

# Polimorfizm insercyjno-deleccyjny (I/D) genu ACE u kobiet ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała

The insertion/deletion polymorphism (I/D) of the ACE gene in pregnant women with excessive weight gain

Drewno Krzysztof<sup>1</sup>, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka<sup>1</sup>, Nowocień Grzegorz<sup>2</sup>, Bogacz Anna<sup>3</sup>, Kurzawińska Grażyna<sup>1</sup>, Kaluba-Skotarczak Agnieszka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Katedry Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Miejskiego im. F. Raszei w Poznaniu

<sup>3</sup> Zakład Genetyki i Biotechnologii Instytutu Roślin i Przetworów Zielarskich w Poznaniu

## Streszczenie

**Wstęp:** Przyrost masy ciała uwarunkowany jest stylem życia, jak również wieloma czynnikami środowiskowymi oraz genetycznymi. Ostatnie badania sugerują, że układ renina-angiotensyna (RAS) odgrywa istotną rolę we wzroście i różnicowaniu adipocytów poprzez działanie angiotensyny II, przez co może mieć znaczenie w rozwoju nadmiernego przyrostu masy ciała.

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena częstości występowania i znaczenia polimorfizmu insercyjno-delecyjnego (I/D) genu ACE u kobiet ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała.

**Materiały i metody:** Przebadano grupę 212 ciężarnych kobiet, w tym 107 ciężarnych z prawidłowym ( $\Delta\text{BMI} \leq 5$ ) oraz 105 ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała ( $\Delta\text{BMI} > 5$ ). Genomowe DNA izolowano z obwodowej krwi żyłnej. Polimorfizm I/D genu ACE określano przy zastosowaniu reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR).

**Wyniki:** W przeprowadzonym badaniu nie odnotowano statystycznie większej częstości występowania genotypów ACE w żadnej z dwóch badanych grup kobiet, tj. z prawidłowym i nadmiernym przyrostem masy ciała. Zaobserwowano jedynie przewagę występowania genotypu II w grupie z nadmiernym przyrostem masy ciała (33,3 vs 21,5%,  $p=ns$ ). Podobne obserwacje odnosiły się do częstości występowania allele I w grupie nadmiernym przyrostem masy ciała (55,2 vs 45,8%,  $p=ns$ ). Rozkład wartości badanych genotypów był zgodny z prawem Hardy-Weinberga dla wartości oczekiwanych.

**Wnioski:** Mimo obserwowanej przewagi występowania genotypu II oraz allele I w grupie ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ( $\Delta\text{BMI} > 5$ ) nie można wskazać ścisłej korelacji genotypu II z większym ryzykiem wystąpienia nadwagi (brak istotności statystycznej). Wyniki te powinny zostać zweryfikowane w większej liczbie grupie kobiet ciężarnych. Na tym etapie badań rezultaty pracy nie sugerują istnienia związku polimorfizmu I/D genu ACE z przyrostem masy ciała w badanej grupie kobiet ciężarnych.

Słowa kluczowe: **cięża / przyrost ciężaru ciała / przyrost ciężaru ciała – genetyka /  
/ wskaźnik masy ciała / otyłość – genetyka / polimorfizm genetyczny /  
/ delecja genu / genotyp / allele /**

## Adres do korespondencji:

Klinika Perinatologii i Chorób KobięcychUM w Poznaniu  
60-535 Poznań, ul. Polna 33  
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 05.04.2007  
Zaakceptowano do druku: 20.05.2007

## Abstract

**Introduction:** The body mass gain is conditioned by lifestyle, as well as many environmental and genetic factors. Recent studies suggest that renin-angiotensin system (RAS) plays a fundamental role in process of growth and differentiation of adipocytes through the acting of angiotensin II and seems to be a significant factor in excessive weight gain development. The purpose of this study was to determine the frequency and significance of insertion/deletion polymorphism (I/D) of the ACE gene in pregnant women with excessive weight gain.

**Materials and methods:** The examined group consisted of 212 pregnant women, including 107 women with normal ( $\Delta\text{BMI}\leq 5$ ) and 105 women with excessive weight gain ( $\Delta\text{BMI}>5$ ). Genomic DNA was extracted from venous blood. The I/D polymorphism of ACE gene was determined by polymerase chain reaction (PCR).

**Results:** During the course of the study we did not observe the statistically significant higher frequency of ACE genotypes in any of the two investigated groups of women with normal and excessive weight gain. Nevertheless, an overrepresentation of II genotype frequency in group with excessive weight gain has been observed (33,3 vs 21,5%,  $p=ns$ ). The same findings were visible as far as the frequency of I allele in group with excessive weight gain was concerned (55,2 vs 45,8%,  $p=ns$ ). The frequency of observed genotypes was in agreement with Hardy-Weinberg equilibrium.

**Conclusions:** Although overrepresentation of II genotype and I allele in the group of pregnant women with excessive weight gain ( $\Delta\text{BMI}>5$ ) has been observed, a close correlation between II genotype and higher risk of overweight could be not indicated (due to the lack of significant difference). The results should be confirmed in a more numerous group of pregnant women. At this stage the results of the study did not suggested the presence of association of I/D polymorphism of ACE gene with weight gain in investigated group of pregnant women.

Key words: **pregnancy / body mass index / obesity – genetics / polymorphisn genetic / alleles / genotype / body weight /**

## Wstęp

Nadmierny przyrost masy ciała prowadzący do powstania otyłości, także u ciężarnych, uwarunkowany jest przede wszystkim wpływem czynników środowiskowych, jak również niewłaściwym stylem życia (nieprawidłowa lub nadmierna dieta, stres). W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na udział czynników genetycznych w powstawaniu i rozwoju tej patologii [1]. Dynamiczny rozwój badań prowadzonych w tym kierunku wynika z faktu, że nadmierny przyrost masy ciała przyczynia się nie tylko do wystąpienia otyłości, ale także zwiększa ryzyko zachorowalności na wiele innych chorób, jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, kamica pęcherzyka żółciowego czy zmiany zwyrodnieniowe układu kostno-stawowego.

Stwierdzono silny związek między występowaniem otyłości, nadciśnienia oraz funkcjonowaniem układu renina-angiotensyna (RAS – *renin-angiotensin system*) [2].

Układ RAS uznawany jest za jeden z najistotniejszych mechanizmów w organizmie ludzkim regulujących napięcie naczyń krwionośnych, ciśnienie tętnicze krwi i hemostazę objętościową ustroju. Od niedawna sugeruje się również, że układ ten może odgrywać kluczową rolę w patogenezie chorób metabolicznych. W toku badań eksperymentalnych wykazano lokalną ekspresję genów układu RAS w tkance tłuszczowej zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Końcowy efektor układu – angiotensyna II – prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w procesie wzrostu i różnicowania adipocytów, wpływając jednocześnie na adipogenezę i metabolizm adipocytów [3, 4].

Badania *in vitro* wskazują, że zwiększona aktywność enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE – *angiotensin I converting enzyme*), a tym samym wyższe stężenie angiotensyny II może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia otyłości. Angiotensyna II przyspiesza również przemianę preadipocytów do adipocytów przyczyniając się w ten sposób do formowania tkanki tłuszczowej, co prowadzi do wzrostu masy, a także wskaźnika masy ciała (BMI – *body mass index*) [5, 6].

Sugeruje się ponadto związek między stężeniem angiotensynogenu, osoczową aktywnością reniny, enzymu ACE a wartością BMI [7, 8, 9]. Stąd doniesienia z ostatnich lat sugerują, że polimorfizm genów kodujących poszczególne składniki układu RAS, w tym także genu ACE, może mieć istotny wpływ na przyrost masy ciała u ludzi [2, 4, 10, 11, 12, 13].

Gen ACE zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 17 (17q23, długość 21 kilo par zasad, 26 eksonów, 25 intronów) [14, 15]. W genie tym opisano szereg polimorfizmów, z których najlepiej poznanym jest polimorfizm insercyjno-deleccyjny (I/D) spowodowany obecnością lub brakiem 287 par zasad w sekwencji *Alu* repetytywnej intronu 16. Uważa się, że intron 16 ma regulujący wpływ na aktywność enzymu ACE, stąd delecja prowadzi do powstania formy enzymu o wyższej aktywności, podczas gdy insercja powoduje powstanie enzymu o aktywności niższej [16, 17, 18].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania i znaczenia polimorfizmu insercyjno-delecyjnego (I/D) genu ACE u kobiet ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała.

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie 212 ciężarnych, będących pod opieką Zespołu Poradni SPZOZ Ginekologiczno-Położniczego Szpitala UM w Poznaniu, a następnie hospitalizowanych w obrębie Sali Porodowej i w Klinice Perinatologii i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2002-2006. U każdej z pacjentek przeprowadzono pomiar wzrostu, masy ciała oraz obliczano wskaźnik masy ciała (BMI – *body mass index*). Po raz kolejny takie pomiary przeprowadzono w 3 dobie po porodzie. Na podstawie różnicy obydwu wskaźników BMI (przed ciążą i po porodzie) obliczano przyrost masy ciała ( $\Delta\text{BMI}$ ) i ostatecznie kwalifikowano pacjentki do odpowiednich grup z prawidłowym i nadmiernym przyrostem masy ciała).

Polimorfizm insercyjno-delecyjny (I/D) genu ACE u kobiet ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała.

W grupie ciężarnych z prawidłowym przyrostem masy ciała ( $\Delta\text{BMI} \leq 5$ ) znalazło się 107 pacjentek, natomiast w grupie nadmiernym przyrostem masy ciała ( $\Delta\text{BMI} > 5$ ) – 105 kobiet ciężarnych. Wiek badanych w obydwu grupach nie różnił się istotnie statystycznie i wynosił odpowiednio  $27,2 \pm 4,2$  lata w grupie z prawidłowym i  $27,6 \pm 4,6$  lat w grupie z nadmiernym przyrostem masy ciała. Z grupy wyłączono ciężarne z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Do badania kwalifikowano pacjentki w ciąży pojedynczej, rasy białej, które były mieszkankami regionu Wielkopolski. Ponadto u każdej ciężarnej porównywano obwód talii i bioder przed ciążą, co wykorzystano do obliczania wskaźnika talia-biodro (WHR – *waist-hip ratio*). W obydwu badanych grupach porównywano także masę urodzeniową dziecka, masę łożyska, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe (tabela I). Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UM w Poznaniu.

Genomowy DNA izolowano z leukocytów krwi wykorzystując zestaw do izolacji DNA-QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Niemcy). W celu oznaczenia polimorfizmu insercyjno-delecyjnego genu ACE przeprowadzano reakcję łańcuchową polimerazy (PCR – *polymerase chain reaction*) pozwalającą amplifikować pojedynczy fragment intronu 16 genu konwertazy angiotensynowej. Do reakcji użyto swoistych starterów oligonukleotydowych, opisanych po raz pierwszy przez Rigat i wsp. (1992) o następujących sekwencjach: ACE-F 5'CTG gAg ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3' oraz ACE-R 5'gAT gTG gCC ATC ACA TTC gTC AgA T3' [19].

Dla wszystkich prób przygotowano mieszaninę reakcyjną zawierającą: 1x Taq-Bufor (Fermentas, Litwa); 2,5mM MgCL<sub>2</sub> (Fermentas, Litwa); 7,5nmoli dNTPs (GeneCraft, Niemcy), 10pmoli każdego startera (Tib MolBiol, Polska) i 1 jedn. polimerazy Taq (Fermentas, Litwa), którą następnie rozdzielono do probówek zawierających badane DNA. Reakcję PCR prowadzono w termocyklerze PTC-200 (MJ Research, USA) w następujących warunkach: denaturacja wstępna w 94°C przez 5 min., 30 cykli – denaturacja w 95°C 0,5min., hybrydacja w 62°C 1min., elongacja w 72°C 1min. – oraz końcowe wydłużanie w 72°C przez 10min. Schłodzoną do około 4°C mieszaninę produktu reakcji PCR rozdzielono elektroforetycznie na 1,5% żelu agarozowym (80V, 120min.). W przypadku delekcji obserwowano obecność fragmentów o długości 193 par zasad (homozygota DD), przy obecności insercji fragmenty miały długość 480 par zasad (homozygota II). Pojawienie się prążków o długości 193 oraz 480 par zasad świadczyło o obecności genotypu heterozygotycznego ID.

W metodzie opisanej przez Rigat i wsp. krótszy allel D niekiedy amplifikuje się bardziej efektywnie niż dłuższy allel I, co może być przyczyną mylnego odczytania genotypów ID oraz DD po ich rozdziale elektroforetycznym. Jako pierwszy na ten fakt zwrócił uwagę Shanmuagam i wsp. w 1993 roku [20]. Prawdopodobieństwo takiej pomyłki jest szacowane na około 5-10% [21, 22]. Dlatego w powyżej pracy celem weryfikacji wyników użyto dodatkowego startera proponowanego przez Ueda i wsp. (1996), specyficznego dla insercji, o następującej sekwencji: 5' Tgg gAT TAC Agg CgT gAT ACA g 3'. Zastosowanie tego startera razem ze starterem sensownym (ACE-F) w kolejnej reakcji PCR pozwoliło na otrzymanie prążka wielkości 160 par zasad w przypadku allela I, natomiast w przy-

padku obecności allela D nie obserwowano amplifikacji [21].

Analiza statystyczna przeprowadzona została przy zastosowaniu programu SPSS v. 11.5. Za statystycznie istotną uznawano wartość p mniejszą od 0,05.

## Wyniki

W trakcie obserwacji 212 pacjentek objętych badaniem stwierdzono różnicę w przyroście masy ciała w ciąży ( $6,8$  vs  $2,8\text{kg/m}^2$ , różnica istotna statystycznie), co pozwoliło na wydzielenie dwóch grup kobiet z prawidłowym i nadmiernym przyrostem masy ciała.

W grupie kobiet z nadmiernym przyrostem masy ciała zaobserwowano wyższą masę ciała ( $58,4$  vs  $55,5\text{kg}$ ) oraz wskaźnik BMI ( $21,2$  vs  $19,9\text{kg/m}^2$ ) przed ciążą w porównaniu do grupy o prawidłowym przyroście masy ciała (różnice statystycznie istotne). W grupie kobiet z nadmiernym przyrostem masy ciała odnotowano również wyższą masę ciała po porodzie ( $77,0$  vs  $62,7\text{kg}$ ) (różnica statystycznie istotna). Statystycznie istotnie różniły się również obwody talii i bioder przed ciążą, natomiast wskaźnik WHR przed ciążą nie różnił się istotnie między badanymi grupami. Stwierdzono istotnie statystycznie większą masę urodzeniową dzieci kobiet z nadmiernym przyrostem masy ciała ( $p=0,0004$ ). Ciekawą obserwacją była również wyższa wartość ciśnienia skurczowego ( $115,0$  vs  $110,0\text{mmHg}$ ) i rozkurczowego ( $71,0$  vs  $67,0\text{mmHg}$ ) w grupie kobiet z nadmiernym przyrostem masy ciała (różnica istotna statystycznie) (Tabela I).

W przeprowadzonym badaniu nie odnotowano statystycznie większej częstości występowania genotypów ACE w żadnej z dwóch badanych grup kobiet z prawidłowym i nadmiernym przyrostem masy ciała. Zaobserwowano jedynie przewagę występowania genotypu II w tej grupie w porównaniu do grupy ciężarnych z prawidłowym przyrostem masy ciała ( $\Delta\text{BMI} \leq 5$ ) ( $33,3$  vs  $21,5\%$ ). Z wyznaczonej wartości ryzyka względnego wynika natomiast, że występowanie genotypów II oraz DD nie zwiększa możliwości wystąpienia nadmiernego przyrostu masy ciała u kobiet ciężarnych. Rozkład wartości badanych genotypów był zgodny z prawem Hardy-Weinberga dla wartości oczekiwanych. Podobne obserwacje odnosiły się do częstości występowania alleli I oraz D w badanych grupach (brak statystycznie istotnej zależności,  $p=0,0530$ ) (Tabela II).

## Dyskusja

Możliwy związek polimorfizmu I/D genu ACE z wystąpieniem nadwagi i otyłości poparty jest coraz większą liczbą doniesień naukowych. Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm ten związany może być z wyższą ekspresją i aktywnością ACE w tkance tłuszczowej co następczo, poprzez zwiększony poziom angiotensyny II, przyspiesza przyrost tkanki tłuszczowej. Wykazano również, że wzrost tkanki tłuszczowej jest powiązany z redukcją tempa usuwania glukozy z krwi, co w efekcie prowadzi do wzrostu insulinooporności i rozwoju otyłości [4]. W tym świetle fakt podjęcia w ostatnich latach badań nad wpływem polimorfizmu I/D genu ACE na przyrost masy ciała i rozwój otyłości znajduje pełne uzasadnienie. Wyniki opublikowanych dotychczas badań dotyczą populacji mężczyzn i kobiet nieciężarnych. W naszej pracy podjęliśmy próbę rozważenia związku polimorfizmu ACE z pojawianiem się nadmiernej masy ciała i rozwojem otyłości.

Drewno Krzysztof et al.

**Tabela I.** Porównanie danych klinicznych w grupach ciężarnych z prawidłowym ( $\Delta\text{BMI} \leq 5$ ) oraz nadmiernym ( $\Delta\text{BMI} > 5$ ) przyrostem masy ciała.

|                                     | $\Delta\text{BMI} \leq 5$<br>średnia $\pm$ SD<br>mediana | $\Delta\text{BMI} > 5$<br>średnia $\pm$ SD<br>mediana | istotność<br>statystyczna<br>p |
|-------------------------------------|--|---|--------------------------------|
| liczebność (n)                      | 107  | 105   |                                |
| wiek (lata)                         | 27,2 $\pm$ 4,2<br>26,0                                   | 27,6 $\pm$ 4,6<br>27,0                                | 0,3171                         |
| wiek pierwszej<br>miesiączki (lata) | 14,0 $\pm$ 1,4<br>14,0                                   | 13,0 $\pm$ 1,5<br>13,0                                | 0,0730                         |
| wzrost (cm)                         | 167,0 $\pm$ 5,7<br>168,0                                 | 166,0 $\pm$ 5,1<br>165,0                              | 0,2008                         |
| masa ciała<br>przed ciążą (kg)      | 55,5 $\pm$ 5,7<br>55,0                                   | 58,4 $\pm$ 6,2<br>58,0                                | <b>0,0006</b>                  |
| masa ciała<br>po porodzie (kg)      | 62,7 $\pm$ 8,6<br>63,2                                   | 77,0 $\pm$ 8,4<br>76,0                                | <b>0,0000</b>                  |
| BMI przed ciążą                     | 19,9 $\pm$ 1,6<br>19,8                                   | 21,2 $\pm$ 2,1<br>21,0                                | <b>0,00002</b>                 |
| BMI po porodzie                     | 22,7 $\pm$ 1,8<br>22,8                                   | 27,9 $\pm$ 2,7<br>27,8                                | <b>0,0000</b>                  |
| $\Delta\text{BMI}$ w ciąży          | 2,8 $\pm$ 1,0<br>2,7                                     | 6,8 $\pm$ 1,2<br>6,5                                  | <b>0,0000</b>                  |
| obwód talii<br>przed ciążą (cm)     | 68,0 $\pm$ 4,2<br>68,0                                   | 69,9 $\pm$ 5,6<br>70,0                                | <b>0,0034</b>                  |
| obwód bioder<br>przed ciążą (cm)    | 94,0 $\pm$ 4,5<br>94,0                                   | 96,6 $\pm$ 6,6<br>97,0                                | <b>0,0000</b>                  |
| WHR przed ciążą                     | 0,72 $\pm$ 0,05<br>0,71                                  | 0,72 $\pm$ 0,05<br>0,71                               | 0,7935                         |
| masa urodzeniowa<br>dziecka (g)     | 3388,0 $\pm$ 462,3<br>3410,0                             | 3604,0 $\pm$ 419,8<br>3585,0                          | <b>0,0004</b>                  |
| masa łożyska (g)                    | 613,0 $\pm$ 132,2<br>600,0                               | 633,0 $\pm$ 121,0<br>620,0                            | 0,2078                         |
| ciśnienie skurczowe<br>(mmHg)       | 110,0 $\pm$ 10,5<br>110,0                                | 115,0 $\pm$ 11,2<br>120,0                             | <b>0,0000</b>                  |
| ciśnienie rozkurczowe<br>(mmHg)     | 67,0 $\pm$ 7,3<br>70,0                                   | 71,0 $\pm$ 8,9<br>70,0                                | <b>0,0003</b>                  |

BMI – indeks masy ciała,  $\Delta\text{BMI}$  – przyrost masy ciała,  
WHR – wskaźnik talia-biodro, p – istotność statystyczna

Prace Strazzullo i wsp. przeprowadzone wśród mężczyzn wykazały korelację między występowaniem genotypu DD genu ACE a wzrostem indeksu masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu do osobników z genotypem ID i II [10]. Inni autorzy stwierdzili dodatkowo u homozygot DD występowanie insulinooporności i tendencję do rozwoju nadwagi, a tym samym do wystąpienia przedwczesnego zawału serca [23]. W przeprowadzonych eksperymentach podkreślono również fakt, że zahamowanie aktywności ACE może być związane ze znaczną utratą masy ciała [24].

Odmienne obserwacje wskazują na częstsze występowanie allele I wśród pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2 [12, 13].

Tą odwrótną zależność znaleziono w pracach Ryan'a i wsp. oraz Katsuya i wsp., gdzie wykazano, że obecność genotypu DD u kobiet z nadwagą wiąże się z wyższą insulinowrażliwością i tym samym ze wzrostem wykorzystania glukozy przez komórki organizmu w porównaniu z homozygotami II [4, 11].

Uzyskane wyniki jednocześnie wskazują, że obecność genotypu DD prowadzi do zmniejszenia wskaźnika BMI [11]. Zaobserwowano również, że kobiety o genotypie II wykazują oporność insulinową i wyższe ryzyko zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego i na cukrzycę typu 2 [4]. Natomiast u normotensyjnych pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdzono, że infuzja angiotensyny II zwiększa wrażliwość insulinową [25].

Istnieją także prace sugerujące brak związku między polimorfizmem ACE, wystąpieniem otyłości i wzrostem indeksu masy ciała [26, 27]. Otrzymanie tak zróżnicowanych wyników można tłumaczyć różnicą płci, niejednorodnym pochodzeniem etnicznym grup badanych, różnicami genetycznymi pomiędzy rasami, zbyt małą liczbą przebadanych uczestników, jak też znacznym udziałem czynników środowiskowych w powstawaniu otyłości. Wszystkie powyższe punkty mogą powodować trudności we właściwej ocenie związku między poszczególnymi genotypami ACE a rozwojem tej patologii.

W prezentowanej pracy analizowano częstość występowania poszczególnych genotypów oraz alleli polimorfizmu I/D genu ACE u kobiet ciężarnych z prawidłowym i nadmiernym przyrostem masy ciała z uwzględnieniem zgromadzonych danych klinicznych. Nie zaobserwowano korelacji występowania genotypów ACE z nadmiernym przyrostem masy ciała u ciężarnych. Stwierdzono jedynie przewagę występowania genotypu II w grupie z  $\Delta\text{BMI} > 5$  w porównaniu do grupy  $\Delta\text{BMI} \leq 5$  (33,3 vs 21,5%). Częstość występowania allele I również była większa w grupie ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała (55,2 vs 45,8%).

Brak korelacji występowania genotypu DD z nadmiernym przyrostem masy ciała u ciężarnych oraz nieistotna statystycznie przewaga genotypu II w grupie ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała sugerują brak wpływu badanego polimorfizmu I/D genu ACE na przyrost masy ciała w przedstawianej grupie ciężarnych. Dalsze badania na tym problemem wymagają określenia dokładnego mechanizmu komórkowego, który pozwoliłby wyjaśnić podłoże nadmiernego przyrostu masy ciała i rozwoju otyłości w powiązaniu z wariantami genu ACE.

W świetle badań epidemiologicznych wskazujących jak wiele osób zagrożonych jest nadwagą i otyłością oraz danymi wskazującymi na powikłania jakie ona powoduje, także u kobiet ciężarnych, coraz większego znaczenia nabiera poszukiwanie genetycznych podstaw tej choroby. Badania genetyczne nad rozwojem otyłości dotyczące znaczenia polimorfizmu I/D genu ACE, jak również innych genów kandydujących [1, 6, 9] mogą doprowadzić do opracowywania molekularnych testów diagnostycznych, których wyniki przyczynią się do szybszego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku tej patologii.

Polimorfizm insercyjno-delecyjny (I/D) genu ACE u kobiet ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała.

Tabela II. Porównanie grup ciężarnych z prawidłowym ( $\Delta\text{BMI} \leq 5$ ) i nadmiernym ( $\Delta\text{BMI} > 5$ ) przyrostem masy ciała w ciąży pod względem genotypów i obecności alleli genu ACE.

| Genotypy ACE | Ciężarne z $\Delta\text{BMI} \leq 5$ |                      | Ciężarne z $\Delta\text{BMI} > 5$ |                      | R.R. | 95% P.U.  |
|--------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|------|-----------|
|              | Wart.obserw.<br>n (%)                | Wart.oczekiw.<br>(%) | Wart.obserw.<br>n (%)             | Wart.oczekiw.<br>(%) |      |           |
| II           | 23 (21,5)                            | 21,0                 | 35 (33,3)                         | 30,5                 | 1,33 | 1,01-1,74 |
| ID           | 52 (48,6)                            | 49,6                 | 46 (43,8)                         | 49,4                 | 0,91 | 0,69-1,19 |
| DD           | 32 (29,9)                            | 29,4                 | 24 (22,9)                         | 20,1                 | 0,83 | 0,59-1,16 |
| Suma         | 107 (100,0)                          | 100,0                | 105 (100,0)                       | 100,0                |      |           |
| Allele ACE   |                                      |                      |                                   |                      |      |           |
| I            | 98 (45,8)                            | -                    | 116 (55,2)                        | -                    | 1,21 | 1,00-1,47 |
| D            | 116 (54,2)                           | -                    | 94 (44,8)                         | -                    | 0,83 | 0,68-1,00 |
| Suma         | 214 (100,0)                          | -                    | 210 (100,0)                       | -                    |      |           |

 $\Delta\text{BMI}$  – przyrost masy ciała, P.U. – przedział ufności, R.R. – współczynnik ryzyka

## Wnioski

Mimo obserwowanej przewagi występowania genotypu II oraz allele I w grupie ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ( $\Delta\text{BMI} > 5$ ) nie można wskazać ścisłej korelacji genotypu II z większym ryzykiem wystąpienia nadwagi (brak istotności statystycznej). Wyniki te powinny zostać zweryfikowane w większej liczebnie grupie kobiet. Na tym etapie badań rezultaty pracy nie sugerują istnienia związku polimorfizmu I/D genu ACE z przyrostem masy ciała w badanej grupie kobiet ciężarnych.

**Praca była realizowana ze środków finansowych programu naukowego KBN nr P05E 061 28.**

## Piśmiennictwo

- Tatoń J, Czech A, Bernas M. Genetyczne podstawy etiologii otyłości. W: Otyłość: zespół metaboliczny. Pod red. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007, 69-116.
- Kramer H, Wu X, Kan D, [et al.]. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and obesity: an examination of three black populations. *Obes Res.* 2005, 13, 823-828.
- Um J, Mun K, An N, [et al.]. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and BMI in obese Korean women. *Clin Chim Acta.* 2003, 328, 173-178.
- Ryan A, Nicklas B, Berman D, [et al.]. The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care.* 2001, 24, 1646-1652.
- Negrel R, Gaillard D, Ailhaud G. Prostacyclin as a potent effector of adipose-cell differentiation. *Biochem J.* 1989, 257, 399-405.
- Darimont C, Ailhaud G, Negrel R. Prostacyclin as an indicator of preadipocyte transformation: studies in vivo by microdialysis and in vitro. *Cancer Res.* 1994, 54, 643-645.
- Umemura S, Nyui N, Tamura K, [et al.]. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am J Hypertens.* 1997, 10, 629-633.
- Egan B, Stepniakowski K, Goodfriend T. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens.* 1994, 7, 886-893.
- Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett F, [et al.]. ACE angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997, 11, 107-111.
- Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, [et al.]. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003, 138, 17-23.
- Katsuya T, Horiuchi M, Chen Y, [et al.]. Relations between deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995, 15, 779-782.
- Ryan A, Nicklas B, Berman D, [et al.]. The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care.* 2001, 24, 1646-1652.
- Thomas G, Tomlinson B, Chan J, [et al.]. Renin-angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001, 24, 356-361.
- Hubert C, Houot A, Corvol P, [et al.]. Structure of the angiotensin I converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem.* 1991, 266, 15377-15383.
- Mattei M, Hubert C, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet.* 1997, 51, 1041.
- Danser A, Schalekamp M, Bax W, [et al.]. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995, 92, 1387-1388.
- Li J, Hu HY, Zhao YN. Serum angiotensin-converting enzyme activity in pregnancy-induced hypertension. *Gynecol Obstet Invest.* 1992, 33, 138-141.
- Chiang F, Lai Z, Chern T, [et al.]. Lack of association of the angiotensin converting enzyme polymorphism with essential hypertension in a Chinese population. *Am J Hypertens.* 1997, 10, 197-201.
- Rigat B, Hubert C, Corvol P, [et al.]. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res.* 1992, 20, 1433.
- Shangmugam V, Sell K, Saha B. Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl.* 1993, 3, 120-121.
- Ueda S, Heeley R, Lees K, [et al.]. Mistyping of the human angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: frequency causes and possible methods to avoid errors in typing. *J Mol Endocrinol.* 1996, 17, 27, 30.
- Singer D, Missouri C, Jeffery S. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. What to do about confusion? *Circulation.* 1996, 94, 236-239.
- Viitanen I, Pihlajamaki J, Halonen P, [et al.]. Association of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-I promoter gene polymorphisms with features of the insulin resistance syndrome in patients with premature coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2001, 157, 57-64.
- Engeli S, Negrel R, Sharma A. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2000, 35, 1270-1277.
- Morris A, Petrie J, Ueda S, [et al.]. Pressor and subpressor doses of angiotensin II increase insulin sensitivity in NIDDM. Dissociation of metabolic and blood pressure effects. *Diabetes.* 1994, 43, 1445-1449.
- Nagi D, Foy C, Mohamed-Ali V, [et al.]. Angiotensin-1-converting gene (ACE) gene polymorphism, plasma ACE levels, and their association with the metabolic syndrome and electrocardiographic coronary artery disease in Pima Indians. *Metabolism.* 1998, 47, 622-626.
- Hagberg J, Ferrell R, Dengel D, [et al.]. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension.* 1999, 34, 18-23.