0,11$ ).

## Dyskusja

Wśród genów kandydatów rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego, przebudowy ścian tętnic oraz pozostałych zmian narządowych duże zainteresowanie budzą polimorfizmy genów kodujących składowe układu RAA. W ostatnich latach opublikowano bardzo wiele badań poruszających to zagadnienie, jednak w związku z brakiem jednoznacznych danych wynikającym z analiz związku pojedynczych polimorfizmów genetycznych, coraz częściej ukazują się doniesienia przedstawiające ich łączny wpływ na fenotyp [1].

W badanej populacji przeprowadzono analizy dotyczące oddzielnego oraz łącznego wpływu polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE oraz A1166C genu AGTR1 na ciśnienie tętnicze i usztywnienie ścian tętnic. W analizach dotyczących pojedynczych polimorfizmów genetycznych, wykazano wpływ polimorfizmu D/I genu ACE na wybrane parametry ciśnieniowe. Interakcje między polimorfizmami G-6A genu AGT i D/I genu ACE, G-6A genu AGT i A1166C genu AGTR1 oraz między trzema polimorfizmami ocenianymi łącznie, nie wykazały

istotnie statystycznej znamienności dla wartości ciśnień oraz usztywnienia. Jednakże współzależności między polimorfizmami D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1, w odniesieniu do parametrów SBP i PP, osiągnęły wartości istotne statystycznie, wskazując na łączny, niekorzystny wpływ alleli I i C.

W piśmiennictwie istnieje wiele prac analizujących interakcje polimorfizmów (M235T oraz G-6A) genu AGT z wybranymi polimorfizmami kolejnych składowych układu RAA, w kontekście ich wzajemnego wpływu na parametry ciśnieniowe i przebudowy naczyniowej.

W badaniu Sianiego i wsp. [26], przeprowadzonym w ramach *Olivetti Heart Study*, wykazano łączny związek polimorfizmów M235T genu AGT, D/I genu ACE, A1166C genu AGTR1 oraz C-344T genu CYP11B2 z rozwojem nadciśnienia, na skutek zwiększonej nerkowej reabsorpcji sodu w nerkach. Jednak w badaniach: japońskim, obejmującym 1476 osób [27] oraz w przeprowadzonym w grupie 1358 osób populacji niemieckiej [28], w których analizowano wzajemne zależności omawianych polimorfizmów genów AGT i ACE oraz AGT i AGTR1, nie stwierdzono związku żadnej z analizowanych kombinacji z predyspozycją do rozwoju nadciśnienia.

W odniesieniu do parametrów usztywnienia ścian tętnic, badania Pontremoliego i wsp. [29] oraz Tabary i wsp. [30] dostarczyły rozbieżnych danych. W badaniu przeprowadzonym w populacji włoskiej,



opisano synergistyczny wpływ alleli T polimorfizmu M235T genu AGT, D polimorfizmu D/I genu ACE oraz C polimorfizmu A1166C genu AGTR1 na wzrost grubości kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) w tętnicy szyjnej wspólnej, podczas gdy wśród nieleczonych osób z populacji japońskiej nie wykazano istotnej interakcji między trzema ocenianymi polimorfizmami a grubością IMT. Ponadto we wspomnianym powyżej badaniu japońskim [30] oraz w doniesieniach amerykańskim [31] i australijskim [10] nie wykazano znamiennej łącznego wpływu polimorfizmów M235T genu AGT i D/I genu ACE na grubość kompleksu IMT. Chapman i wsp. [10] wskazali jednak na współdziałanie allelu G polimorfizmu G-6A genu AGT oraz allelu I polimorfizmu D/I genu ACE, przy braku interakcji między polimorfizmami G-6A genu AGT i A1166C genu AGTR1, na wzrost wartości IMT. Obecności powyższej interakcji nie potwierdzono w analizowanej populacji regionu krakowskiego, zarówno dla parametrów ciśnienia, jak i dla wskaźników usztywnienia ścian tętnic.

W wielu populacjach ocenie poddano również zależności między polimorfizmami D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1. Największe badanie, przedstawiające łączny wpływ wymienionych powyżej polimorfizmów genetycznych na rozwój nadciśnienia, przeprowadzono w populacji włoskiej. Objęło ono 2461 osób z 13 ośrodków i wskazało na brak łącznego związku polimorfizmów D/I i A1166C genów ACE i AGTR1 z rozwojem nadciśnienia tętniczego [32]. Zbieżne wyniki uzyskano także w populacjach japońskiej [27] oraz w badaniu przeprowadzonym wśród mężczyzn, pracowników Portu Gdańskiego [33].

Nieliczne badania związane ze współdziałaniem analizowanych polimorfizmów na parametry przebudowy ścian tętnic, przeprowadzone w populacjach rasy białej [10] oraz żółtej [30], nie potwierdziły obecności znamiennej interakcji między polimorfizmami D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 we wpływie na grubość kompleksu IMT w tętnicy szyjnej. Jednak w badaniu Ye i wsp. [34], przeprowadzonym w grupie 1162 pacjentów z potwierdzoną badaniem angiograficznym chorobą niedokrwienną serca, zwrócono uwagę na niekorzystny łączny związek alleli D polimorfizmu D/I genu ACE oraz C polimorfizmu A1166C genu AGTR1 ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Dane uzyskane w prezentowanym badaniu, wykazały istnienie interakcji polimorfizmów D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 z niekorzystnym wpływem alleli I i C na, uzyskane metodą konwencjonalną, podczas 24-godzinnej pomiaru oraz me-

todą analizy fali tętna, wartości SBP oraz PP, w populacji osób z wysokim spożyciem sodu. W tej samej próbie populacji uzyskano także dane [35], świadczące o niekorzystnym wpływie liczby alleli I polimorfizmu D/I genu ACE na rozwój nadciśnienia oraz na procesy przebudowy ścian tętnic, uwarunkowanym interakcją zachodzącą między polimorfizmem D/I a czynnikiem środowiskowym — zawartością sodu w diecie. W trzecim tercylu dobowego wydalania sodu z moczem, w grupie homozygot II w porównaniu z nosicielami allelu D, obserwowano istotnie wyższe wartości SBP i PP (uzyskane metodą konwencjonalną, podczas 24-godzinnej zapisu i metodą analizy fali tętna) oraz wyższe wskaźniki usztywnienia tętnic, czego nie obserwowano w pierwszym i drugim tercylu wydalania sodu. Powyższej interakcji, w odniesieniu do parametrów ciśnieniowych oraz usztywnienia, nie wykazano dla polimorfizmów G-6A genu AGT i A1166C genu AGTR1. Na podstawie wyników licznie przeprowadzonych badań aktualnie dominuje pogląd, iż ekspresja polimorfizmu D/I genu ACE w znaczącej mierze zależy od wpływu dodatkowych czynników modulujących, w tym między innymi zawartości sodu w diecie [35–39]. Zaobserwowany niekorzystny wpływ allelu I polimorfizmu D/I genu ACE na ciśnienie tętnicze oraz sztywność tętnic, przy wysokim spożyciu sodu w diecie, może wynikać z faktu upośledzenia plastyczności układu RAA wraz ze wzrostem ilości alleli I, manifestujący się upośledzeniem spadku stężenia angiotensyny II w surowicy i tkankach w odpowiedzi na zwiększone obciążenie sodem. Na podstawie przedstawionej hipotezy, rozbieżności w opisywanych w piśmiennictwie wynikach łącznego oddziaływania polimorfizmów D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 (niekorzystny łączny wpływ alleli D i C [34, 40] bądź alleli I i C [35]), mogą się wiązać z różną zawartością sodu w diecie między populacjami, co może wpływać na odmienną ekspresję analizowanych polimorfizmów genetycznych. W procesie modyfikacji ekspresji analizowanych polimorfizmów genetycznych mogą także odgrywać rolę dodatkowe, wymagające dalszych badań, czynniki.

---

## Wnioski

---

W badanej populacji interakcje między polimorfizmami D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 osiągnęły znamienność statystyczną dla parametrów SBP i PP. U nosicieli allelu C genu AGTR1 wartości aortalnego SBP, PP (uzyskane metodą konwencjonalną, podczas 24-godzinnej zapisu i metodą analizy fali tę-

na) oraz parametry usztywnienia ścian tętnic były istotnie wyższe u homozygot II genu ACE w porównaniu z homozygotami DD. Uzyskane wyniki wskazują na łączne działanie polimorfizmów D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 z niekorzystnym wpływem allelu I genu ACE i allelu C genu AGTR1 na ciśnienie tętnicze oraz sztywność tętnic. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

## Streszczenie

**Wstęp** Celem badania było ustalenie związku polimorfizmów G-6A genu AGT, D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 z wartościami ciśnienia tętniczego i usztywnienia tętnic oraz ocena łącznego wpływu wymienionych polimorfizmów genetycznych na wybrane parametry.

**Material i metody** Badaniem objęto 52 rodziny (82 rodziców i 103 dzieci). U każdego uczestnika dokonano pomiarów ciśnienia tętniczego: obwodowego (metoda konwencjonalna — SBP<sub>p</sub>, DBP<sub>p</sub>, PP<sub>p</sub> i 24-godzinny zapis — SBP<sub>A</sub>, DBP<sub>A</sub>, PP<sub>A</sub>) i centralnego (analiza fali tętna — SBP<sub>C</sub>, DBP<sub>C</sub>, PP<sub>C</sub>) oraz własności elastycznych tętnic (wzmocnienie fali aortalnej — AG, obwodowy — AI<sub>xp</sub> i centralny — AI<sub>x</sub><sub>C</sub>, wskaźniki wzmocnienia fali). Ponadto wśród osób uczestniczących w badaniu wykonano analizy genetyczne.

**Wyniki** Analizy, dotyczące pojedynczych polimorfizmów, wykazały zależność między polimorfizmem D/I genu ACE a SBP<sub>A</sub>, SBP<sub>C</sub>, PP<sub>A</sub> i PP<sub>C</sub>. Ponadto, stwierdzono obecność istotnych statystycznie interakcji między polimorfizmami D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1 w odniesieniu do SBP<sub>p</sub> ( $p = 0,02$ ), SBP<sub>A</sub> ( $p = 0,03$ ), SBP<sub>C</sub> ( $p = 0,03$ ), PP<sub>p</sub> ( $p = 0,008$ ), PP<sub>A</sub> ( $p = 0,02$ ) oraz PP<sub>C</sub> ( $p = 0,007$ ). W analizowanej populacji, u nosicieli allelu C genu AGTR1, SBP<sub>C</sub> było o 7,5 mm Hg ( $p = 0,0005$ ), PP<sub>p</sub> o 7,7 mm Hg ( $p = 0,003$ ), PP<sub>A</sub> o 3,0 mm Hg ( $p = 0,09$ ) a PP<sub>C</sub> o 8,4 mm Hg ( $p = 0,0007$ ) wyższe u homozygot II genu ACE w porównaniu z homozygotami DD. Dla parametrów usztywnienia tętnic, u nosicieli allelu C genu AGTR1 AG było o 3,7 mm Hg ( $p = 0,004$ ), AI<sub>xp</sub> o 7,1% ( $p = 0,07$ ) a AI<sub>x</sub><sub>C</sub> o 5,7% ( $p = 0,03$ ) wyższe u homozygot II genu ACE w porównaniu z homozygotami DD.

**Wnioski** Uzyskane wyniki wskazują na łączne działanie polimorfizmów D/I genu ACE i A1166C genu AGTR1, z niekorzystnym wpływem allelu I genu ACE i allelu C genu AGTR1 na ciśnienie tętnicze oraz sztywność tętnic.  
**słowa kluczowe: polimorfizm D/I, polimorfizm A1166C, ciśnienie tętnicze, sztywność tętnic**  
*Naciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 2, strony 95–105.*

## Piśmiennictwo

1. Barlassina C., Lanzani C., Manunta P. i wsp. Genetics of essential hypertension: from families to genes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 155–164.
2. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial Hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.
3. Ciechanowicz A. Polimorfizm genów układu renina-angiotensyna-aldosteron i choroby układu krążenia. *Terapia* 2001; 10: 14–19.
4. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. i wsp. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169–180.
5. Inoue I., Nakajima T., Williams C.S. i wsp. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1786–1797.
6. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischaemic heart disease. A meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1269–1275.
7. Province M.A., Boerwinkle E., Chakravarti A. i wsp. Lack of association of the angiotensinogen-6 polymorphism with blood pressure levels in the comprehensive NHLBI Family Blood Pressure Program. *J. Hypertens.* 2000; 18: 867–876.
8. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Agerholm-Larsen B. i wsp. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population. The Copenhagen City Heart Study. *Hypertension* 2001; 37: 875–881.
9. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholdt M.L.M. i wsp. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003; 41: 1202–1211.
10. Chapman C.M.L., Palmer L.J., McQuillan B.M. i wsp. Polymorphisms in the angiotensinogen gene are associated with carotid intimal-medial thickening in females from a community-based population. *Atherosclerosis* 2001; 159: 209–217.
11. Sarzani R., Dessi-Fulgheri P., Mazzara D. i wsp. Cardiovascular phenotype of young adults and angiotensinogen alleles. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2171–2178.
12. Wang J.G., Staessen J.A. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 410: 289–302.
13. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. i wsp. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1343–1346.
14. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G. i wsp. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1579–1592.
15. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 484–492.
16. Sayed-Tabatabaie F.A., Houwing-Duistermaat J.J., van Duijn C.M. i wsp. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and carotid artery wall thickness. *Stroke* 2003; 34: 1634–1639.
17. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. i wsp. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63–69.
18. Kawecka-Jaszcz K. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) — informacje o programie. *Naciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 221–223.

19. Kuznetsova T., Staessen J.A., Kawecka-Jaszcz K. i wsp. Quality control of the blood pressure phenotype in the European Project on Genes in Hypertension. *Blood Press. Monit.* 2002; 7: 215–224.
20. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): 1–21.
21. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's Blood Flow in Arteries Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4<sup>th</sup>-ed. London: Arnold E. 1998; 54–113, 201–222, 347–401.
22. Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., Kreutz R. i wsp. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 706–711.
23. Paillard F., Chensel D., Brand E. i wsp. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension* 1999; 34: 423–429.
24. The SAS Institute. The GENMOD procedure. SAS Online Doc Version 7.1: SAS/STAT. Cary, North Caroline, USA: The SAS Institute Inc. 2000; 1311–1411.
25. Abecasis G.R., Cordon L.R., Cookson W.O. A general test of association for quantitative traits in nuclear families. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 279–292.
26. Siani A., Russo P., Cappuccio F.P. i wsp. Combination of renin-angiotensin system polymorphisms is associated with altered renal sodium handling and hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 598–602.
27. Kato N., Sugiyama T., Morita H. i wsp. Comprehensive analysis of the renin-angiotensin gene polymorphisms with relation to hypertension in the Japanese. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1025–1032.
28. Mondry A., Loh M., Liu P. i wsp. Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrology* 2005; 6: 1–11.
29. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F. i wsp. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int.* 2000; 57: 561–569.
30. Tabara Y., Kohara K., Nakukura J. i wsp. Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J. Hum. Genet.* 2001; 46: 278–284.
31. Arnett D.K., Borecki I.B., Ludwig E.H. i wsp. Angiotensinogen and angiotensin converting enzyme genotypes and carotid atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities and the NHLBI family heart studies. *Atherosclerosis* 1998; 138: 111–116.
32. Castellano M., Glorioso N., Cusi D. i wsp. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1853–1860.
33. Bellwon J., Gruchała M., Siebert J. i wsp. Współwystępowanie wariantów polimorficznych I/D genu ACE i A1166C genu receptora AT1 angiotensyny II a ciśnienie tętnicze u mężczyzn bez jawnych klinicznie schorzeń miażdżycopodobnych. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 261–268.
34. Ye S., Dhillon S., Seear R. i wsp. Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89: 1195–1199.
35. Cwynar M., Wojciechowska W., Stolarz K. i wsp. Wpływ wybranych polimorfizmów genów angiotensynogenu, enzymu konwertującego angiotensynę I oraz receptora typu 1 dla angiotensyny II na ciśnienie tętnicze oraz parametry usztywnienia dużych tętnic — zależność od spożycia sodu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 99–110.
36. Kuznetsova T., Staessen J.A., Stolarz K. i wsp. Relationship between left ventricular mass and the ACE D/I polymorphism varies according to sodium intake. *J. Hypertens.* 2004; 22: 287–295.
37. Hiraga H., Oshima T., Watanabe M. i wsp. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 569–572.
38. Giner V., Poch E., Bragulat E. i wsp. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 512–517.
39. Poch E., Gonzalez D., Giner V. i wsp. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001; 38: 1204–1209.
40. Tiret L., Bonnardeaux A., Poirier O. i wsp. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910–913.