

Polimorfizm *ScaI* genu przedsionkowego peptydu natriuretycznego a ciśnienie tętnicze u osób bez jawnych klinicznie schorzeń miażdżycopochodnych

Scal Polymorphism of the Atrial Natriuretic Peptide Gene and Blood Pressure in Subjects without Clinical Manifestations of Atherosclerotic Disease

Summary

Background The complex system of natriuretic peptides plays important role in the pathogenesis of the cardiovascular diseases. It is involved in the regulation of homeostasis and blood pressure. The aim of our study was to assess the atrial natriuretic peptide gene (*ANP* gene) polymorphic variants in subjects without clinical manifestations of atherosclerotic diseases. The *ANP* gene polymorphism distribution was compared with blood pressure and other risk factors of atherosclerosis distribution.

Material and methods We examined 424 subjects, 346 men mean age 44 ± 9 years and 78 women, mean age 45 ± 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 *ScaI ANP* genotype.

Results There was no significant difference in the genotype distribution and allele frequency between subjects with

normal (*A2A2* — 72%, *A2A1* + *A1A1* — 28%, allele *A1* — 16%, allele *A2* — 84% in men and *A2A2* — 76%, *A2A1* + *A1A1* — 24%, allele *A1* — 12%, allele *A2* — 88% in women) and high blood pressure (*A2A2* — 66%, *A2A1* + *A1A1* — 34%, allele *A1* — 19%, allele *A2* — 81% in men and *A2A2* — 62%, *A2A1* + *A1A1* — 38%, allele *A1* — 20%, allele *A2* — 80% in women). Distribution of common atherosclerosis risk factors was independent from *ANP* gene *ScaI* 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 *ANP* gene *ScaI* polymorphic variant has no significant influence on blood pressure level and other studied risk factors of atherosclerosis.

key words: *ScaI ANP* gene polymorphism, arterial hypertension, risk factors of atherosclerosis

Arterial Hypertension 1999, vol. 3, no 4, pages 227–233.

Wstęp

Ważne miejsce w patofizjologii chorób układu krążenia zajmuje złożony układ peptydów natriuretycznych, do któ-

rego należą przedsionkowy peptyd natriuretyczny (*ANP* — *atrial natriuretic peptide*) oraz 2 inne peptydy o zbliżonej budowie i działaniu; mózgowy peptyd natriuretyczny (*BNP* — *brain natriuretic peptide*) oraz peptyd natriuretyczny typu C (*CNP* — *C-type natriuretic peptide*). Przedsionkowy peptyd natriuretyczny jest 28. aminokwasowym peptydem zaangażowanym głównie w regulację gospodarki sodowej organizmu i ciśnienia tętniczego krwi poprzez bezpośrednie działanie na układ sercowo-naczyniowy, nerki i centralny układ nerwowy.

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

Posiada on przede wszystkim właściwości natriuretyczne, naczyniorozszerzające oraz wchodzi w interakcje z wieloma substancjami wazoaktywnymi. Podkreśla się szczególnie antagonizm pomiędzy peptydami natriuretycznymi a układem renina-angiotensyna-aldosteron [1–3].

Coraz więcej uwagi poświęca się badaniu genetycznego uwarunkowania aktywności ANP, zwłaszcza w patogenezie naciśnienia tętniczego. Wyniki badań przeprowadzonych na transgenicznym zwierzętach wykazały, iż genetycznie uwarunkowany spadek produkcji ANP prowadzi do rozwoju sodozależnego naciśnienia tętniczego. U myszy genetycznie pozbawionych możliwości syntezy ANP rozwijało się naciśnienie tętnicze, gdy otrzymywały pokarm zawierający zwykłą lub podwyższoną ilość sodu. Myszy o zachowanej, lecz genetycznie ograniczonej produkcji ANP, wymagały zwiększonej podaży sodu w diecie w celu wywołania u nich wzrostu ciśnienia krwi [4]. Badania polimorficznych wariantów genu kodującego ANP w niektórych populacjach ludzkich wykazały także ich znaczenie w rozwoju naciśnienia sodowrażliwego [5, 6]. Jednym z tych wariantów jest polimorfizm *ScaI*, dotyczący rejonu będącego kodonem stop genu kodującego ANP. Brak miejsca restrykcyjnego dla enzymu *ScaI* w tym rejonie genu (allel *A1*) prowadzi potencjalnie do syntezy ANP, przedłużonego o 2 dodatkowe argininy [7, 8]. Rutledge i wsp. wykazali częstsze występowanie allelu *A1* wśród Amerykanów afrykańskiego pochodzenia z naciśnieniem tętniczym [9].

Ze względu na istotną rolę ANP w patogenezie schorzeń układu krążenia postanowiliśmy przeprowadzić badanie, którego celem było określenie częstości występowania wariantów polimorfizmu *ScaI* genu ANP w populacji osób bez jawnych klinicznie miażdżycopochodnych schorzeń układu krążenia.

Materiał i metody

Badaniem objęto 424 osób, 346 mężczyzn w wieku 44 ± 9 lat i 78 kobiet w wieku 45 ± 7 lat, pracowników Portu Gdańskiego, u których nie rozpoznawano wcześniej jawnej choroby wieńcowej, udaru mózgu, objawów przemijającego niedokrwienia mózgu czy też innych schorzeń miażdżycopochodnych.

U każdej z osób określono na czczo poziom glikemii w surowicy krwi oraz cholesterolu całkowitego (TC — *total cholesterol*), frakcji HDL i trójglicerydów (TG — *triglycerides*), z których wyliczono poziom cholesterolu frakcji LDL oraz stosunek stężeń 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 glu-

kozy lub cukrzycę rozpoznawano, gdy poziom glukozy na czczo przekraczał 115 mg/dl.

Ciężenie 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, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło mniej niż 120 mm Hg i rozkurczowe mniej niż 80 mm Hg, z prawidłowym ciśnieniem tętniczym — jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło mniej niż 130 mm Hg i rozkurczowe mniej niż 85 mm Hg, a u pozostałych osób z tej grupy ciśnienie wysokie prawidłowe. Natomiast naciśnienie rozpoznawano, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. W grupie tej ciężkie naciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło > 180 mm Hg lub rozkurczowe > 110 mm Hg, umiarkowane naciśnienie tętnicze rozpoznawano, jeżeli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło 160–179 mm Hg lub rozkurczowe 100–109 mm Hg; przy pośrednich wartościach ciśnienia tętniczego rozpoznawano naciśnienie łagodne. Podziału tego dokonano według zaleceń WHO/ISH z 1999 roku [3].

U wszystkich badanych osób zmierzono masę ciała, wzrost, obwód talii i bioder, z których wyliczono wskaźnik masy ciała (BMI — *body mass index*) i 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 [11], to znaczy przy sumie amplitudy załamek $S_{V1} + R_{V5/6} > 35$ mV.

W trakcie zbierania wywiadu każdą z osób pytano o palenie tytoniu aktualnie 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. Obliczeń dokonano kalkulatorem *Coronary Risk Assessor*. 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, cholesterol całkowity i cholesterol frakcji HDL. Osoby z ryzykiem wystąpienia incydentu wieńcowego w ciągu 10 lat poniżej 5% zaliczono do grupy niskiego ryzyka (LR — *low risk*), natomiast osoby, u których ryzyko to wynosiło powyżej 20%, zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka (HR — *high risk*).

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 do próbek zawierającej etylenodwuaminoceteroocyan (EDTA). Izolacji genomowego DNA dokonano metodą enzymatyczną za pomocą komercyjnego zestawu *Blood DNA Prep Plus*, A&A *Biotechnology* Gdańsk. Badanie polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* wykonano przy użyciu techniki polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP — *restriction fragment length polymorphism*), opisaną wcześniej przez Ramasawmy' a i wsp. [12]. Za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy DNA (PCR — *polymerase chain reaction*) amplifikowano region kodonu stop genu *ANP* przy użyciu aparatu do PCR z zastosowaniem termostabilnej polimerazy DNA (polimeraza Taq) oraz odpowiedniej pary primerów. W celu wykrycia tranzykcji T2238C produkty PCR poddawano trawieniu enzymem restrykcyjnym *ScaI* (*Promega*, Madison, Stany Zjednoczone). Następnie uzyskane fragmenty rozdzielano elektroforetycznie na 2-procentowych żelach agarozowych w celu identyfikacji poszczególnych alleli. Wizualizacji fragmentów restrykcyjnych na żelach agarozowych barwionych bromkiem etydyliny dokonywano przy użyciu transiluminatora UV. W badanym fragmencie genu istnieją 2 miejsca restrykcyjne dla enzymu *ScaI*. Badany polimorfizm polega na utracie jednego z miejsc restrykcyjnych genu, co prowadzi do wydłużenia produktu białkowego genu. Brak jednego miejsca restrykcyjnego dla enzymu *ScaI* określano jako allel *A1*, natomiast w przypadku dokonania cięcia przez *ScaI* w 2 miejscach określano jako allel *A2*. Obserwowano występowanie 3 genotypów: homozygot *A1A1* i *A2A2* oraz heterozygoty *A1A2*. Częstości genotypów pozostawały w zgodzie z równowagą Hardy'ego-Weinberga.

Badania biochemiczne wykonano w laboratorium Szpitala Specjalistycznego im. Św. Wojciecha Adalberta w Gdańsku Zaspie, prowadzonym przez magistra Edwarda Kulaszewskiego.

Analiza statystyczna

Wszystkie wyniki podano jako średnią arytmetyczną \pm odchylenie standardowe lub jako proporcje. Dla wszystkich obliczeń statystycznych przyjęto model: *A2A2 vs A1A1 + A1A2*. 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-Whitneya. Cechy jakościowe analizowano przy użyciu testu niezależności χ^2 . Wartość $p < 0,05$ przyjęto za statystycznie znaczącą. Obliczenia wykonano, korzystając z programu STATISTICA PL5.1. dla Windows 95.

Wyniki

W badanej grupie stwierdzono następujący rozkład genotypów *ANP*: *A2A2* — 69%, *A1A2* — 28%, *A1A1* — 3% u mężczyzn oraz *A2A2* — 69%, *A1A2* — 30%, *A1A1* — 1% u kobiet.

Ocena powiązania genotypów polimorfizmu *ANP* z nadciśnieniem tętniczym sugeruje większą częstość allelu *A1* u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zarówno u mężczyzn jak i kobiet, w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (odpowiednio 19% i 16% wśród mężczyzn oraz 20% i 12% wśród kobiet). Podobnie częstość występowania genotypów *A1A2* i/lub *A1A1* wydaje się większa w porównaniu z *A2A2* u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym niż z niepodwyższonym ciśnieniem tętniczym (odpowiednio 34% i 28% wśród mężczyzn oraz 38% i 24% wśród kobiet). Jednak obserwowane różnice częstości występowania podwyższonego ciśnienia tętniczego nie są statystycznie istotne (tab. I). Podobnie nie wykazano znaczących różnic w częstości występowania wariantów polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* w poszczególnych klasach ciśnienia tętniczego, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (tab. II).

Nie wykazaliśmy istotnych statystycznie różnic wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy osobami z różnymi genotypami polimorfizmu *ANP*. Wśród mężczyzn średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego u osób z genotypem *A2A2* wynosiły $133,6 \pm 20,5$ mm Hg, a z genotypem *A1A2* lub *A1A1* — $134,4 \pm 19,5$ mm Hg; natomiast rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio: $84,0 \pm 11,9$ mm Hg i $84,4 \pm 11,7$ mm Hg oraz amplitudy ciśnienia tętniczego odpowiednio: $49,6 \pm 3,7$ mm Hg i $50,0 \pm 13,1$ mm Hg. Średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiły wśród kobiet z genotypem *A2A2* $126,5 \pm 21,0$ mm Hg, a z genotypem *A1A2* lub *A1A1* — $131,8 \pm 22,0$ mm Hg, rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio: $82,2 \pm 12,9$ mm Hg i $83,3 \pm 14,9$ mm Hg oraz amplitudy ciśnienia tętniczego odpowiednio: $44,3 \pm 13,1$ mm Hg i $48,5 \pm 13,3$ mm Hg (tab. III). Obserwowane wyższe wartości ciśnienia skurczowego wśród kobiet z genotypem *A1A2* lub *A1A1* w porów-

Tabela I Częstości występowania alleli i genotypów polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* w grupach mężczyzn i kobiet z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym

Table I Distribution of *ANP* allele and genotypes frequency in normotensive and hypertensive men and women

	Prawidłowe ciśnienie tętnicze		Nadciśnienie tętnicze	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
A2 (%)	84	88	81	80
A1 (%)	16	12	19	20
Razem (%)	100	100	100	100
A2A2 (%)	72	76	66	62
A1A2 (%)	25	24	30	35
A1A1 (%)	3	–	4	3
Razem (%)	100	100	100	100

Różnice nieznamienne statystycznie

Tabela II Częstości występowania genotypów A2A2 i A1A2 + A1A1 polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* w poszczególnych grupach ciśnienia tętniczego

Table II Distribution of *ANP* genotypes in arterial hypertension subgroups of subjects

	Mężczyźni			Kobiety		
	A2A2 n (%)	A1A2 + A1A1 n (%)	Razem n (%)	A2A2 n (%)	A1A2 + A1A1 n (%)	Razem n (%)
Optymalne ciśnienie tętnicze	28 (68)	13 (32)	41 (100)	15 (71)	6 (29)	21 (100)
Prawidłowe ciśnienie tętnicze	55 (70)	24 (30)	79 (100)	9 (82)	2 (18)	11 (100)
Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze	44 (77)	13 (23)	57 (100)	7 (78)	2 (22)	9 (100)
Nadciśnienie łagodne	68 (64)	38 (36)	106 (100)	15 (63)	9 (37)	24 (100)
Nadciśnienie umiarkowane	32 (73)	12 (27)	44 (100)	5 (63)	3 (37)	8 (100)
Nadciśnienie ciężkie	11 (58)	8 (42)	19 (100)	3 (60)	2 (40)	5 (100)

Różnice nieznamienne statystycznie

Tabela III Średnie wartości skurczowego, rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz amplitudy ciśnienia w zależności od genotypu *ScaI* genu *ANP* w grupach mężczyzn i kobiet z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym

Table III Mean systolic, diastolic blood pressure and the pulse pressure in relation to distribution of *ANP* genotypes in normotensive and hypertensive men and women.

		Mężczyźni		Kobiety	
		A2A2	A1A2 + A1A1	A2A2	A1A2 + A1A1
Cała grupa	SBP [mm Hg]	133,6 ± 20,5	134,4 ± 19,5	126,5 ± 21,0	131,8 ± 22,0
	DBP [mm Hg]	84,0 ± 11,9	84,4 ± 11,7	82,2 ± 12,9	83,3 ± 14,9
	Amplituda ciśnienia [mm Hg]	49,6 ± 13,7	50,0 ± 13,1	44,3 ± 13,1	48,5 ± 13,3
Prawidłowe ciśnienie tętnicze	SBP [mm Hg]	120,1 ± 9,2	119,5 ± 9,6	113,2 ± 12,3	112,4 ± 14,6
	DBP [mm Hg]	75,8 ± 6,7	75,3 ± 5,8	73,6 ± 8,3	70,0 ± 9,7
	Amplituda ciśnienia [mm Hg]	44,3 ± 9,0	44,2 ± 8,7	39,7 ± 9,3	42,4 ± 9,7
Nadciśnienie tętnicze	SBP [mm Hg]	149,0 ± 18,9	147,2 ± 16,5	144,3 ± 16,7	145 ± 14,7
	DBP [mm Hg]	93,3 ± 9,5	92,3 ± 9,6	93,7 ± 7,9	92,9 ± 9,8
	Amplituda ciśnienia [mm Hg]	55,7 ± 15,6	54,9 ± 14,3	50,6 ± 14,9	52,9 ± 14,1

Różnice nieznamienne statystycznie

SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

naniu z kobietami z genotypem *A2A2* nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Podobna analiza w podgrupach osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i nadciśnieniem tętniczym również nie wykazała istotnych różnic statystycznych.

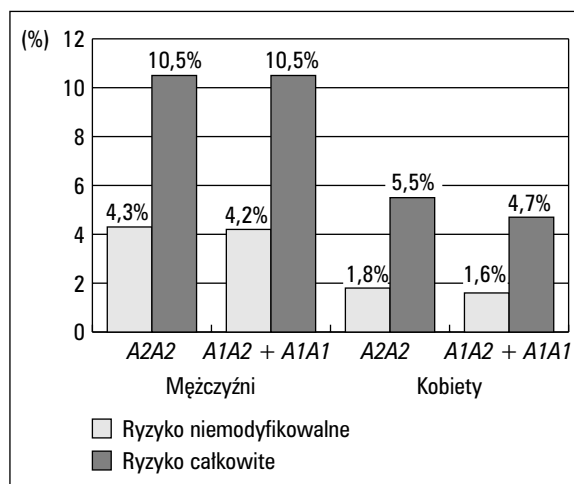
Nie stwierdzono występowania istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* między grupą osób niskiego ryzyka (< 5%) wystąpienia incydentu wieńcowego w okresie następnym 10 lat (*A2A2* — 44%, *A1A2* + *A1A1* — 25% u mężczyzn i *A2A2* — 63%, *A1A2* + *A1A1* — 33% u kobiet) i grupą osób wysokiego (> 20%) ryzyka (*A2A2* — 29%, *A1A2* + *A1A1* — 10% u mężczyzn i *A2A2* — 2%, *A1A2* + *A1A1* — 2% u kobiet). Średnia wartość całkowitego ryzyka incydentu wieńcowego oraz teoretycznego ryzyka po indywidualnie założonej, możliwej zmianie modyfikowalnych czynników ryzyka były niezależne od genotypu polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* dla obu płci (ryc. 1).

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

Dyskusja

W badanej grupie mężczyzn i kobiet bez jawnych klinicznie schorzeń sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycy nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy badanym polimorfizmem *ScaI* *ANP* i nadciśnieniem tętniczym ani innymi badanymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Podobnie nie wykazano istotnego związku pomiędzy wariantami polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* i ciśnieniem tętniczym wśród osób z chorobą wieńcową, z przebyłym zawałem serca i z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia, we wcześniej opublikowanej pracy [13]. Jednakże w uzyskanych przez nas wynikach widoczna jest, szczególnie w grupie kobiet, pewna tendencja do częstszego występowania allelu *A1* i genotypów *A1A2* i *A1A1* u osób z nadciśnieniem tętniczym. Nie osiąga ona jednak znamiennej istotności statystycznej.

Ponieważ brak jest badań poświęconych ekspresji polimorfizmu *ScaI* genu *ANP*, nie wiadomo, czy rzeczywiście różnice obserwowane na poziomie DNA pociągają za sobą różnice w budowie i aktywności ANP. Prace prowadzone w Polsce przez Ciechanowicza i wsp.



Rycina 1. Ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego w ciągu 10 lat, obliczone na podstawie algorytmu z Framingham Heart Study według genotypu *ANP* dla mężczyzn i kobiet

Figure 1. 10 year coronary event risk according to *ANP* genotype for men and women

wykazały związek tranżycji T na C nukleotydów 2238 i 2325 z wyższym stężeniem ANP w osoczu u pacjentów z sodowrażliwym nadciśnieniem tętniczym [14].

Znaczenie polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* zaobserwowano początkowo w badaniach eksperymentalnych, dotyczących genetycznego uwarunkowania aktywności ANP u zwierząt transgenicznych, przeprowadzonych przez Simona i wsp. [15]. Potwierdzeniem tych spostrzeżeń były badania związku różnych wariantów polimorficznych genu *ANP* z nadciśnieniem tętniczym w różnych grupach etnicznych, przeprowadzone przez Chianga i wsp. [16] oraz Barley i wsp. [5]. Tylko w populacjach pochodzenia afrykańskiego opisywali oni związek nadciśnienia z wariantami polimorfizmu genu *ANP*. Hipotezę o związku wariantów polimorficznych genu *ANP* z nadciśnieniem tętniczym potwierdzili także Rutledge i wsp., którzy wykazali częstsze występowanie allelu *A1* polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* w populacji Amerykanów afrykańskiego pochodzenia z nadciśnieniem sodowrażliwym [9].

Niepotwierdzenie tego związku w badanej grupie z regionu gdańskiego można tłumaczyć tym, że znaczenie ANP w patomechanizmie nadciśnienia sodowrażliwego różni się u przedstawicieli rasy białej i czarnej. Ograniczeniem naszego badania może też być niewystarczająca liczebność badanych, szczególnie kobiet, do wykazania możliwego niewielkiego, ale istotnego wpływu wariantów polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* na ciśnienie tętnicze [17, 18].

Różnorodne działania obwodowe ANP, do których należy między innymi bezpośrednio działanie naczyniorozszerzające, interakcje z wieloma substancjami wazoaaktywnymi, w tym wytwarzanymi przez komórki śródbłonka naczyń oraz przeciwstawne działanie wo-

Tabela IV Podstawowe czynniki ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych według genotypów polimorfizmu *Scal ANP* wśród mężczyzn i kobiet**Table IV** Common atherosclerosis risk factors by the *Scal ANP* genotypes in men and women

	Mężczyźni		Kobiety	
	A2A2	A1A2 + A1A1	A2A2	A1A2 + A1A1
Wiek (lata)	44,1 ± 9,6	44,0 ± 9,3	46,2 ± 6,7	44,3 ± 9,1
TC [mg/dl]	225,9 ± 7,7	226,6 ± 50,9	231,6 ± 41,2	218,2 ± 47,4
TG [mg/dl]	147,8 ± 91,0	146,0 ± 83,3	118,9 ± 60,7	103,7 ± 58,5
HDL [mg/dl]	46,4 ± 17,6	46,4 ± 13,4	54,8 ± 13,4	61,3 ± 17,9
LDL [mg/dl]	149,5 ± 43,9	150,4 ± 48,2	153,0 ± 36,4	141,3 ± 42,2
CH/HDL	5,4 ± 2,0	5,3 ± 2,1	4,5 ± 1,6	3,9 ± 2,0
Glukoza [mg/dl]	86,9 ± 13,2	87,2 ± 17,7	86,5 ± 17,4	81,9 ± 12,2
Wzrost [cm]	174,5 ± 6,5	173,5 ± 7,1	161,5 ± 5,3	160,1 ± 5,0
Masa ciała [kg]	82,9 ± 11,4	81,5 ± 13,2	68,5 ± 14,3	68,3 ± 14,5
Obwód bioder [cm]	102,9 ± 7,3	102,3 ± 6,8	104,2 ± 10,7	103,1 ± 11,8
Obwód talii [cm]	96,1 ± 10,3	95,6 ± 10,3	90,5 ± 13,4	90,5 ± 14,5
BMI [kg/m ²]	27,3 ± 3,8	27,0 ± 3,9	26,3 ± 5,6	26,7 ± 6,4
WHR	0,933 ± 0,06	0,934 ± 0,07	0,869 ± 0,09	0,876 ± 0,08
Palenie tytoniu (%)	54	49	56	67
Nadwaga (%)	70	67	55	45
Hipercholesterolemia (%)	49	52	61	63
Hipertrójglicerydemia (%)	5	3	–	–
Hiperlipidemia mieszana (%)	19	15	13	4

Różnice nieznamienne statystycznie

bec poszczególnych ogniw układu renina-angiotensyna-aldosteron [1, 12], a także właściwości antyproliferacyjne ANP wobec mięśni gładkich ściany naczyń oraz komórek układu immunologicznego, głównie makrofagów [13] i ośrodkowe działanie sympatykolityczne ANP wskazują na potencjalny związek polimorfizmu *Scal* genu *ANP* w patogenezie miażdżycy pochodnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z kardiomiopatią zastoinową wykryto związek allele *A2* z częstszym występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu, zmniejszoną wydolnością wysiłkową oraz wzrostem wymiaru skurczowego lewej komory [21]. Zaś u osób z pierwotną kardiomiopatią przerosłą obserwowano znacznie częstsze występowanie genotypu *A2A2* u chorych z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca według kryteriów klasyfikacji *New York Heart Association* [22]. W badanej przez autorów grupie młodszych (poniżej 50 rż.) pacjentów z chorobą wieńcową wykazano istotny związek genotypu *A2A2* z występowaniem zawału serca zarówno u osób z nadciśnieniem tętniczym, jak i bez [13]. Jednak nie obserwowano związku polimorfizmu *Scal* genu *ANP* ze stopniem zaawansowania miażdżycy naczyń wieńcowych u tych chorych.

Wnioski

Obecność określonego wariantu polimorficznego *Scal* genu *ANP* 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 miażdżycy pochodnych.

Streszczenie

Wstęp Ważne miejsce w patofizjologii chorób układu krążenia zajmują peptydy natriuretyczne. Zaangażowane są one głównie w regulację gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu i ciśnienia tętniczego poprzez działanie na układ sercowo-naczyniowy, nerki i centralny układ nerwowy. Celem pracy było zbadanie rozkładu wariantów polimorficznych genu kodującego przedsiorkowy peptyd natriuretyczny (gen *ANP*) w grupie osób bez jawnych klinicznie schorzeń miażdżycy pochodnych. Rozkład polimorfizmu genu

ANP porównano z rozkładem wysokości ciśnienia tętniczego oraz czynników ryzyka miażdżycy.

Materiał i metody Badaniem objęto 424 osób, 346 mężczyzn w wieku 44 ± 9 lat i 78 kobiet w wieku 45 ± 7 lat, u których nie rozpoznawano wcześniej jawnych schorzeń miażdżycopochodnych. U każdego badanego określono na czczo poziom glikemii i frakcji lipidów. Ponadto zmierzono ciśnienie tętnicze, masę ciała, wzrost, obwód talii i bioder oraz zarejestrowano elektrokardiogram. Analizę polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* przeprowadzono za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy DNA.

Wyniki Nie stwierdzono występowania istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* między grupą mężczyzn bez nadciśnienia (*A2A2* — 72%, *A2A1* + *A1A1* — 28%) i z nadciśnieniem tętniczym (*A2A2* — 66%, *A2A1* + *A1A1* — 34%) oraz kobiet (odpowiednio *A2A2* — 76%, *A2A1* + *A1A1* — 24% oraz *A2A2* — 62%, *A2A1* + *A1A1* — 38%) ani między podgrupami ciśnienia tętniczego dla obu płci. Podobnie nie wykazano różnic w częstości występowania alleli *A1* i *A2* między grupą bez nadciśnienia (allel *A1* — 16%, allel *A2* — 84% u mężczyzn i allel *A1* — 12%, allel *A2* — 88% u kobiet) i z nadciśnieniem tętniczym (allel *A1* — 19%, allel *A2* — 81% u mężczyzn i allel *A1* — 20%, allel *A2* — 80% u kobiet). Rozkłady badanych czynników ryzyka miażdżycy także były niezależne od genotypu polimorfizmu *ScaI* genu *ANP*. Nie stwierdzono występowania istotnych różnic w rozkładzie genotypów polimorfizmu *ScaI* genu *ANP* między grupą osób niskiego (< 5%) i wysokiego (> 20%) ryzyka incydentu wieńcowego dla mężczyzn i kobiet.

Wnioski Obecność określonego wariantu polimorficznego genu *ANP* najprawdopodobniej nie ma znacznego wpływu na ciśnienie tętnicze.

słowa kluczowe: polimorfizm *ScaI* genu przedsionkowego peptydu natriuretycznego, nadciśnienie tętnicze, czynniki ryzyka miażdżycy

Nadciśnienie Tętnicze 1999, tom 3, nr 4, strony 227–333.

Piśmiennictwo

- Levin E., Gardner D., Samson W.: Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 321–327.
- Iivanainen A., Tikkanen I., Tilvis R. i wsp.: Associations between atrial natriuretic peptides, echocardiographic findings and mortality in an elderly population sample. *J. Intern. Med.* 1997, 241, 261–268.
- Januszewicz A.: *Nadciśnienie Tętnicze*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 1997, 28–31.
- John S., Krege J., Oliver P. i wsp.: Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995, 267, 679–681.
- Barley J., Carter N., Cruickshank J. i wsp.: Renin and atrial natriuretic peptide restriction fragment length polymorphisms: association with ethnicity and blood pressure. *J. Hypertens.* 1991, 9, 993–996.
- Schorr U., Beige J., Ringel J. i wsp.: HpaII polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene and the blood pressure response to salt intake in normotensive men. *J. Hypertens.* 1997, 15, 715–718.
- Nemer M., Chambertand M., Sirois D. i wsp.: Gene structure of human cardiac hormone precursor, pronatriodilantin. *Nature* 1984, 312, 654–656.
- Masharani U., Nakashima P., Lim D., Frossard P.: NsiI and ScaI restriction fragment length polymorphisms at the atrial natriuretic peptides (ANP) gene locus. *Hum. Genet.* 1988, 80, 307.
- Rutledge D., Sun Y., Ross E.: Polymorphisms within the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1995, 13, 953–955.
- 1999 World Health Organisation — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 2, 151–184.
- Sokolow M., Lyon T.: The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limbs leads. *Am. Heart J.* 1949, 38, 273.
- Uusimaa P., Ikaheimo M., Ruskoaho H. i wsp.: Release of atrial natriuretic peptide in relation to metabolic changes during myocardial ischaemia induced by coronary angioplasty. *Eur. Heart J.* 1993, 14, 682–686.
- Gruchała M., Cieciewicz D., Targoński R.: Polimorfizm *ScaI* genu przedsionkowego peptydu natriuretycznego u osób poniżej 50 roku życia z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia. *Nadciśnienie Tętnicze* 1998, 2, 166–172.
- Ciechanowicz A., Widecka K., Kaczmarczyk M., Naruszewicz M., Czekalski S.: Genetyczna determinacja stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego w nadciśnieniu sodowrażliwym. *Nadciśnienie tętnicze* 1998, 2 (streszczenie), 40 (supl.).
- John S., Krege J., Oliver P. i wsp.: Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995, 267, 679–681.
- Chiang F., Tseng C., Hsu K. i wsp.: Atrial natriuretic peptide gene polymorphism is not associated with essential hypertension: evidence of association with ethnic origin. *J. Hum. Hypertens.* 1996, 10, 334.
- Todd J.A.: Interpretation of results from genetic studies of multifactorial diseases. *Lancet* 1999, 354 (supl I), 15–16.
- Andrieu N., Goldstein A.M.: Epidemiologic and genetic approaches in the study of gene-environment interaction: an overview of available methods. *Epidemiol. Rev.* 1998, 20, 2, 137–147.
- Hirata K., Akita H., Yokoyama M., Watanabe Y.: Impaired vasodilatory response to atrial natriuretic peptide during atherosclerosis progression. *Atherosclerosis* 1992, 12, 99–105.
- Biselli R., Farrace S., De Simone C., Fattarossi A.: Potentiation of human polymorphonuclear leukocyte activation by atrial natriuretic peptide. Inhibitory effect of carnitine congeners. *Inflammation* 1996, 20, 33–42.
- Richter D., Soccio M., Needham E. i wsp.: Investigation the atrial natriuretic peptide gene in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1997, 18 (supl.), 911, (streszczenie)
- Richter D., Soccio M., Needham E. i wsp.: Investigation of *ScaI* ANP gene polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1997, 18 (supl.), P2293, (streszczenie).