

Polimorfizm *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II a ciśnienie tętnicze i inne czynniki ryzyka miażdżycy w grupie osób bez jawnych klinicznie schorzeń miażdżycopochodnych

A1166C Polymorphism of the Angiotensin II AT1 Receptor Gene and Blood Pressure and Other Atherosclerosis Risk Factors in Subjects without Clinical Manifestations of Atherosclerotic Diseases

Summary

Background Increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system can facilitate development of arteriosclerosis and may play a role in pathophysiology of arterial hypertension.

Material and methods We examined 667 subjects, 541 men, mean age 44 ± 9 years and 126 women, mean age 44 ± 7 years, who did not have any symptoms of coronary artery disease, stroke or other atherosclerotic diseases. We measured blood pressure, weight, height, waist and hip circumference, fasting serum glucose and lipids levels. In each subject resting ECG was recorded. The polymerase chain reaction and agarose gel electrophoresis were used to determine the angiotensin II AT1 receptor genotype.

Results There was no significant difference in the genotype distribution and allele frequency between subjects with normal (*AA* — 55%, *AC* — 38%, *CC* — 7%, allele *A* — 74%, allele *C* — 26% in men and *AA* — 52%, *AC* — 38%,

CC — 10%, allele *A* — 71%, allele *C* — 29% in women) and high blood pressure (*AA* — 57%, *AC* — 38%, *CC* — 5%, allele *A* — 76%, allele *C* — 24% in men and *AA* — 47%, *AC* — 45%, *CC* — 8%, allele *A* — 70%, allele *C* — 30% in women). Distribution of common atherosclerosis risk factors was independent from angiotensin II AT1 receptor gene polymorphism. There was also no significant difference in the genotype distribution between subjects with low (< 5%) and high (> 20%) risk of coronary event for men and women.

Conclusions It seems that the presence of a particular angiotensin II AT1 receptor gene polymorphic variant has no significant influence on blood pressure level and other studied risk factors of atherosclerosis.

key words: angiotensin II AT1 receptor gene polymorphism, arterial hypertension, risk factors of atherosclerosis

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 1, pages 19–26.

Adres do korespondencji:
lek. med. Jerzy Bellwon
I Klinika Chorób Serca
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–210 Gdańsk
tel./faks: (058) 341–74–81

Wstęp

Wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron wywiera wiele działań promiażdżycowych oraz może się przyczyniać do rozwoju nadciśnienia tętni-

czego i jego powikłań. Angiotensyna II działa antynatriuretycznie, wazokonstrykcyjnie, aktywuje układ adrenergiczny, uszkadza bezpośrednio komórki śródbłonna, prowadzi do proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich naczyń oraz aktywacji monocytów/makrofagów [1]. Ponadto angiotensyna II sprzyja agregacji i adhezji płytek krwi oraz moduluje układ fibrylizy poprzez stymulację syntezy inhibitorów aktywatora plazminogenu typu I i II w komórkach mięśni gładkich i śródbłonna. Większość swoich działań angiotensyna II wywiera poprzez swoisty receptor AT1 (*angiotensin II type 1 receptor*). Opisana została ekspresja receptora AT1 zarówno w miokardium, jak i w naczyniach krwionośnych [2–4].

W ostatnich latach prowadzi się intensywne badania nad rolą polimorfizmów genów, których produkty białkowe są kluczowymi elementami układu renina-angiotensyna-aldosteron [5]. Opisano kilka wariantów polimorficznych dotyczących genu kodującego receptora AT1. Jeden z nich, zlokalizowany w niekodującym regionie końca 3' genu receptora AT1, polega na transwersji adeniny na cytozynę w pozycji 1166 (*A1166C*). W populacji ludzkiej stwierdzono występowanie 3 rodzajów genotypów: heterozygoty *AC* oraz homozygot *AA* i *CC* [6].

Wyniki nielicznych do tej pory badań wskazują na możliwy związek allelu *C* z rozwojem choroby wieńcowej, zawału serca, wyższym ciśnieniem tętniczym, zmniejszeniem podatności aorty w przebiegu nadciśnienia tętniczego oraz predyspozycją naczyń wieńcowych do skurczu. Opublikowano jednak również prace, w których nie zaobserwowano takich zależności [4,7–11].

Ze względu na istotną rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron w patogenezie schorzeń układu krążenia postanowiono przeprowadzić badanie, którego celem było określenie częstości wariantów polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 dla angiotensyny II w populacji osób z ciśnieniem tętniczym prawidłowym i z nadciśnieniem, bez jawnych klinicznie miażdżycopochodnych schorzeń układu krążenia. Dodatkowo dokonano analizy możliwego związku tego polimorfizmu z wybranymi czynnikami ryzyka miażdżycy oraz z wielkością globalnego ryzyka choroby wieńcowej.

Materiał i metody

Badaniem objęto 598 osób — 484 mężczyzn w wieku 44 ± 9 lat i 114 kobiet w wieku 45 ± 7 lat, pracowników Portu Gdańskiego, u których nie rozpoznawano wcześniej jawnej choroby wieńcowej, udaru mózgu, przemijającego niedokrwienia mózgu czy też innych schorzeń miażdżycopochodnych.

U każdej z osób określono na czczo stężenie glukozy w surowicy krwi oraz cholesterolu całkowitego (TC),

frakcji HDL i trójglicerydów (TG), z których wyliczono poziom cholesterolu frakcji LDL oraz stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL. Hipercholesterolemię rozpoznawano, jeśli $TC \geq 200$ mg/dl i $TG < 200$ mg/dl, hipertrójglicydemię, jeśli $TG \geq 200$ mg/dl i $TC < 200$ mg/dl oraz hiperlipidemię mieszaną, jeśli $TC \geq 200$ mg/dl i $TG \geq 200$ mg/dl. Nietolerancję glukozy lub cukrzycę rozpoznawano, gdy poziom glukozy na czczo przekraczał 110 mg/dl.

Ciśnienie tętnicze mierzono 2-krotnie w pozycji siedzącej manometrem rtęciowym. Niepodwyższone ciśnienie tętnicze stwierdzano, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło < 140 mm Hg i rozkurczowe < 90 mm Hg. Wśród osób z niepodwyższonym ciśnieniem tętniczym wyróżniono osoby z optymalnym ciśnieniem tętniczym (SBP > 120 mm Hg i DBP < 80 mm Hg), prawidłowym ciśnieniem tętniczym (SBP < 130 mm Hg i DBP < 85 mm Hg) oraz z ciśnieniem wysokim prawidłowym. Natomiast nadciśnienie rozpoznawano, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. W tej grupie ciężkie nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło > 180 mm Hg lub rozkurczowe > 110 mm Hg, umiarkowane nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 160–179 mm Hg lub rozkurczowe 100–109 mm Hg; przy pośrednich wartościach ciśnienia tętniczego rozpoznawano nadciśnienie łagodne. Podziału tego dokonano według zaleceń WHO/ISH z 1999 roku [12].

U wszystkich badanych osób zmierzono masę ciała, wzrost, obwód talii i bioder i z tych danych wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI — *body mass index*) oraz stosunek obwodu talii do bioder (WHR — *waist/hip ratio*).

Zarejestrowano również standardowe 12-odprowadzeniowe EKG. Przerost lewej komory serca rozpoznawano za pomocą wskaźnika Sokolowa-Lyona [13], będącego sumą amplitudy załamków $S_{V1} + R_{V5/6} > 35$ mV.

W trakcie zbierania wywiadu każdą z osób pytano o palenie tytoniu obecnie i w przeszłości. Za osoby palące uznano te, które nadal paliły lub zaprzestały palenia tytoniu w ciągu ostatnich 7 lat.

Za pomocą algorytmu opartego na danych pochodzących z badania *Framingham Heart Study* obliczono indywidualne ryzyko incydentu wieńcowego w ciągu następnych 10 lat na podstawie oceny aktualnych czynników ryzyka. Jednocześnie szacowano zmniejszone teoretycznie ryzyko indywidualne po założonej, możliwej normalizacji modyfikowalnych czynników ryzyka. W obliczeniach tych brano pod uwagę następujące parametry: płeć, wiek, obecność cukrzycy lub nietolerancji glukozy, palenie tytoniu, cechy przerostu lewej komory serca w EKG, skurczowe ciśnienie tętnicze, cho-

lesterol całkowity i cholesterol frakcji HDL. Osoby z mniejszym niż 5% ryzykiem wystąpienia incydentu wieńcowego w ciągu 10 lat zaliczono do grupy niskiego ryzyka, natomiast osoby, u których ryzyko to wynosiło powyżej 20% — do grupy wysokiego ryzyka.

Do badań genetycznych zostały włączone tylko te osoby, które wyraziły pisemną zgodę po zapoznaniu się z planem projektu zaaprobowanym przez Terenową Komisję ds. Etyki i Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

Badania molekularne

Materiał stanowiła krew obwodowa pobrana na EDTA. Izolacji genomowego DNA dokonano metodą enzymatyczną przy użyciu komercyjnego zestawu Blood DNA Prep Plus (A&A Biotechnology Gdańsk). Badanie polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 wykonano za pomocą techniki długości fragmentów restrykcyjnych (RLFP — *restriction fragment length polymorphism*), posługując się metodą opisaną wcześniej przez Katsuya i wsp.[14]. Za pomocą reakcji PCR amplifikowano region zawierający miejsce *A1166C*. Stosowano zmodyfikowane startery o sekwencjach: 5'-gga tgt att gat tca act agg cat c-3', 5'-aaa gtc ggt tca gtc cac ata atg c-3'. Długość pierwotnego produktu PCR wynosiła 440 pz, zaś po trawieniu enzymem restrykcyjnym DdeI (Promega, Madison, Stany Zjednoczone), według procedury zalecanej przez producenta, w zależności od genotypu uzyskiwano następujące fragmenty: homozygota *CC* — 240, 140, 60 pz, heterozygota *AC* — 240, 200, 140, 60 pz, homozygota *AA* — 240, 200 pz. Identyfikacji powyższych fragmentów dokonywano za pomocą elektroforezy na 3-procentowych żelach agarozowych barwionych bromkiem etydyny i wizualizacji w świetle UV.

Badania biochemiczne krwi wykonano w laboratorium Szpitala Specjalistycznego im. Św. Wojciecha Adalberta w Gdańsku Zaspie (kierownik mgr Edward Kulaszewski).

Analiza statystyczna

Wszystkie wyniki podano jako średnią arytmetyczną \pm SD lub jako proporcje. Dla wszystkich obliczeń statystycznych przyjęto model: *AA vs AC + CC*. Cechy mierzalne porównywano za pomocą dwustronnego testu t-Studenta dla prób niezależnych, a w wypadku istotnego odstępstwa rozkładu danej cechy od rozkładu normalnego — za pomocą nieparametrycznego testu Manna-Whitney'a. Cechy jakościowe analizowano przy użyciu testu niezależności χ^2 . Wartość $p < 0,05$ przyjęto za statystycznie znamienne. Obliczenia wykonano, korzystając z profesjonalnego programu STATISTICA PL5.1. dla Windows 95.

Wyniki

W badanej grupie stwierdzono następujący rozkład polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II: *AA* — 56%, *AC* — 38%, *CC* — 6% u mężczyzn oraz *AA* — 50%, *AC* — 41%, *CC* — 9% u kobiet. Częstości genotypów pozostawały w zgodzie z równowagą Hardy'ego-Weinberga.

Ocena powiązania genotypów polimorfizmu genu receptora AT1 angiotensyny II z wysokością ciśnienia tętniczego wskazuje na taką samą częstość allelu *C* u osób obu płci z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, odpowiednio 26% i 24% wśród mężczyzn oraz 29% i 30% wśród kobiet (tab. I).

Tabela I Częstość alleli i genotypów polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II w grupach mężczyzn i kobiet z prawidłowymi i podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego

Table I Distribution of angiotensin II AT1 receptor allele and genotypes frequency in normotensive and hypertensive men and women

	Prawidłowe ciśnienie tętnicze		Nadciśnienie tętnicze	
	Mężczyźni (%)	Kobiety (%)	Mężczyźni (%)	Kobiety (%)
A	74	71	76	70
C	26	29	24	30
razem	100	100	100	100
AA	55	52	57	47
AC	38	38	38	45
CC	7	10	5	8
razem	100	100	100	100

Różnice nieznamienne statystycznie

Częstość genotypów *AC* i/lub *CC* w porównaniu z genotypem *AA* u osób z nadciśnieniem i z prawidłowym ciśnieniem nie różni się znamienne (tab. I). Nie wykazano również istotnych różnic w częstości wariantów polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II w poszczególnych klasach wartości ciśnienia tętniczego zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (tab. II).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic wysokości ciśnienia tętniczego pomiędzy osobami z różnymi genotypami polimorfizmu receptora AT1 (tab. III). Wśród mężczyzn średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego u osób z genotypem *AA* wynosiły $134,0 \pm 20,2$ mm Hg, a z genotypem *AC* lub *CC* $134,1 \pm 20,6$ mm Hg, natomiast wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego — odpowiednio $84,6 \pm 12,1$ mm Hg i $84,3 \pm 11,5$ mm Hg.

Średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiły wśród kobiet z genotypem *AA*: $128,8 \pm 19,2$ mm Hg, a z genotypem *AC* lub *CC* $125,6 \pm 22,9$ mm Hg, natomiast wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego — odpowiednio $81,7 \pm 11,5$ mm Hg i $82,3 \pm 13,2$ mm Hg. (tab. III). Podobna analiza średnich wartości ciśnienia tętniczego w grupach osób z ciśnieniem prawidłowym i z nadciśnieniem również nie wykazała istotnych różnic statystycznych (tab. III).

Nie stwierdzono występowania istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II między grupą osób niskiego (< 5%) ryzyka wystąpienia incydentu wieńcowego w ciągu następnych 10 lat (*A*: 54%, *AC* + *CC*: 46% u mężczyzn i *AA*: 54%, *AC* + *CC*: 46% u kobiet) i grupą osób wysokiego (> 20%) ryzyka (*AA*: 58%,

Tabela II Częstość genotypów *AA* i *AC+CC* polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II w poszczególnych grupach ciśnienia tętniczego

Table II Distribution of angiotensin II AT1 receptor genotypes in arterial hypertension subgroups of subjects

	Mężczyźni			Kobiety		
	<i>AA</i> n (%)	<i>AC+CC</i> n (%)	razem n (%)	<i>AA</i> n (%)	<i>AC+CC</i> n (%)	razem n (%)
Optymalne ciśnienie tętnicze	36 (65)	19 (35)	55 (100)	15 (52)	14 (48)	29 (100)
Prawidłowe ciśnienie tętnicze	55 (52)	50 (48)	105 (100)	9 (43)	12 (57)	21 (100)
Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze	43 (52)	39 (48)	82 (100)	9 (69)	4 (31)	13 (100)
Nadciśnienie łagodne	89 (59)	62 (41)	151 (100)	17 (49)	18 (51)	35 (100)
Nadciśnienie umiarkowane	32 (53)	29 (47)	61 (100)	5 (56)	4 (44)	9 (100)
Nadciśnienie ciężkie	17 (57)	13 (43)	30 (100)	2 (29)	5 (72)	7 (100)

Różnice nieznamienne statystycznie

Tabela III Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zależności od genotypu *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II w grupach mężczyzn i kobiet z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym

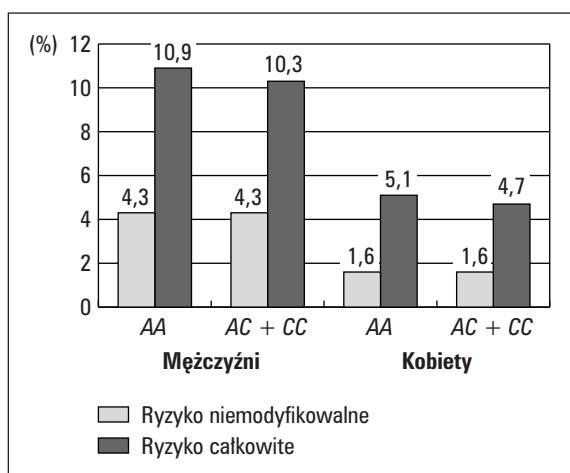
Table III Mean systolic and diastolic blood pressure in relation to distribution of angiotensin II AT1 receptor genotypes in normotensive and hypertensive men and women

		Mężczyźni		Kobiety	
		<i>AA</i>	<i>AC + CC</i>	<i>AA</i>	<i>AC + CC</i>
Prawidłowe ciśnienie tętnicze	SBP [mmHg]	$119,3 \pm 8,9$	$120,6 \pm 9,9$	$116,4 \pm 10,2$	$110,5 \pm 13,5$
	DBP [mmHg]	$75,8 \pm 6,5$	$75,7 \pm 6,5$	$74,6 \pm 7,7$	$72,7 \pm 8,4$
Nadciśnienie tętnicze	SBP [mmHg]	$148,3 \pm 17,8$	$148,2 \pm 19,5$	$145,8 \pm 15,1$	$142,4 \pm 19,1$
	DBP [mmHg]	$93,0 \pm 10,0$	$93,1 \pm 8,5$	$91,5 \pm 8,2$	$93,0 \pm 8,6$
Cała grupa	SBP [mmHg]	$134,0 \pm 20,2$	$134,1 \pm 20,6$	$128,8 \pm 19,2$	$125,6 \pm 22,9$
	DBP [mmHg]	$84,6 \pm 12,1$	$84,3 \pm 11,5$	$81,7 \pm 11,5$	$82,3 \pm 13,2$

SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze
Różnice nieznamienne statystycznie

AC + CC: 42% u mężczyzn i AA: 67%, AC + CC: 33% u kobiet). Średnia wartość całkowitego ryzyka incydentu wieńcowego oraz ryzyka po indywidualnej, teoretycznie założonej, możliwej zmianie modyfikowalnych czynników ryzyka były niezależne od genotypu polimorfizmu A1166C genu receptora AT1 dla obu płci (ryc. 1).

Rozkłady częstości podstawowych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, takich jak: wiek, wskaźnik masy ciała, stosunek obwodu talii i bioder, częstość nadwagi, palenia tytoniu, stężenie glukozy, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i LDL, trójglicerydów, stosunku cholesterolu całkowitego do frakcji HDL oraz częstości poszczególnych typów hiperlipidemii, były niezależne od genotypu polimorfizmu A1166C genu receptora AT1 zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (tab. IV).



Rycina 1. Ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego w ciągu 10 lat, według genotypu receptora AT1 angiotensyny II dla mężczyzn i kobiet. Różnice nieznamiennie statystycznie
Figure 1. Ten year coronary event risk according to angiotensin II AT1 receptor genotype for men and women. All Differences not significant

Tabela IV Podstawowe czynniki ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych według genotypów polimorfizmu A1166C receptora AT1 angiotensyny II wśród mężczyzn i kobiet

Table IV Common atherosclerosis risk factors by the A1166C angiotensin II AT1 receptor genotypes in men and women

	Mężczyźni (n = 541)		Kobiety (n = 126)	
	AA	AC+CC	AA	AC+CC
Wiek (lata)	44,4 ± 8,6	44,1 ± 9,9	44,8 ± 7,2	44,1 ± 7,6
TC [mg/dl]	227,7 ± 50,7	229,5 ± 46,7	227,6 ± 46,8	229,7 ± 46,9
TG [mg/dl]	159,0 ± 107,1	154,3 ± 123,6	109,8 ± 59,3	112,5 ± 55,4
HDL [mg/dl]	47,0 ± 16,2	48,8 ± 18,1	56,5 ± 13,6	58,3 ± 18,0
LDL [mg/dl]	148,4 ± 44,8	151,2 ± 43,7	149,0 ± 40,8	150,8 ± 40,6
TC/HDL	5,4 ± 2,1	5,3 ± 2,1	4,3 ± 1,5	4,3 ± 1,5
GLUC [mg/dl]	88,2 ± 23,5	87,3 ± 13,2	84,9 ± 17,3	84,6 ± 20,1
Wzrost [cm]	174,0 ± 6,5	174,8 ± 6,2	161,2 ± 4,8	161,9 ± 13,8
Masa ciała [kg]	81,6 ± 12,3	82,7 ± 12,8	68,3 ± 14,9	64,1 ± 11,9
Obwód bioder [cm]	102,2 ± 7,1	102,9 ± 8,1	103,9 ± 11,8	101,2 ± 9,0
Obwód talii [cm]	95,8 ± 14,0	96,0 ± 10,8	91,0 ± 15,3	87,4 ± 12,1
BMI [kg/m ²]	26,6 ± 4,8	27,0 ± 4,5	26,3 ± 5,7	23,9 ± 7,0
WHR	0,936 ± 0,103	0,933 ± 0,063	0,875 ± 0,098	0,864 ± 0,093
Palenie tytoniu (%)	55	48	46	44
Nadwaga (%)	66	65	54	41
Hipercholesterolemia (%)	52	54	62	69
Hipertrójglicydemia (%)	4	4	—	2
Hiperlipidemia mieszana (%)	19	16	8	8

TC — cholesterol całkowity, TG — trójglicerydy, HDL — cholesterol frakcji HDL, LDL — cholesterol frakcji LDL, GLUC — glukoza, BMI — wskaźnik masy ciała, WHR — stosunek obwodu pasa do obwodu bioder
 Różnice nieznamiennie statystycznie

Dyskusja

Na występowanie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u ludzi wpływają czynniki środowiskowe i genetyczne. Układ renina-angiotensyna-aldosteron wywiera znaczny wpływ na regulację ciśnienia tętniczego, działając na gospodarkę wodno-elektrolitową, funkcję śródbłonna i kurczliwość błony mięśniowej naczyń. Większość poznanych działań angiotensyna II wywiera poprzez receptor AT1.

Wiele badań sugeruje związek wariantów polimorficznych genu receptora AT1 dla angiotensyny II z rozwojem nadciśnienia tętniczego [15, 16]. W badaniu 5 różnych polimorfizmów genu receptora AT1 Bonnardeaux i wsp. stwierdzili istnienie powiązań pomiędzy allelem C polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 a występowaniem nadciśnienia tętniczego [17]. Powiązanie to było szczególnie wyraźne w grupie osób z ciężkim przebiegiem lub wczesnym początkiem nadciśnienia tętniczego. Ci sami autorzy wykazali również związek występowania allelu C z częstością nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których w rodzinie odnotowano nadciśnienie tętnicze. W tej samej grupie 347 osób z nadciśnieniem przeprowadzono analizę sprzężenia (*linkage analysis*) polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 z nadciśnieniem tętniczym wśród 267 par rodzeństwa, uzyskując wynik negatywny. We wnioskach autorzy podkreślają, że wyniki ich badań wskazują na możliwość zaledwie słabego związku występowania allelu C z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast Takami i wsp. w badaniu przeprowadzonym w populacji japońskiej nie stwierdzili związku nadciśnienia tętniczego z polimorfizmem *A1166C* genu receptora AT1 ani z polimorfizmem *C3123A* genu receptora AT2 angiotensyny II [18].

W badanej przez nas grupie mężczyzn i kobiet bez jawnych klinicznie schorzeń sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym nie stwierdziliśmy istotnego statystycznie związku między badanym polimorfizmem *A1166C* genu receptora AT1 angiotensyny II i nadciśnieniem tętniczym ani innymi badanymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Również we wcześniejszej opublikowanej pracy nie wykazaliśmy istotnego związku między wariantami tego polimorfizmu i ciśnieniem tętniczym wśród osób z chorobą wieńcową, zarówno z przebyłym zawałem serca, jak i bez zawału [9].

Sprzeczne są także doniesienia o związku allelu C genu receptora AT1 z ryzykiem wystąpienia zawału serca. Tiret i wsp. [11] w badaniu typu *case-control study*, które objęło 1336 pacjentów, stwierdzili większe ryzyko zawału serca u osób z allelem C genu receptora AT1 i jednocześnie z allelem D genu enzymu konwertującego angiotensynę. Obserwowana

przez nich zależność była większa u homozygot i wśród osób z prawidłową masą ciała. Związku tego nie potwierdziły wyniki badań Gardemanna i wsp., przeprowadzone na stosunkowo dużej grupie osób (2244) — również w populacji europejskiej [19]. W pewnym stopniu wyjaśniać mogą te rozbieżności różnice w protokołach obu badań [19]. Ponadto badacze ci nie stwierdzili powiązań pomiędzy polimorfizmem *A1166C* genu receptora AT1 i polimorfizmem I/D genu enzymu konwertującego angiotensynę a chorobą wieńcową.

Wyniki ostatnich publikacji wskazują jednak na istotny związek polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 z reaktywnością tętnic wieńcowych na bodźce skurczowe. Ament i wsp. przeprowadzili badanie tej reaktywności na dożylnie podany maleinian metyloergonowiny u chorych bez istotnych zmian miażdżycowych w badaniu koronarograficznym [4]. Autorzy ci ocenili wpływ poszczególnych wariantów polimorficznych I/D genu *ACE* oraz *A1166C* genu receptora AT1 na skurczową reaktywność tętnic i wykazali znamienne większą kurczliwość dystalnych odcinków tętnic wieńcowych u pacjentów z genotypem CC. Natomiast występowanie poszczególnych wariantów polimorficznych I/D genu *ACE* nie miało wpływu na stymulowaną metyloergonową kurczliwość tętnic wieńcowych.

Z kolei van Geel i wsp. wykazali u chorych z genotypem CC, w porównaniu z chorymi z genotypami AC + AA, nadmierną reakcję skurczową na angiotensynę II fragmentów tętnic piersiowych wewnętrznych pobieranych do badań w trakcie zabiegów przeszłowania tętnic wieńcowych [20]. Podobnie Henrion i wsp. wykazali nadmierną reaktywność skurczową tętnic wieńcowych na fenylefrynę w podgrupie pacjentów z genotypem CC [21].

Istnieją również doniesienia o wpływie polimorfizmu genu receptora angiotensyny II na przerost mięśnia serca. Osterop i wsp. wykazali związek polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 z rozwojem przerostu mięśnia lewej komory serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową [22]. Podobnie Takami i wsp. stwierdzili związek tego polimorfizmu ze wzrostem masy lewej komory serca wśród Japończyków, niezależnie od płci, wieku i wysokości ciśnienia tętniczego [18]. Jednakże Hamon i wsp., w badaniu obejmującym 141 osób poddanych koronarografii, nie potwierdzili istotnego powiązania pomiędzy polimorfizmem genu receptora AT1 a funkcją i masą lewej komory serca wśród osób rasy białej, z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w badaniu angiograficznym [23].

Niektóre z wyżej wymienionych prac wskazują na istotny wpływ polimorfizmu *A1166C* genu receptora AT1 na stan czynnościowy i strukturalny układu ser-

cowo-naczyniowego. Najprawdopodobniej jednak wpływ ten nie dotyczy regulacji wysokości ciśnienia tętniczego. Wyniki naszych badań również wydają się zgodne z większością doniesień wskazujących na brak istotnego związku polimorfizmu A1166C genu receptora AT1 z wysokością ciśnienia tętniczego.

Podsumowanie

Obecność określonego wariantu polimorficznego A1166C genu receptora AT1 angiotensyny II wydaje się nie mieć znaczącego wpływu na ciśnienie tętnicze. Nie stwierdzono także związku tych wariantów z innymi podstawowymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy w grupie osób bez jawnych klinicznie chorób miażdżycopochodnych.

Streszczenie

Wstęp Wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron wywiera wiele działań pro-miażdżycowych oraz może przyczyniać się do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. Celem naszego badania było określenie częstości wariantów polimorfizmu A1166C genu receptora AT1 dla angiotensyny II w populacji osób z ciśnieniem tętniczym prawidłowym i z nadciśnieniem bez jawnych klinicznie miażdżycopochodnych schorzeń układu krążenia.

Metody Badaniem objęto 667 osób, 541 mężczyzn w wieku 44 ± 9 lat i 126 kobiet w wieku 44 ± 7 lat, u których nie rozpoznawano wcześniej jawnych schorzeń miażdżycopochodnych. U każdego badanego określono na czczo stężenie glukozy i frakcji lipidów w surowicy krwi. Ponadto zmierzono ciśnienie tętnicze, masę ciała, wzrost, obwód talii i bioder oraz zarejestrowano elektrokardiogram. Analizę polimorfizmu genu receptora AT1 angiotensyny II przeprowadzono za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy DNA (PCR).

Wyniki Nie stwierdzono występowania istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu genu receptora AT1 angiotensyny II między grupą mężczyzn z prawidłowymi wartościami ciśnienia (AA — 55%, AC — 38%, CC — 7%) i z nadciśnieniem tętniczym (AA — 57%, AC — 38%, CC — 5%). Podobne zjawisko występowało wśród kobiet (odpowiednio: AA — 52%, AC — 38%, CC — 10% oraz AA — 47%, AC — 45%, CC — 8%) oraz między podgrupami ciśnienia tętniczego dla obu płci. Nie wykazano różnic w częstości alleli A i C między grupą osób z ciśnieniem prawidłowym (allel A — 74%, allel C — 26% u męż-

czyn i allel A — 71%, allel C — 29% u kobiet) i z nadciśnieniem tętniczym (allel A — 76%, allel C — 24% u mężczyzn i allel A — 70%, allel C — 30% u kobiet). Rozkłady badanych czynników ryzyka miażdżycy także były niezależne od genotypu polimorfizmu genu receptora AT1 angiotensyny II. Nie stwierdzono występowania istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu genu receptora AT1 angiotensyny II między grupą osób niskiego (< 5%) i wysokiego (> 20%) ryzyka incydentu wieńcowego dla mężczyzn i kobiet.

Wnioski Obecność określonego wariantu polimorficznego genu receptora AT1 angiotensyny II wydaje się nie mieć znacznego wpływu na rozkład wysokości ciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: polimorfizm genu receptora AT1 angiotensyny II, nadciśnienie tętnicze, czynniki ryzyka miażdżycy

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 1, strony 19–26.

Piśmiennictwo

1. Stajszczyk M., Gmiński J.: Rola polimorfizmu DNA układu renina-angiotensyna w patogenezie chorób układu krążenia. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1997, 51, 171–183.
2. Hollenberg N.K., Sever P.: The past, present and future of hypertension management: a potential role for AT1 receptor antagonists. *JRAAS* 2000, 1, 5–10.
3. Cambien F., Costerousse O., Tiret L., i wsp.: Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 1994, 90, 669–676.
4. Amant C., Hamon M., Bauters C. i wsp.: The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997, 29, 486–90.
5. Hamsten A.: Molecular genetics as the route to understanding, prevention and treatment. *Lancet* 1996, 348 (supl I), 17–19.
6. Nakauchi Y., Suehiro T., Yamamoto M. i wsp.: Significance of angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996, 125, 161–169.
7. Benetos J., Blackwood A., Sagnella G. i wsp.: Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 1995, 26, 44–47.
8. Berge K.E., Bakken A., Bohn M., Erikssen J., Berg K.: A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) locus and myocardial infarction. *Clin. Genet.* 1997, 52, 71–76.
9. Gruchała M., Ciećwierz D., Sobiczewski W. i wsp.: Brak związku polimorfizmu genu receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową u pacjentów w wieku poniżej 50 roku życia. *Nadciśnienie Tętnicze* 1997, 1, 111–116.
10. Jeunemaitre X., Ledru F., Battaglia S. i wsp.: Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and angiographic extent and severity of coronary artery disease: the CORGENE study. *Hum. Genet.* 1997, 99, 66–73.

11. Tiret L., Bonnardeaux A., Poirier O. i wsp.: Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994, 344, 910–913.
12. 1999 World Health Organisation — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 2, 151–184.
13. Sokolow M., Lyon T.: The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Amer. Heart J.* 1949, 38, 273.
14. Katsuya T., Koike G., Yee T.W. i wsp.: Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995, 345, 1600–1603.
15. Kost C.K., Jackson E.K.: Enhanced renal angiotensin II subtype 1 receptor responses in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1993, 21, 420–431.
16. Meier A., Weidmann P., Grimm M.: Pressor factors and cardiovascular pressor responsiveness in borderline hypertension. *Hypertension* 1981, 3, 367–372.
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. Takami S., Katsuya T., Rakugi H.: Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998, 11, 316–321.
19. Gardemann A., Nguyen Q.D., Humme J. i wsp.: Angiotensin II type 1 receptor *A1166C* gene polymorphism. Absence of an association with the risk of coronary artery disease and myocardial infarction and of a synergistic effect with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the risk of these diseases. *Eur. Heart J.* 1998, 19, 1657–1665.
20. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. i wsp.: Angiotensin II type 1 receptor *A1166C* gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 2000, 35, 717–721.
21. Henrion D., Amant C., Benessiano J. i wsp.: Angiotensin II type 1 receptor *A1166C* gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. *J. Vasc. Res.* 1998, 35, 356–362.
22. Osterop A., Kofflard M., Sandkuijl L.: AT1 receptor *A/C1166* polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998, 32, 825–830.
23. Hamon M., Amant C., Bauters Ch: Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart* 1997, 77, 502–505.