

## Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych i zarazem modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Nadciśnienie tętnicze należy do głównych przyczyn zgonów, inwalidztwa oraz pogorszenia jakości życia w większości krajów rozwiniętych. Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) stanowi podstawowy mechanizm regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu. Niewłaściwa regulacja RAAS stanowi istotny czynnik w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Zidentyfikowano liczną grupę polimorfizmów genów kodujących poszczególne elementy RAAS. Ustalono zależności pomiędzy występowaniem określonych polimorfizmów, a stopniem ekspresji genów RAAS, przekładającej się na stężenia jego składowych. Dysfunkcja śródbłónka stanowi istotne ogniwo patogenezy chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca, przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie płucne, choroba naczyń obwodowych, cukrzyca typu 2 i przewlekła niewydolność nerek.

Zasadniczym celem badań była ocena znaczenia wybranych polimorfizmów SNP genów układu renina-angiotensyna-aldosteron u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto celem badań było ustalenie wpływu zmienności genetycznej w zakresie wybranych genów układu renina-angiotensyna-aldosteron na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego i występowanie niekorzystnych rokowniczo zmian (wyższe ciśnienie tętna, nieprawidłowa zmienność ciśnienia tętniczego) w 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego. Podjęto również próbę oceny znaczenia wybranych polimorfizmów SNP układu RAA w kontekście niekorzystnych zmian sercowo-naczyniowych w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych (występowanie zwężeń, pogrubienie kompleksu IMT) i tętnicy ramiennej (zmniejszenie rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłónka FMD).

Grupa badana składała się z 78 osób ze średnią wieku 70,71 lat. 52 osoby chorowały na nadciśnienie tętnicze, leczone farmakologicznie. 26 pozostałych osób, o podobnej charakterystyce antropometrycznej, niechorujących na nadciśnienie tętnicze włączono do badania jako grupę

kontrolną. U wszystkich badanych przeprowadzono analizę polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) genu angiotensynogenu (AGT): rs4762 (C3889T), rs5049 (G-217A), rs5051 (G-6A) i rs699 (T4072C); genu konwertującego angiotensynę (ACE) rs4343 (G2350A), genu receptora typu 1 angiotensyny II (AGTR1): rs5182 (C573T) i rs5186 (A1166C) i genu syntetazy aldosteronu (CYP11B2) rs1799998. Przeprowadzono także badanie ankietowe, oznaczono lipidogram, stężenie glukozy we krwi, przeprowadzono 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz wykonano badania obrazowe: badanie ultrasonograficzne tętnicy ramiennej z oceną jej rozszerzalności zależnej od śródbłonna (FMD) i badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych z oceną grubości kompleksu intima media (IMT).

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że:

1. Występowanie nadciśnienia tętniczego może być związane z istnieniem predyspozycji genetycznych wynikających z obecności określonych polimorfizmów typu SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron.
2. U chorych z nadciśnieniem tętniczym, pomimo stosowania leków hipotensyjnych, określone polimorfizmy typu SNP układu renina-angiotensyna-aldosteron mogą wpływać na występowanie niekorzystnych rokowniczo zmian sercowo-naczyniowych tj. wyższe ciśnienie tętna, nieprawidłowa zmienność ciśnienia tętniczego, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego oraz zmiany morfologiczne w tętnicach szyjnych.
3. Zmienność genetyczna w układzie renina-angiotensyna-aldosteron może mieć znacznie dla skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego.
4. Ocenę występowania alleli wybranych polimorfizmów układu renina-angiotensyna-aldosteron można zastosować jako potencjalny test predykcji wyrównania nadciśnienia tętniczego.

## Summary

Hypertension is one of the main and also modifiable risk factors for cardiovascular disease.

Hypertension is one of the main causes of death, disability and the deterioration of the quality of life in most developed countries. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the basic mechanism for regulating the body's water and electrolyte balance. Inappropriate RAAS regulation is an important factor in the pathogenesis of hypertension. A large group of gene polymorphisms encoding RAAS elements has been identified. The relationship between the occurrence of specific polymorphisms and the degree of expression of the RAAS genes, which translate into the concentrations of its protein components, has been described.

Endothelial dysfunction is an important link to the pathogenesis of cardiovascular diseases such as hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, pulmonary hypertension, peripheral vascular disease, type II diabetes and chronic renal failure.

The main goal of this study is to evaluate the importance of selected SNP polymorphisms of the RAAS system genes in patients with essential hypertension. In addition to this, the goal of this study was to determine the effects of genetic variability in selected genes of the RAAS system on the effectiveness of treatment in hypertension and the occurrence of adverse prognostic parameters (elevated pulse pressure and abnormal blood pressure variability) in a 24-hour outpatient blood pressure monitoring setting. An attempt is also made to evaluate the significance of selected RAP SNP polymorphisms in the context of adverse cardiovascular changes in the ultrasound of the carotid arteries (occurrence of stenoses, thickening of the IMT intima media thickness [IMT] complex) and brachial arteries (reduction of brachial artery dependent flow mediated dilatation [FMD]).

The study group consisted of 78 people with an average age of 70.71 years. 52 people suffered from essential hypertension, who were pharmacologically treated. The other 26 people with similar anthropometric characteristics were not suffering from essential hypertension and thus were included in the study as a control group. All subjects underwent single nucleotide polymorphism (SNP) analysis of the angiotensinogen gene (AGT): rs4762 (C3889T), rs5049 (G-217A), rs5051 (G-6A) and rs699 (T4072C); angiotensin converting gene (ACE) rs4343 (G2350A), angiotensin II receptor 1 gene (AGTR1): rs5182 (C573T) and rs5186 (A1166C) and the aldosterone synthetase gene (CYP11B2) rs1799998. In addition to that a survey was carried out. A lipidogram and the blood glucose levels were determined, a 24-hour outpatient blood pressure monitoring and imaging tests were performed such as ultrasound imaging of the brachial arteries with evaluation of their

FMD and of the carotid arteries with IMT evaluation.

Based on the conducted research it has been shown that:

1. The occurrence of essential hypertension may be associated with the existence of a genetic predisposition resulting from the presence of certain SNP-type polymorphisms of the RAAS.
2. In hypertensive patients certain SNP polymorphisms of the RAAS may affect the occurrence of prognostically adverse cardiovascular changes, i.e. elevated pulse pressure, abnormal blood pressure variability, endothelial dysfunction and morphological changes in the carotid arteries, despite the use of antihypertensive drugs.
3. Genetic variation in the RAAS may be an important factor in the treatment of essential hypertension.
4. The evaluation of allele occurrence of selected polymorphisms of the RAAS may be used as a potential predictive test for the compensation of hypertension.